

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 793**

51 Int. Cl.:

C07D 498/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5386 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010** **E 10716162 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013** **EP 2419432**

54 Título: **Compuestos de pirimidina, su uso como inhibidores de la mTOR quinasa y de la PI3 quinasa, y su síntesis**

30 Prioridad:

17.04.2009 US 170138 P

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

24.01.2014

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**VERHEIJEN, JEROEN CUNERA;
ZASK, ARIE;
RICHARD, DAVID JAMES;
KAPLAN, JOSHUA AARON y
CURRAN, KEVIN JOSEPH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 439 793 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

Compuestos de pirimidina, su uso como inhibidores de la mTOR quinasa y de la PI3 quinasa, y su síntesis

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a compuestos de pirimidina, a composiciones que comprenden tales compuestos, y a procedimientos para la síntesis de tales compuestos. La invención se refiere a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con PI3K.

Antecedentes de la invención

- 10 El fosfatidilinositol (en lo sucesivo en la presente memoria abreviado como "PI") es uno de los fosfolípidos de las membranas celulares. En los últimos años se ha hecho evidente que el PI también desempeña un importante papel en la transducción intracelular de señales. Se conoce bien en la técnica que el (4,5) bisfosfato de PI (PI(4,5)P2 o PIP2) se degrada en diacilglicerol y (1,4,5) trifosfato de inositol mediante la fosfolipasa C para inducir la activación de la proteína quinasa C y la movilización del calcio intracelular, respectivamente [M. J. Berridge y col., Nature, 312, 315 (1984); Y. Nishizuka, Science, 225, 1365 (1984)].

- 15 A finales de los 80, se descubrió que la fosfatidilinositol-3 quinasa ("PI3K") es una enzima que fosforila la posición 3 del anillo de inositol del fosfatidilinositol [D. Whitman y col., Nature, 332, 664 (1988)]. Cuando se descubrió la PI3K, se consideró originariamente que era una enzima individual. Sin embargo, se ha clarificado recientemente que existe una pluralidad de subtipos de la PI3K. Hasta la fecha se han identificado tres subtipos principales de la PI3K basándose en su especificidad de sustrato *in vitro*, y estas tres se designan clase I (a y b), clase II, y clase III [B. Vanhaesebroeck, Trend en Biol. Sci., 22, 267(1997)].

- 20 El subtipo de PI3K de clase Ia ha sido el más ampliamente investigado hasta la fecha. Dentro del subtipo de clase Ia hay tres isoformas (α , β y δ) que existen como heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 50-85 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 que se unen a residuos de tirosina fosforilada dentro de receptores de factores de crecimiento o moléculas adaptadoras y localizan de ese modo la PI3K en la membrana celular interior. En la membrana celular interior, la PI3K convierte PIP2 en PIP3 (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato) que sirve para localizar los efectores PDK1 y Akt corriente abajo en la membrana celular interior donde se produce la activación de la Akt. La Akt activada media una gran variedad de efectos que incluyen inhibición de la apoptosis, desarrollo del ciclo celular, respuesta a la señalización de insulina, y proliferación celular. Los subtipos de PI3K de clase Ia también contienen dominios de unión a Ras (RBD) que permiten la asociación con Ras activado proporcionando otro mecanismo para la localización de membrana de PI3K. Se ha
- 25 mostrado que las formas oncogénicas activadas de receptores de factores de crecimiento, Ras, e incluso PI3K quinasa elevan de forma aberrante la señalización de la ruta PI3K/Akt/mTOR dando como resultado la transformación celular. Como componente principal de la ruta de señalización PI3K/Akt/mTOR, PI3K (en particular la isoforma α de la clase Ia) se ha convertido en el objetivo terapéutico principal en el desarrollo de fármacos para el cáncer.

- 35 Los sustratos para las PI3K de clase I son PI, PI(4)P y PI(4,5)P2, siendo PI(4,5)P2 el más favorable. Las PI3K de clase I se dividen además en dos grupos, clase Ia y clase Ib, debido a su mecanismo de activación y subunidades reguladoras asociadas. La PI3K de clase Ib es una p110 γ que se activa por interacción con receptores acoplados a proteína G. La interacción entre p110 γ y los receptores acoplados a proteína G está mediada por subunidades reguladoras de 110, 87, y 84 kDa.

- 40 PI y PI(4)P son los sustratos conocidos para las PI3K de clase II; PI(4,5)P2 no es un sustrato para las enzimas de esta clase. Las PI3K de clase II incluyen las isoformas C2 α , C2 β y C2 γ de PI3K, que contienen dominios C2 y el C terminal, lo que implica que su actividad está regulada por iones calcio.

- 45 El sustrato para las PI3K de clase III es únicamente PI. Aún no se ha clarificado un mecanismo para la activación de las PI3K de clase III. Debido a que cada subtipo tiene su propio mecanismo de actividad reguladora, es probable que el mecanismo o mecanismos de activación dependan de estímulos específicos a cada clase de PI3K.

- El compuesto PI103 (3-(4-(4-morfolinil)pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol) inhibe PI3K α y PI3K γ , así como los complejos de mTOR con valores de CI₅₀ de 2, 3, y 50-80 nM, respectivamente. La dosificación I.P. de este compuesto en ratones en modelos de cáncer de xenoinjerto de tumor humano demostró actividad frente a numerosos modelos de tumor humano, incluyendo glioblastoma (PTEN null U87MG), próstata (PC3), mama (MDA-MB-468 y MDA-MB-435) carcinoma de colon (HCT 116); y carcinoma de ovario (SKOV3 y IGROV-1); (Raynaud y col., Pharmacologic Characterization of a Potent Inhibitor of Class I Phosphatidylinositide 3-Kinases, Cancer Res. 2007 67: 5840-5850).
- 50

- El compuesto ZSTK474 (2-(2-difluorometilbenzoimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina) inhibe PI3K α y PI3K γ , pero no la enzima mTOR con valores de CI₅₀ de 16, 4,6 y >10,000 nM respectivamente (Dexin Kong y Takao Yamori, ZSTK474 is an ATP-competitive inhibitor of class I phosphatidylinositol 3 kinase isoforms, Cancer Science, 2007, 98:10 1638-1642). La administración oral crónica de ZSTK474 en modelos de cáncer de xenoinjerto de tumor
- 55

humano inhibió completamente el crecimiento que se originó a partir de un cáncer de pulmón no microcítico (A549), un cáncer de próstata (PC-3), y un cáncer de colon (WiDr) con una dosis de 400 mg/kg. (Yaguchi y col., Antitumor Activity of ZSTK474, a New Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor, J. Natl. Cancer Inst. 98: 545-556).

El compuesto NVP-BEZ-235 (2-metil-2-(4-(3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)propanonitrilo) inhibe tanto PI3K α como PI3K γ así como la enzima mTOR con valores de CI₅₀ de 4, 5, y "nanomolar". El ensayo en modelos de cáncer de xenoinjerto de tumor humano demostró actividad frente a modelos de tumor humano de cáncer de próstata (PC-3) y glioblastoma (U-87). Comenzó los ensayos clínicos en diciembre de 2006.

(Verheijen, J.C y Zask, A, Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs, Drugs Fut. 2007, 32(6) 537-547).

El compuesto SF-1126 (un profármaco de LY-294002, que es 2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopirán-4-ona) es "un pan-inhibidor de PI3K". Es activo en modelos de cáncer de ratón preclínicos de cáncer de próstata, mama, ovario, pulmón, mieloma múltiple, y cerebro. Comienza los ensayos clínicos en abril de 2007 para los tumores sólidos de cáncer endometrial, de células renales, pulmón, próstata refractario a hormonas y ovario (Verheijen, J.C y Zask, A., Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs, Drugs Fut. 2007, 32(6) 537-547). El documento de solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos US 2009 / 0098086 desvela ciertos compuestos de tienopirimidina y pirazolopirimidina y su actividad inhibitoria de mTOR quinasa y PI3 quinasa.

Exelixis Inc (So San Francisco, CA) presentó recientemente INDs para XL-147 (un pan-inhibidor de PI3K selectivo de estructura desconocida) y XL-765 (un inhibidor mixto de mTOR y PI3K de estructura desconocida) como agentes anticancerígenos inhibidores mixtos de PI3K γ y δ de corta acción TargeGen. TG-100115, está en ensayos clínicos en fase I/II para el tratamiento de infarto que sigue a la isquemia del miocardio-daño por reperfusión. El inhibidor de PI3K β antitrombótico de Cerylid CBL-1309 (estructura desconocida) ha completado los estudios de toxicología clínica.

De acuerdo con Verheijen, J C. y Zask, A., Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs, Drugs Fut. 2007, 32(6): 537-547.

Aunque parece claro que la inhibición de una isoforma es esencial para la actividad antitumoral de los inhibidores de PI3K, no está claro si un inhibidor más selectivo de una isoforma de PI3K en particular puede conducir a menores efectos biológicos no deseados. Se ha publicado recientemente que las isoformas de clase I no PI3K α (PI3K β , δ y γ) tienen la capacidad de inducir transformación oncogénica en las células, sugiriendo que los inhibidores no específicos de isoformas pueden ofrecer un mayor potencial terapéutico que los inhibidores específicos.

La selectividad frente a otras quinasas relacionadas también es una consideración importante para el desarrollo de inhibidores de PI3K. Mientras que los inhibidores selectivos pueden ser preferentes para evitar efectos secundarios no deseados, se ha publicado que la inhibición de objetivos múltiples en la ruta PI3K/Akt (por ejemplo, PI3K α y mTOR [diana de rapamicina en células de mamífero]) puede conducir a una mayor eficacia. Es posible que los inhibidores de lípido quinasa se puedan comparar con los inhibidores de proteína quinasa en que los inhibidores no selectivos también se pueden presentar en la clínica.

La diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), es una proteína de señalización celular que regula la respuesta de células tumorales a nutrientes y factores de crecimiento, así como el control del suministro sanguíneo al tumor a través de efectos en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los inhibidores de mTOR privan de alimentos a las células cancerígenas y reducen el tamaño de los tumores por inhibición del efecto de la mTOR. Todos los inhibidores de la mTOR se unen a la mTOR quinasa. Esto tiene al menos dos efectos importantes. En primer lugar, mTOR es un mediador corriente abajo de la ruta de PI3K/Akt. Se piensa que la ruta de PI3K/Akt está sobreactivada en numerosos cánceres y puede justificar la amplia respuesta de diversos cánceres a los inhibidores de mTOR. La sobreactivación de la ruta corriente arriba causaría normalmente que la mTOR quinasa se sobreactive también. Sin embargo, en presencia de inhibidores de mTOR, este procedimiento se bloquea. El efecto bloqueante evita la señalización de mTOR a rutas corriente abajo que controlan el crecimiento celular. La sobreactivación de la ruta de PI3K/Akt quinasa se asocia frecuentemente con mutaciones del gen PTEN, que es común en numerosos cánceres y puede ayudar a predecir los tumores que responderán a los inhibidores de mTOR. El segundo efecto principal de la inhibición de mTOR es la antiangiogénesis, a través de la disminución de los niveles de VEGF.

En ensayos de laboratorio, se ha descubierto que ciertos agentes de quimioterapia son más eficaces en presencia de inhibidores de mTOR. George, J.N., y col., Cancer Research, 61, 1527-1532, 2001. Resultados de laboratorio adicionales han mostrado que algunas células de rhabdomiocarcinoma mueren en presencia de inhibidores de mTOR. Las funciones completas de la mTOR quinasa y los efectos de la inhibición de la mTOR no se comprenden completamente.

Existen tres inhibidores de mTOR, que han avanzado a ensayos clínicos. Estos compuestos son Torisel de Wyeth, también conocido como 2-metilpropanoato de 42-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-rapamicina, CCI-779 o Temsirolimus; Everolimus de Novartis, también conocido como 42-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, o RAD 001; y AP23573 de Ariad

también conocido como 42-(dimetilfopsinoil)-rapamicina. La FDA ha aprobado Torisel para el tratamiento de carcinomas de células renales avanzado. Además, Torisel es activo que en un modelo de ratón de xenoinjerto NOS/SCID de leucemia linfoblástica aguda [Teachey y col., Blood, 107(3), 1149-1155, 2006]. El 30 de marzo de 2009, la agencia Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó Everolimus (AFINITOR™) para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. La FDA ha dado el estado de fármaco huérfano y revisión acelerada a AP23573 para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos y hueso.

Los tres inhibidores de mTOR tienen perfiles farmacocinéticos no lineales, aunque reproducibles. Los valores del área media bajo la curva (AUC) para estos fármacos aumentan de modo relacionado con menos de una dosis. Los tres compuestos son derivados semisintéticos del antibiótico macrólido natural rapamicina. Sería deseable descubrir compuestos completamente sintéticos, que inhiban mTOR, que sean más potentes y que exhiban una mejora en el comportamiento farmacocinético.

El miembro de la familia de PI3K descubierto más recientemente se identificó en células humanas y se denominó SMG-1 humano o hSMG-1. Yamashita (Genes Dev. 2001 15: 2215-2228) caracterizó dos isoformas de las proteínas hSMG-1, p430 y p400, que se expresan en diversas líneas celulares humanas, de mono, rata y ratón. La isoforma de hSMG-1 p400 de Yamashita es una proteína de 3529 aminoácidos y 396.040 daltons. Brumbaugh (Molecular Cell, Volumen 14, Número 5, 4 de junio de 2004, Páginas 585-598) aisló un polipéptido de 3521 aminoácidos con una masa molecular deducida de 395 kDa. La hSMG-1 de Brumbaugh es ocho aminoácidos más corta en el extremo amino terminal que la proteína aislada por Yamashita.

Tanto hUpf1 como p53 son objetivos fisiológicos para hSMG-1 en células intactas. La rapamicina en presencia de FKBP12 recombinante purificado no inhibe la actividad de quinasa de hSMG-1. Wortmannin, el agente antiinfectivo esteroideo modificado, y la purina cafeína inhiben la actividad de quinasa de hSMG-1 con valores de CI_{50} de ~60 nM y 0,3 mM, respectivamente. Sin embargo, son inhibidores no específicos de proteína quinasa.

La inhibición específica de hSMG-1 es una estrategia terapéutica potencial debido a que los inhibidores de hSMG-1 causan la acumulación de proteínas p53 truncadas a partir de un alelo de codón de terminación de la traducción prematura (PTC), así como el aumento en el nivel de ARNm con el PTC, abriendo la posibilidad de la estrategia anterior mediante la supresión específica de la degradación del ARNm mediada por mutación (NMD) a través de la inhibición de hSMG-1.

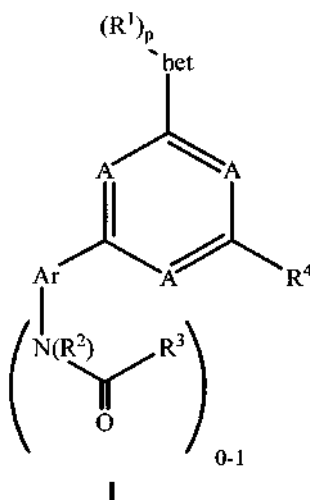
Una cuarta parte de todas las mutaciones en las enfermedades genéticas humanas y cánceres son del tipo que pueden dirigir el correspondiente ARNm por NMD. Aunque la NMD protege a la célula frente a las mutaciones de ganancia de función perjudiciales causadas por el efecto negativo dominante de proteínas truncadas aberrantes, existen algunos casos en los que las proteínas truncadas no muestran tal efecto, sino que retienen la actividad residual y pueden compensar la función génica normal. De ese modo, la inhibición específica de la NMD puede proporcionar una nueva estrategia terapéutica basada en el tipo de mutación en lugar de en el gen en el que reside la mutación.

Los inhibidores de SMG-1 pueden rescatar la síntesis de proteínas maduras mediante dos mecanismos independientes (es decir, la inhibición de la NMD que aumenta el nivel de ARNm y la supresión de la terminación de la traducción que conduce a la síntesis de un producto de proteína madura de lectura). En este sentido, los inhibidores específicos de hSMG-1 serán de importancia terapéutica potencial para todas las enfermedades genéticas asociadas con mutaciones PTC.

Como se ha explicado anteriormente, se espera que los inhibidores de PI3K, los inhibidores de mTOR, y los inhibidores de hSMG-1 sean nuevos tipos de medicamentos útiles frente a los trastornos de proliferación celular, especialmente como agentes carcinostáticos. Por lo tanto, sería ventajoso disponer de inhibidores de PI3K, inhibidores de mTOR, e inhibidores de hSMG-1 nuevos como regímenes de tratamiento potencial para enfermedades relacionadas con mTOR, PI3K, y hSMG-1. La presente invención se refiere a estos y otros fines importantes.

Sumario de la invención

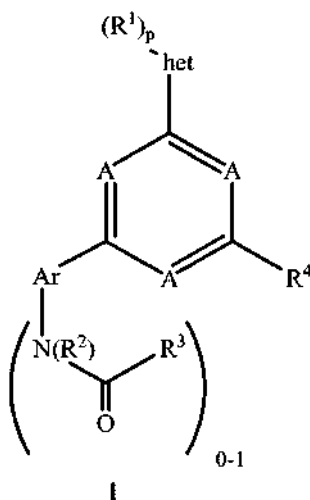
En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables constituyentes son como se definen a continuación. En otros aspectos, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la invención, y procedimientos para la preparación de compuestos de la invención. También se describen procedimientos para la inhibición de PI3K, mTOR y hSMG-1 en un sujeto, y procedimientos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con PI3K, relacionadas con mTOR y relacionadas con hSMG-1 en un mamífero con necesidad del mismo.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que;

R¹ es independientemente alquil C₁-C₆-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₉-, halógeno, o hidroxilo;

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

het es un grupo heterobicyclil C₅-C₉- con puente que contiene al menos un átomo de oxígeno, al menos un átomo de nitrógeno, y opcionalmente heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y está conectado al grupo pirimidinilo a través de uno de los átomos de nitrógeno;

uno de A es C-R⁵ y los otros dos son N;

Ar es aril C₆-C₁₄- o heteroaril C₁-C₉- en el que el aril C₆-C₁₄- o heteroaril C₁-C₉- está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil C₁-C₆-, halógeno, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C₁-C₆)-, H₂N-, aminoalquil-, di(alquil C₁-C₆)amino-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)carboxil-, di(alquil C₁-C₆)amido-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)amido-, y O₂N-;

y en el que el aril C₆-C₁₄- o heteroaril C₁-C₉- está unido al núcleo de pirimidina a través de un átomo de carbono del aril C₆-C₁₄- o heteroaril C₁-C₉-;

R² es H o alquil C₁-C₆-;

R³ es R⁶-, R⁷R⁸N-, R⁹S-, o R⁹O-;

R⁶- es:

- a) H;
- b) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- i) alcoxi C₁-C₆-,
 - ii) H₂N-,
 - 5 iii) (alquil C₁-C₆)amino-,
 - iv) di(alquil C₁-C₆)amino-,
 - v) aril C₆-C₁₄-,
 - vi) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,
 - vii) y heteroaril C₁-C₉-;
- 10 c) alcoxi C₁-C₆-;
- d) heteroaril C₁-C₉- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- i) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con H₂N-,
 - ii) heterociclil(alquil C₁-C₆)-,
 - iii) halógeno,
 - 15 iv) hidroxilo,
 - v) H₂N-,
 - vi) O₂N-,
 - vii) H₂NSO₂-,
 - viii) HO₂C-,
 - 20 ix) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
 - x) (alcoxi C₁-C₆)C(O)NH-,
 - xi) (alquil C₁-C₆)amino-,
 - xii) di(alquil C₁-C₆)amino-,
 - xiii) R¹⁰R¹¹NC(O)-,
 - 25 xiv) R¹⁰O-,
 - xv) R¹⁰R¹¹N-,
 - xvi) R¹⁰R¹¹NS(O)₂-,
 - xvii) R¹⁰S(O)₂NR¹¹-,
 - xviii) R¹⁰R¹¹NC(O)NH-,
 - 30 xix) R¹⁰S-,
 - xx) R¹⁰S(O)-,
 - xxi) R¹⁰S(O)₂-,
 - xxii) R¹⁰C(O)-,
 - xxiii) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆- o hidroxilalquil C₁-C₆-,
 - 35 xxiv) hidroxilalquil C₁-C₆-,
 - xxv) y perfluoroalquil(C₁-C₆)-
- e) hidroxilalquil C₁-C₆-;

f) heterociclil C₁-C₉-;

g) aril C₆-C₁₄- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- i) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con H₂N-,
- ii) heterociclil(alquil C₁-C₆)-,
- iii) halógeno,
- iv) hidroxilo,
- v) H₂N-,
- vi) O₂N-,
- vii) H₂NSO₂-,
- viii) HO₂C-,
- ix) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
- x) (alcoxi C₁-C₆)C(O)NH-,
- xi) (alquil C₁-C₆)amino-,
- xii) di(alquil C₁-C₆)amino-,
- xiii) R¹⁰R¹¹NC(O)-,
- xiv) R¹⁰O-,
- xv) R¹⁰R¹¹N-,
- xvi) R¹⁰R¹¹NS(O)₂-,
- xvii) R¹⁰S(O)₂NR¹¹-,
- xviii) R¹⁰R¹¹NC(O)NH-,
- xix) R¹⁰S-,
- xx) R¹⁰S(O)-,
- xxi) R¹⁰S(O)₂-,
- xxii) R¹⁰C(O)-,
- xxiii) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆- o hidroxilalquil C₁-C₆-,
- xxiv) hidroxilalquil C₁-C₆-,
- xxv) y perfluoroalquil(C₁-C₆)-;

h) o C₃-C₈cicloalquil-;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente H, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆(alquileo C₂-C₆)-, (alquil C₁-C₆)amino-alquileo C₂-C₆-, di(alquil C₁-C₆)amino-alquileo C₂-C₆-, alquileo C₂-C₆-, alquileo C₂-C₆-, aril C₆-C₁₄-, (aril C₆-C₁₄)alquil-, cicloalquil C₃-C₈-, heteroaril C₁-C₉-, (heteroaril C₁-C₉)alquil-, heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, o heterociclil(alquil C₁-C₆)-;

o R¹⁰ y R¹¹, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros en el que hasta dos de los átomos de carbono del heterociclo están opcionalmente reemplazados con -N(H)-, -N(alquil C₁-C₆)-, -N(cicloalquil C₃-C₈)-, -N(aril C₆-C₁₄)-, -N(heteroaril C₁-C₉)-, -S-, -SO-, -S(O)₂- o -O- y en el que cualquier átomo de carbono del heterociclo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil C₁-C₆-, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, y heterociclil C₁-C₉-;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre:

(a) H;

(b) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (i) acil C₁-C₈-
- (ii) alcoxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido con -NH₂,
- (iii) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
- (iv) H₂N-,
- (v) (alquil C₁-C₆)amino-,
- (vi) di(alquil C₁-C₆)amino-,
- (vii) (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, opcionalmente sustituido con

A) H₂N-,

B) (alquil C₁-C₆)amino-,

C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,

(viii) aril C₆-C₁₄-,

(ix) cicloalquil C₃-C₈-

(x) halógeno,

(xi) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,

(xii) HO₂C-,

(xiii) NC-,

(xiv) R¹⁰C(O)NR¹¹-,

(xv) R¹⁰R¹¹NC(O)-,

(xvi) y heteroaril C₁-C₉-;

- (c) alcoxi C₁-C₆-;
 (d) heteroaril C₁-C₉- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

(i) alcoxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido con

- 5 A) H₂N-,
 B) (alquil C₁-C₆)amino-,
 C) di(alquil C₁-C₆)amino-,
 D) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,
 E) o hidroxilo,

(ii) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,

10 (iii) (alcoxi C₁-C₆)C(O)NH-,

(iv) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con

- A) H₂N-,
 B) (alquil C₁-C₆)amino-,
 C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,

15 (v) (alquil C₁-C₆)amino-,

(vi) di(alquil C₁-C₆)amino-,

(vii) (alquil C₁-C₆)amido- opcionalmente sustituido con

- A) H₂N-,
 B) (alquil C₁-C₆)amino-,
 C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,

20 (viii) (alquil C₁-C₆)carboxiamido-,

(ix) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆- o hidroxilalquil C₁-C₆-,

(x) heterociclil(alquil C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,

(xi) halógeno,

25 (xii) hidroxilo,

(xiii) hidroxilalquil C₁-C₆-,

(xiv) perfluoroalquil(C₁-C₆)-,

(xv) H₂N-,

(xvi) O₂N-,

30 (xvii) H₂NSO₂-,

(xviii) HO₂C-,

(xix) NC-,

(xx) R¹⁰R¹¹NC(O)-,

(xxi) R¹⁰R¹¹NNHC(O)-,

35 (xxii) R¹⁰O-,

(xxiii) R¹⁰R¹¹N-,

(xxiv) R¹⁰R¹¹NS(O)₂-,

(xxv) R¹⁰S(O)₂NR¹¹-,

(xxvi) R¹⁰R¹¹NC(O)NH-,

- (xxvii) $R^{10}S-$,
 (xxviii) $R^{10}S(O)-$,
 (xxix) $R^{10}S(O)_2-$,
 (xxx) y $R^{10}C(O)-$;
- 5 (e) hidroxilalquil C_1-C_6- ;
 (f) heterociclil C_1-C_9- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- (i) alquil C_1-C_6- ,
 (ii) heterociclil(alquil C_1-C_6-),
 (iii) (aril C_6-C_{14})alquil-,
- 10 (iv) acil C_1-C_8- ,
 (v) (alcoxi C_1-C_6)carbonil-,
 (vi) (alquil C_1-C_6)carboxil- ,
 (vii) halógeno,
 (viii) haloalquil C_1-C_6- ,
- 15 (ix) hidroxilo,
 (x) hidroxialquil C_1-C_6- ,
 (xi) H_2N- ,
 (xii) (alquil C_1-C_6)amino-,
 (xiii) di(alquil C_1-C_6)amino-,
- 20 (xiv) HO_2C- ,
 (xv) (alcoxi C_1-C_6)carbonil-,
 (xvi) (alquil C_1-C_6)carboxil-,
 (xvii) (alquil C_1-C_6)amido-,
 (xviii) $H_2NC(O)-$,
- 25 (xix) (alquil C_1-C_6)carboxiamido-,
 (xx) y $-NO_2$;
- (g) aril $C_6-C_{14}-$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- (i) alcoxi C_1-C_6- opcionalmente sustituido con
- A) H_2N- ,
- 30 B) (alquil C_1-C_6)amino-,
 C) di(alquil C_1-C_6)amino-,
 D) heterociclil C_1-C_9- opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6- ,
 E) e hidroxilo,
- (ii) (alcoxi C_1-C_6)carbonil-,
 (iii) (alcoxi C_1-C_6) $C(O)NH-$,
 (iv) alquil C_1-C_6- opcionalmente sustituido con
- 35 A) H_2N- ,
 B) (alquil C_1-C_6)amino-,

C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,

(v) (alquil C₁-C₆)amino-,

(vi) di(alquil C₁-C₆)amino-,

(vii) (alquil C₁-C₆)amido- opcionalmente sustituido con

5 A) H₂N-,

B) (alquil C₁-C₆)amino-,

C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,

(viii) (alquil C₁-C₆)carboxiamido-,

10 (ix) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆- o hidroxilalquil C₁-C₆-,

(x) heterociclil(alquil C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,

(xi) halógeno,

(xii) hidroxilo,

(xiii) hidroxilalquil C₁-C₆-,

15 (xiv) perfluoroalquil(C₁-C₆)-,

(xv) H₂N-,

(xvi) O₂N-,

(xvii) H₂NSO₂-,

(xviii) HO₂C-,

(xix) NC-,

20 (xx) R¹⁰R¹¹NC(O)-,

(xxi) R¹⁰R¹¹NNHC(O)-,

(xxii) R¹⁰O-,

(xxiii) R¹⁰R¹¹N-,

(xxiv) R¹⁰R¹¹NS(O)₂-,

25 (xxv) R¹⁰S(O)₂NR¹¹-,

(xxvi) R¹⁰R¹¹NC(O)NH-,

(xxvii) R¹⁰S-,

(xxviii) R¹⁰S(O)-,

(xxix) R¹⁰S(O)₂-,

30 (xxx) y R¹⁰C(O)-;

(h) y cicloalquil C₃-C₈- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

(i) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con halógeno,

(ii) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,

35 (iii) (alquil C₁-C₆)amido-,

(iv) (alquil C₁-C₆)carboxiamido-,

(v) (alquil C₁-C₆)carboxil-,

(vi) alcoxi C₁-C₆-,

(vii) H₂N-,

(viii) (alquil C₁-C₆)amino-,

40 (ix) di(alquil C₁-C₆)amino-,

(x) hidroxilo,

(xi) H₂NC(O)-,

(xii) HO₂C-,

(xiii) y -NO₂;

45 en la que dos átomos de hidrógeno cualesquiera en el mismo átomo de carbono del anillo de cicloalquil C₃-C₈- pueden estar reemplazados por un átomo de oxígeno para formar un sustituyente oxo (=O),

y en la que dos átomos de hidrógeno cualesquiera en el mismo átomo de carbono del anillo de cicloalquil C₃-C₈- pueden estar reemplazados por un grupo alquilendioxi de modo que el grupo alquilendioxi, cuando se toma junto con el átomo de carbono al que está unido, forma un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene dos átomos de

50 oxígeno;
o R⁷ y R⁸, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros en el que hasta dos de los átomos de carbono del heterociclo están opcionalmente reemplazados con -N(H)-, -N(alquil C₁-C₆)-, -N(aril C₆-C₁₄)-, -S-, -SO-, -S(O)₂- o -O-;

55 R⁹ es alquil C₁-C₆-, aril C₆-C₁₄-, (aril C₆-C₁₄)alquil- opcionalmente sustituido con H₂N-, heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₈-, hidroxilalquil C₁-C₆-, o perfluoroalquil C₁-C₆-;
R⁴ es:

(a) hidrógeno;

(b) acil C₁-C₈-;

- (c) alquil C₁-C₆-;
- (d) H₂N- opcionalmente sustituido con heterociclo C₁-C₉,
- (e) (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido con (alquil C₁-C₆)SO₂-,
- (f) di(alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido con (alquil C₁-C₆)SO₂-,
- 5 (g) (alquil C₁-C₆)amino-alquileo C₁-C₆-,
- (h) di(alquil C₁-C₆)amino-alquileo C₁-C₆-,
- (i) amino(alquil C₁-C₆)-,
- (j) cicloalquil C₃-C₈-;
- (k) aril C₆-C₁₄- opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:
- 10 (i) HO₂C-,
- (ii) hidroxilalquil C₁-C₆-,
- (iii) R¹²R¹³NC(O)-,
- (iv) y (alcoxi C₁-C₆)carbonil-;
- (l) heterociclo C₁-C₉ opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-;
- 15 (m) (heteroaril C₁-C₉)alquil-;
- (n) heterocicli(alquil C₁-C₆)-,
- (o) (aril C₆-C₁₄)alquil-;
- (p) heterocicli(alquil C₁-C₆);
- (q) (heteroaril C₁-C₉)alquil-;
- 20 (r) (aril C₆-C₁₄)alquil-;
- (s) hidroxilalquil C₁-C₆-;
- (t) perfluoroalquil C₁-C₆-;
- (u) heteroaril C₁-C₉- opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:
- 25 (i) HO₂C-,
- (ii) hidroxilalquil C₁-C₆-,
- (iii) R¹²R¹³NC(O)-,
- (iv) y (alcoxi C₁-C₆)carbonil-;
- (v) R³C(O)-N(R²)-Ar-;
- (w) R¹²R¹³NC(O)-;
- 30 (x) R¹⁴OC(O)-;
- (y) o R¹⁴S(O)₂-;
- R⁵ es:
- (a) hidrógeno;
- (b) acil C₁-C₈-;
- 35 (c) alquil C₁-C₆-;
- (d) amino(alquil C₁-C₆)-,
- (e) cicloalquil C₃-C₈-;
- (f) aril C₆-C₁₄- opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:
- 40 (i) HO₂C-,
- (ii) hidroxilalquil C₁-C₆-,
- (iii) R¹²R¹³NC(O)-,
- (iv) y (alcoxi C₁-C₆)carbonil-;
- (g) halógeno;
- (h) heterociclo C₁-C₉ opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-;
- 45 (i) (heteroaril C₁-C₉)alquil-;
- (j) heterocicli(alquil C₁-C₆)-,
- (k) (aril C₆-C₁₄)alquil-;
- (l) heterocicli(alquil C₁-C₆);
- (m) (heteroaril C₁-C₉)alquil-;
- 50 (n) (aril C₆-C₁₄)alquil-;
- (o) hidroxilalquil C₁-C₆-;
- (p) perfluoroalquil C₁-C₆-;
- (q) heteroaril C₁-C₉- opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:
- 55 (i) HO₂C-,
- (ii) hidroxilalquil C₁-C₆-,
- (iii) R¹²R¹³NC(O)-,
- (iv) y (alcoxi C₁-C₆)carbonil-;
- (r) R¹²R¹³NC(O)-;

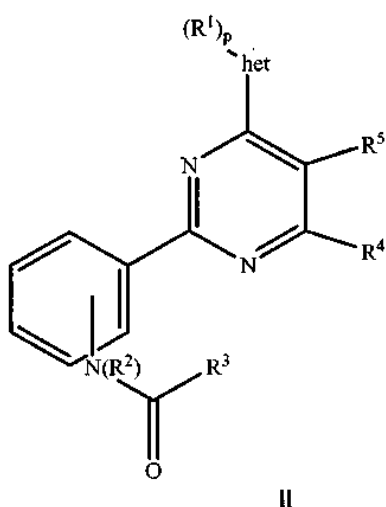
- (s) $R^{14}OC(O)-$;
(t) o $R^{14}S(O)_2-$;

R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente H, alquil C_1-C_6- , cicloalquil C_3-C_8- , aril $C_6-C_{14}-$, heteroaril C_1-C_9- , (heteroaril C_1-C_9)alquil-, heterocicliil(alquil C_1-C_6)-, (aril C_6-C_{14})alquil-, o heterocicliil C_1-C_9- opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6- ;

o R^{12} y R^{13} , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros en el que hasta dos de los átomos de carbono del heterociclo están opcionalmente reemplazados con -N(H)-, -N(alquil C_1-C_6)-, -N(aril C_6-C_{14})-, -S-, -SO-, -S(O)₂- o -O-;

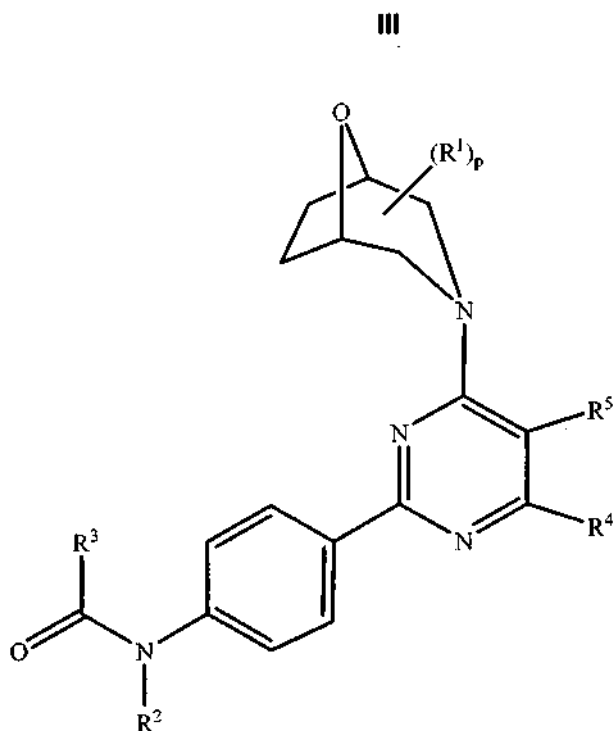
R^{14} es alquil C_1-C_6- , aril $C_6-C_{14}-$, (aril C_6-C_{14})alquil-, heterocicliil C_1-C_9- opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6- , cicloalquil C_3-C_8- , hidroxilalquil C_1-C_6- , o perfluoroalquil C_1-C_6- .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula II:



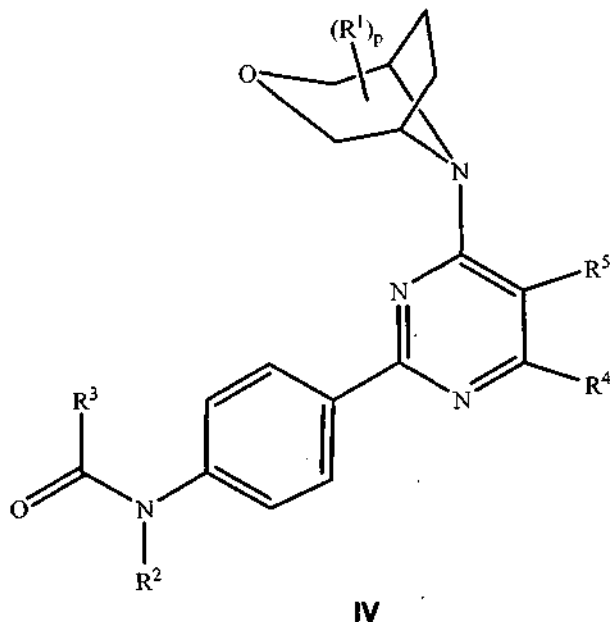
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables constituyentes son como se han definido para la Fórmula I.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula III:



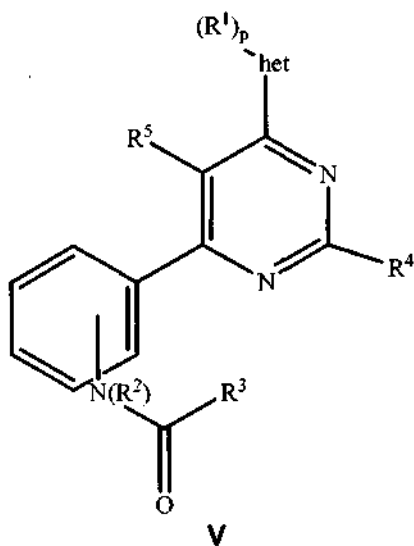
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables constituyentes son como se han definido anteriormente para la Fórmula I.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula IV:



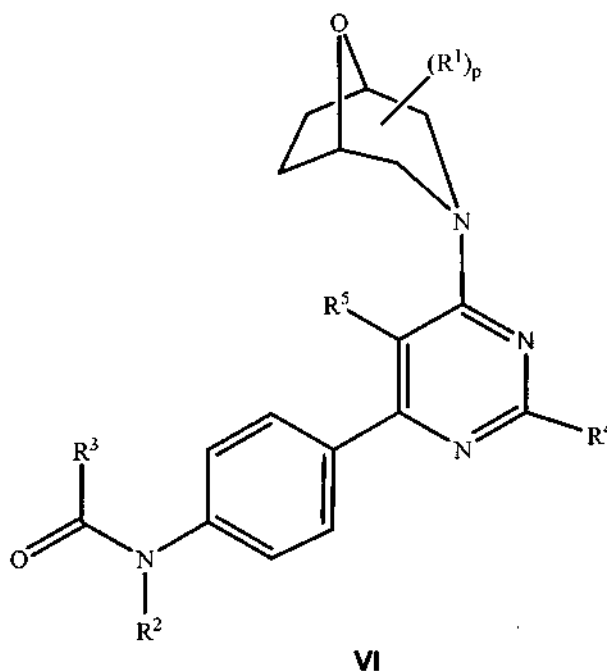
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables constituyentes son como se han definido anteriormente para la Fórmula I.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula V:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables constituyentes son como se han definido anteriormente para la Fórmula I.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables constituyentes son como se han definido anteriormente para la Fórmula I.

En una realización, p es 0.

5 En una realización, Ar es fenilo.

En una realización, R² es H.

En una realización, R³ es R⁷R⁸N-.

En una realización, R⁷ se selecciona entre heteroaril C₁-C₉- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, heterociclil(alquil C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, R¹⁰R¹¹NC(O)-, y R¹⁰O-; y aril C₆-C₁₄- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, heterociclil(alquil C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, R¹⁰R¹¹NC(O)-, y R¹⁰O-.

En una realización, R⁷ es heteroaril C₁-C₉-.

15 En una realización, R⁷ es piridil-.

En una realización, R⁷ es 4-piridil-.

En una realización, R⁷ es aril C₆-C₁₄- sustituido con heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-.

En una realización, R⁷ es aril C₆-C₁₄- sustituido con heterociclil(alquil C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-.

20 En una realización, R⁷ es aril C₆-C₁₄- sustituido con R¹⁰R¹¹NC(O)-.

En una realización, R⁸ es H.

En una realización, R⁴ es heterociclil C₁-C₉-.

En una realización, R⁵ es H.

A continuación se exponen compuestos ilustrativos de la presente Fórmula II:

25 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea;

1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; y

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}urea.

5 A continuación se exponen compuestos ilustrativos de la presente Fórmula III:

1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;

{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo;

1-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;

1-etil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;

10 1-ciclopropil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;

1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-(hidroximetil)fenil}-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;

{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo;

15 1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil}-3-metilurea;

1-{4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;

20 1-{4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil}-1-etil-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil}-1-etil-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;

{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}biscarbamato de bis(2-hidroxietilo);

N',N''-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(1-metilurea);

N',N''-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(1-etilurea);

25 N',N''-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(1-ciclopropilurea);

N,N''-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(3-piridin-3-ilurea);

N,N''-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(3-piridin-4-ilurea);

N',N''-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis{1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea};

30 4,4'-{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]bis(4,1-fenilencarbamoilimino)}dibenzamida;

1-metil-3-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-ciclopropil-3-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;

35 1-metil-3-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-ciclopropil-3-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;

il)fenil]urea;

N~3~,N~3~-dimetil-N-(4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2-{4-[(piridin-3-ilcarbamoil)amino]fenil}pirimidin-5-il)-beta-alaninamida;

1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}urea;

5 1-ciclopropil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}urea;

{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo;

1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;

1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}urea;

10 metil(4-{[(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}carbamoil)amino]bencil}carbamato de terc-butilo;

1-metil-3-{4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-etil-3-{4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-ciclopropil-3-{4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-fenilurea;

15 1-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea;

1-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea;

1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-(4-piperazin-1-il)fenil]urea;

20 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea; y

25 1-{4-[(metilamino)metil]fenil}-3-{4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea.

A continuación se exponen compuestos ilustrativos de la presente Fórmula IV:

1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}urea;

30 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea;

1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea;

1-{4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

35 1-{4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}urea;

1-{4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea;

1-{4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea;

40 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;

1-[4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;

- 1-[4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
- 1-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
- 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea;
- 5 1-[4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;
- 1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-3-[4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
- 1-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;
- 10 1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea;
- 1-[4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
- 1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-[4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
- 15 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
- 1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea;
- 1-[4-[4-(dietilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
- 1-[4-[4-(dietilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
- 20 1-[4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]urea;
- 1-[4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;
- 1-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-3-[4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
- 25 1-[4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]urea;
- 1-[4-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;
- 1-[4-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-metilurea;
- 1-[4-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-etilurea;
- 1-[4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil]-3-ciclopropilurea;
- 30 1-[4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
- 1-[4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil]urea;
- 35 1-[4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil]-3-[4-((dimetilamino)metil)fenil]urea;
- 1-[4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil]-3-fenilurea;
- 1-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;
- 1-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
- 40 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
- 1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;

- 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 1-{4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 5 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
- 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]urea;
- 10 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-3-il]urea;
- 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
- 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
- 15 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea;
- 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea;
- 20 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-(1-metiletil)piperazin-1-il)carbonil]fenil}urea;
- 1-{4-[4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
- 1-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-[4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 25 1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-(4-[4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 1-{4-[4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea ;
- 30 1-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-[4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-(4-[4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-(4-[4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 35 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea;
- 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil]urea;
- 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-(4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
- 40 N,N-dimetil-4-[[4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamoi]amino}benzamida;
- 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]fenil}urea;
- 45 1-{4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil}-3-(4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea; y
- 1-{4-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-metilurea.

A continuación se exponen compuestos ilustrativos de la presente Fórmula VI:

- 1-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-metilurea;
- 1-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea;
- 1-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; y
- 5 1-ciclopropil-3-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]urea.

A continuación se exponen productos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la presente Fórmula I:

- 4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]anilina;
- 4-[4-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]anilina;
- 10 4-[2-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-4-il]anilina;
- 8,8'-[2-(4-nitrofenil)pirimidina-4,6-diil]bis(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano);
- 4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)anilina;
- 4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}anilina;
- 4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)anilina;
- 15 9-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano;
- 6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina;
- 2-(4-aminofenil)-6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropilpirimidin-4-amina;
- 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina;
- 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina;
- 20 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina;
- 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)pirimidin-4-amina;
- 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-di-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina;
- 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-di-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina;
- 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)anilina;
- 25 8-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano; y
- 4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]anilina.

En otros aspectos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otros aspectos, la invención proporciona un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para administración oral y la composición comprende una forma de dosificación oral.

- En otros aspectos, la invención proporciona una composición que comprende compuestos de Fórmula I; un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la topoisomerasa I, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, idarrubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas nitrogenadas, BCNU, carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mesilato de imatinib, Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina quinasa, tirfostinas, herbimicina A, genisteína, erbstatina, lavendustina A, hidroxizina, acetato de glatiramer, interferón beta-1a, interferón beta-1b, y natalizumab y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35
- 40

En otros aspectos, el segundo compuesto es Avastin.

La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento para el tratamiento de un trastorno relacionado con PI3K, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado con PI3K.

5 En otros aspectos, el trastorno relacionado con PI3K se selecciona entre reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, y cáncer.

En otros aspectos, el trastorno relacionado con PI3K es cáncer.

10 En otros aspectos, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, y cáncer de cerebro.

La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento para el tratamiento de un trastorno relacionado con mTOR, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado con mTOR.

15 En otros aspectos, el trastorno relacionado con mTOR se selecciona entre reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, y cáncer.

En otros aspectos, el trastorno relacionado con mTOR es cáncer.

20 En otros aspectos, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, y cáncer de cerebro.

La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento para el tratamiento de un trastorno relacionado con hSMG-1, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado con hSMG-1.

25 En otros aspectos, el trastorno relacionado con hSMG-1 se selecciona entre reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, y cáncer.

En otros aspectos, el trastorno relacionado con hSMG-1 es cáncer.

30 En otros aspectos, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, y cáncer de cerebro.

La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para tratar carcinoma de células renales avanzado.

35 La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para tratar leucemia linfoblástica aguda.

La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento para el tratamiento de melanoma maligno agudo, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para tratar melanoma maligno.

40 La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos o de hueso, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para tratar sarcoma de tejidos blandos o de hueso.

45 La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento para el tratamiento de un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, y cáncer de cerebro que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo una composición que comprende un compuesto de Fórmula I; un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la topoisomerasa I, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campotecinas, bleomicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas nitrogenadas, BCNU, carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino,

mesilato de imatinib, Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina quinasa, tirfostinas, herbimicina A, genisteína, erbstatina, y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para tratar el cáncer.

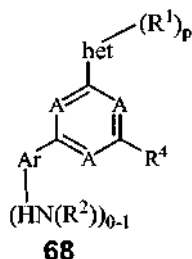
5 La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento de inhibición de mTOR en un sujeto, que comprende administrar al sujeto con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir mTOR.

La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento de inhibición de PI3K en un sujeto, que comprende administrar al sujeto con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir PI3K.

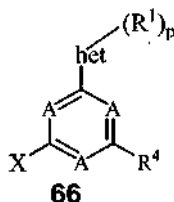
10 La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento de inhibición de hSMG-1 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir hSMG-1.

15 La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento de inhibición conjunta de mTOR, PI3K, y hSMG-1 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto con necesidad del mismo un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir mTOR, PI3K, y hSMG-1.

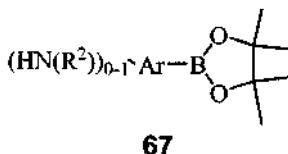
En otros aspectos, la invención proporciona un procedimiento de síntesis de un compuesto de Fórmula 68:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de pirimidina de fórmula 66:

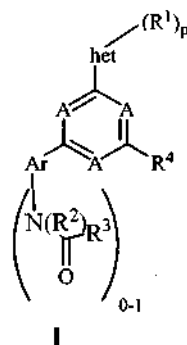


20 con dioxaborolan-2-ilo compuesto 67:



para obtener 68 en la que las variables son como se han definido para la Fórmula I.

25 En otros aspectos, la invención proporciona un procedimiento de síntesis de un compuesto de Fórmula I que comprende además, cuando está presente N(R²)H, hacer reaccionar el compuesto 68 con un agente de acilación R³C(O)X, en el que X es un grupo saliente, y en el que R³ es como se ha definido para la Fórmula I para obtener I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, aluminio, amoníaco (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), benzatrina (N,N'-dibencil-etilendiamina), benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismuto, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato (canforsulfonato), carbonato, cloruro, colina, citrato, clavulato, dietanolamina, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato (canforsulfonato), esilato (etanosulfonato), etilendiamina, fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glucuronato, glutamato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-bis(deshidroabietil)-etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, yoduro, isotionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, laurato, lauril sulfato, litio, magnesio, malato, maleato, mandelato, meglumina (1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol), mesilato, metil bromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sales de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (4,4'-metilenbis-3-hidroxi-2-naftoato, o embonato), pantotenato, fosfato, picrato, poligalacturonato, potasio, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocato (8-cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona), trietoduro, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol), valerato, y cinc.

Algunos compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales, y la presente invención incluye cada enantiómero separado de tales compuestos así como las mezclas de los enantiómeros. Cuando existen múltiples centros quirales en los compuestos de la presente invención, la invención incluye cada combinación así como las mezclas de los mismos. Se incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas, y racémicas, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica. Se conoce bien en la técnica la forma de preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Una "cantidad eficaz", cuando se usa junto con un compuesto de la presente invención en la presente invención es una cantidad eficaz para inhibir mTOR o PI3K en un sujeto.

DEFINICIONES

Las siguientes definiciones se usan junto con los compuestos de la presente invención a menos que el contexto indique lo contrario. En general, el número de átomos de carbono presente en un grupo determinado se designa "C_x-C_y", en el que x e y son los límites inferior y superior, respectivamente. Por ejemplo, un grupo designado como "C₁-C₆" contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El número de carbonos, como se usa en las definiciones en la presente memoria, se refiere al esqueleto de carbono y la ramificación de carbono, pero no incluye los átomos de carbono de los sustituyentes, tales como sustituciones alcoxi y similares.

"Acil-" se refiere a un grupo que tiene una configuración lineal, ramificada, o cíclica o una combinación de las mismas, unido a la estructura principal a través de una funcionalidad carbonilo. Tales grupos pueden ser saturados o insaturados, alifáticos o aromáticos, y carbocíclicos o heterocíclicos. Ejemplos de un grupo acil C₁-C₈- incluyen acetil-, benzoil-, nicotinil-, propionil-, isobutiril-, oxalil-, y similares. Acil inferior se refiere a grupos acilo que contienen de uno a cuatro átomos de carbono.

"Alquenil-" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace. Ejemplos de un grupo alquenil C₂-C₁₀- incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno, 1-noneno, 2-noneno, 3-noneno, 4-noneno, 1-deceno, 2-deceno, 3-deceno, 4-deceno y 5-deceno.

"Alcoxi-" se refiere al grupo R-O- en el que R es un grupo alquilo, como se define posteriormente. Grupos alcoxi C₁-C₆- a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-propoxi, n-butoxi y t-butoxi.

"(Alcoxi)carbonil-" se refiere al grupo alquil-O-C(O)-. Grupos (alcoxi C₁-C₆)carbonil- a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-propoxi, n-butoxi y t-butoxi.

"Alquil-" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número de átomos de carbono indicado, por ejemplo, un grupo alquil C₁-C₁₀- puede tener de 1 a 10 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. En ausencia de cualquier designación numérica, "alquilo" es una cadena (lineal o ramificada) que tiene de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono en la misma. Ejemplos de grupos alquil C₁-C₆- incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, e isohexilo.

"(Alquil)amido-" se refiere a un grupo -C(O)NH- en el que el átomo de nitrógeno de dicho grupo está unido a un grupo alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un grupo (alquil C₁-C₆)amido- grupo incluyen, pero no se limitan a, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -C(O)NNCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -C(O)NH-C(CH₃)₃ y -C(O)NHCH₂C(CH₃)₃.

"(Alquil)amino-" se refiere a un grupo -NH, estando unido el átomo de nitrógeno de dicho grupo a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un grupo (alquil C₁-C₆)amino- incluyen, pero no se limitan a, CH₃NH-, CH₃CH₂NH-, CH₃CH₂CH₂NH-, CH₃CH₂CH₂CH₂NH-, (CH₃)₂CHNH-, (CH₃)₂CHCH₂NH-, CH₃CH₂CH(CH₃)NH- y (CH₃)₃CNH-.

"(Alquil)carboxiamido-" se refiere a un grupo -NHC(O)- en el que el átomo de carbono del carbonilo de dicho grupo está unido a un grupo alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un grupo (alquil C₁-C₆)carboxiamido- incluyen, pero no se limitan a, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -NHC(O)CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, -NHC(O)-C(CH₃)₃ y -NHC(O)CH₂C(CH₃)₃.

"Alquilcarboxil-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está unido a la estructura principal a través del átomo de oxígeno de una funcionalidad carboxilo (C(O)-O-). Ejemplos de (alquil C₁-C₆)carboxil- incluyen acetoxi, propionoxi, propilcarboxilo, e isopentilcarboxilo.

"-Alquilen-", "-alquenil-", y "-alquinil-" se refieren a grupos alquil-, alquenil-, y alquinil-, como se han definido anteriormente, que tienen dos puntos de unión dentro de la estructura química. Ejemplos de -alquilen- C₁-C₆- incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), y dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-). De forma análoga, ejemplos de -alquenil- C₂-C₆- incluyen etenileno (-CH=CH-) y propenileno (-CH=CH-CH₂-). Ejemplos de -alquinil- C₂-C₆- incluyen etinileno (-C≡C-) y propinileno (-C≡C-CH₂-).

"Alquinil-" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace. Ejemplos de un grupo alquinil C₂-C₁₀- incluyen, pero no se limitan a, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, isobutino, sec-butino, 1-pentino, 2-pentino, isopentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, isohexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino, 4-octino, 1-nonino, 2-nonino, 3-nonino, 4-nonino, 1-decino, 2-decino, 3-decino, 4-decino y 5-decino.

"Grupo protector de amina" se refiere a un radical que, cuando se une a un átomo de nitrógeno en una molécula objetivo, es capaz de sobrevivir a las reacciones químicas posteriores aplicadas a la molécula objetivo, es decir, hidrogenación, reacción con agentes de acilación, alquilación etc. El grupo protector de amina se puede retirar posteriormente. Grupos protectores de amina incluyen, pero no se limitan a, fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc), terc-butoxicarbonil (t-Boc), benciloxicarbonil (Z), los de tipo acilo (por ejemplo, formilo, benzoílo, trifluoroacetilo, p-tosilo, aril- y alquilfosforilo, fenil- y bencilsulfonilo, o-nitrofenilsulfenilo, o-nitrofenoxiacetilo), y de tipo uretano (por ejemplo, tosiloalquilo-, ciclopentilo-, ciclohexilo-, 1,1-dimetil-propilo-, 2-(p-bifenil)-2-propilo- y benciltiocarbonilo). Los grupos protectores de amina se preparan usando un agente reactivo capaz de transferir un grupo protector de amina a un átomo de nitrógeno en la molécula objetivo. Ejemplos de un agente protector de amina incluyen, pero no se limitan a, cloruros de ácido o anhídridos alifáticos C₁-C₆, cloruros de ácido o anhídridos arilcarboxílicos C₆-C₁₄, cloroformiato de t-butilo, dicarbonato de di-terc-butilo, butoxicarboniloxiimino-2-fenilacetronitrilo, t-butoxicarbonil azida, fluoroformiato de t-butilo, cloruro de fluorenilmetoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonil azida, fluorenilmetoxicarbonil benzotriazol-1-ilo, carbonato de (9-fluorenilmetoxicarbonil)succinimidilo, pentafluorofenóxido de fluorenilmetoxicarbonilo, cloruro de tricloroacetilo, cloroformiato de metilo, etilo, triclorometilo, y otros agentes protectores de amina conocidos en la técnica. Ejemplos de tales agentes protectores de amina conocidos se encuentran en las páginas 385-397 de T. W. Green, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1991.

"Amino(alquil)-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados con -NH₂. Los ejemplos representativos de un grupo amino(alquil C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₃, -CH₂CH(NH₂)CH₂CH₃, -CH(NH₂)CH₂CH₃ y -C(CH₃)₂(CH₂NH₂), -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, y -CH₂CH₂CH(NH₂)CH₂CH₃.

"Aril-" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático. Ejemplos de un grupo aril C₆-C₁₄- incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-bifen-1-ilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, y acenaftenilo.

5 "(Aril)alquil-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados con un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Restos (aril C₆-C₁₄)alquil- incluyen bencilo, benzhidrido, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares.

10 "Carboxiamidoalquil-" se refiere a una carboxiamida primaria (CONH₂), una carboxiamida secundaria (CONHR') o una carboxiamida terciaria (CONR'R"), en las que R' y R" son grupos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₉-, o cicloalquil C₃-C₈-, unidos al compuesto principal mediante un grupo -alqueno C₁-C₆- como se ha definido anteriormente. Grupos carboxiamidoalquil C₁-C₆- a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, NH₂C(O)-CH₂-, CH₃NHC(O)-CH₂CH₂-, (CH₃)₂NC(O)-CH₂CH₂CH₂-, CH₂=CHCH₂NHC(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂-, HCCCH₂NHC(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, C₆H₅NHC(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, 3-piridil-NHC(O)-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, y ciclopropil-CH₂NHC(O)-CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₂-.

15 "Cicloalquil-" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico, no aromático y saturado. Ejemplos representativos de un cicloalquil C₃-C₈- incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

20 Además, cada uno de dos átomos de hidrógeno cualesquiera en el mismo átomo de carbono del anillo carbocíclico pueden estar reemplazados con un átomo de oxígeno para formar un sustituyente oxo (=O) o los dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados con un grupo alquilendioxi de modo que el grupo alquilendioxi cuando se toma junto con el átomo de carbono al que está unido forma un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene dos átomos de oxígeno.

25 "Di(alquil)amino-" se refiere a un átomo de nitrógeno unido a dos grupos alquilo como se han definido anteriormente. Cada alquilo grupo se puede seleccionar independientemente. Los ejemplos representativos de un grupo di(alquil C₁-C₆)amino incluyen, pero no se limitan a, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH(CH₃)₂)₂, -N(CH(CH₃)₂)(CH₃), -N(CH₂CH(CH₃)₂)₂, -NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)₂, -N(C(CH₃)₃)₂, -N(C(CH₃)₃)(CH₃), y -N(CH₃)(CH₂CH₃). Los dos grupos alquilo en el átomo de nitrógeno, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros en el que hasta dos de los átomos de carbono del heterociclo pueden estar reemplazados con -N(H)-, -N(alquil C₁-C₆)-, -N(cicloalquil C₃-C₈)-, -N(aril C₆-C₁₄)-, -N(heteroaril C₁-C₉)-, N(amino(alquil C₁-C₆))-, -N(arilamino C₆-C₁₄)-, O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

35 "Haloalquil C₁-C₆-" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ se ha reemplazado por -F, -Cl, Br, o -I. Cada sustitución se puede seleccionar independientemente entre -F, -Cl, -Br, o -I. Los ejemplos representativos de un grupo haloalquil C₁-C₆- incluyen, pero no se limitan a, -CH₂F, -CCl₃, -CF₃, CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH(Br)CH₃, -CH₂CH(Cl)CH₂CH₃, -CH(F)CH₂CH₃ y -C(CH₃)₂(CH₂Cl).

40 "Heteroaril-" se refiere grupos aromáticos mono y bicíclicos de 5-10 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de radicales heteroaril C₁-C₉- monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, triazinilo, tiadiazolilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, oxazolilo, tiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, N-piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Ejemplos de radicales heteroarilo C₁-C₉ bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzoimidazolilo, indolilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, purinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, isoindolilo, e indazolilo. Los sistemas de anillo o anillos de heteroaril- contemplados tienen un mínimo de 5 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, radicales heteroarilo C₁ podrían incluir, pero no limitarse a, tetrazolilo, radicales heteroaril C₂- incluyen, pero no se limitan a, tiazolilo, tiadiazolilo, y tetrazinilo, y radicales heteroaril C₉- incluyen, pero no se limitan a, quinolinilo e isoquinolinilo.

50 "(Heteroaril)alquil-" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados con un grupo heteroaril- como se ha definido anteriormente. Ejemplos de restos (heteroaril C₁-C₉)alquil- incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiofeniletilo, 3-piridilpropilo, 2-quinolinilmetilo, 2-indolilmetilo y similares.

"Heteroátomo" se refiere a un átomo de azufre, nitrógeno, u oxígeno.

55 "Heterociclo" o "heterocicli-" se refiere a grupos monocíclicos, bicíclicos condensados, y bicíclicos con puente de 3-10 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede estar saturado o parcialmente saturado. Grupos heterocicli C₁-C₉- a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aziridina, oxirano, oxireno, tiirano, pirrolina, pirrolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidrotiofeno,

tetrahidrotiofeno, ditiolano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-ilo, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiino, piperazina, oxazina, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octano, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptano, 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 6-oxa-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 7-oxa-2,5-diazabicyclo[2,2,2]octano, 2,7-dioxa-5-azabicyclo[2,2,2]octano, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano-5-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,2]octano 3,6-dioxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano, 3-oxa-6-azabicyclo[3,1,1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-ilo, 5,7-dioxa-2-azabicyclo[2,2,2]octano, 6,8-dioxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-5-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3,2,1]oct-6-ilo, 3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-ilo, 7-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan-9-ilo, 9-oxa-3-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ilo, 3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-ilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, tiazina, ditiano, y dioxano. Los sistemas de anillo o anillos de heterociclo contemplados tienen un mínimo de 3 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, radicales heterocicli C₁-podrían incluir, pero no limitarse a, oxaziranilo, diaziridinilo, y diazirinilo, radicales heterocicli C₂- incluyen, pero no se limitan a, azindinilo, oxiranilo, y diazetidinilo, y radicales heterocicli C₉- incluyen, pero no se limitan a, azecanilo, tetrahidroquinolinilo, y perhidroisoquinolinilo.

"Heterocicli(alquil)-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados con un grupo heterociclo como se ha definido anteriormente. Restos heterocicli(alquil C₁-C₆)- incluyen 2-piridilmetilo, 1-piperaziniletilo, 4-morfolinilpropilo, 6-piperazinilhexilo y similares.

"Grupo heterobicyclicli- con puente que contiene al menos un átomo de oxígeno, al menos un átomo de nitrógeno, y opcionalmente heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno y está conectado al grupo pirimidinilo a través de uno de los átomos de nitrógeno", se refiere grupos bicyclicos con puente de 5-10 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Un grupo heterobicyclicli- con puente que contiene al menos un átomo de oxígeno, al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno y está conectado al grupo pirimidinilo a través de uno de los átomos de nitrógeno puede estar saturado o parcialmente saturado. A modo de ejemplo, los anillos con puente heterobicyclicos C₅-C₉ que contienen al menos un átomo de oxígeno, al menos un átomo de nitrógeno y están conectados a través de uno de los átomos de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,2]octano, 7-oxa-2,5-diazabicyclo[2,2,2]octano 2,7-dioxa-5-azabicyclo[2,2,2]octano 5,7-dioxa-2-azabicyclo[2,2,2]octano, 3-oxa-6-azabicyclo[3,1,1]heptano, 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano, 6-oxa-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 3,6-dioxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano, 3-oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octano, 6,8-dioxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, 6,8-dioxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano, 7-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano, 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano, 9-oxa-3-azabicyclo[3,3,1]nonano, 3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano, y 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano. Los sistemas de anillo o anillos de heterociclo contemplados tienen un mínimo de 3 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, radicales heterobicyclicli C₅ incluyen, pero no se limitan a, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-ilo, (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-ilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-ilo, y 6,8-dioxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo. Radicales heterobicyclicli C₆- incluyen, pero no se limitan a, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-ilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo, 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3,3,1]non-3-ilo, 7-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan-9-ilo, 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan-7-ilo, 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan-9-ilo, y 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-ilo. Radicales heterobicyclicli C₇- incluyen, pero no se limitan a, 9-oxa-3-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ilo y 3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-ilo.

"Hidroxi(alquil)-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados con grupos hidroxilo. Ejemplos de restos hidroxilalquil C₁-C₆- incluyen por ejemplo, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH -CH₂CH(OH)CH₃, -CH(CH₃)CH₂OH y homólogos superiores.

"Grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo (cargado o sin carga) que se separa de un átomo en el que se considera que es la parte residual o principal del sustrato en una reacción específica. Por ejemplo, en la solvolisis heterolítica de bromuro de bencilo en ácido acético, el grupo saliente es bromuro. En la reacción del ion N,N,N-trimetil-1-fenil-metanaminio con metanotiolato, el grupo saliente es trimetilamina. En la nitración electrófila del benceno, es H⁺. El término únicamente tiene significado en relación con una reacción específica. Ejemplos de grupos salientes incluyen, por ejemplo, carboxilatos (es decir, CH₃COO⁻, CF₃CO₂⁻), F⁻, agua, Cl⁻, Br⁻, I⁻, N₃⁻, SCN⁻, tricloroacetimidato, tiopiridilo, aminas terciarias (es decir, trimetilamina), fenóxidos (es decir, nitrofenóxido), y sulfonatos (es decir, tosilato, mesilato, triflato).

"Perfluoroalquil-" se refiere un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tienen dos o más átomos de flúor. Ejemplos de un grupo perfluoroalquil C₁-C₆- incluyen CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃ y CH(CF₃)₂.

El término "opcionalmente sustituido", a menos que se indique lo contrario, como se usa en la presente memoria, significa que al menos un átomo de hidrógeno del grupo opcionalmente sustituido ha sido sustituido con halógeno, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₉-, o cicloalquil C₃-C₈-.

Un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o gorila.

Los compuestos de la presente invención exhiben actividad inhibitoria frente a mTOR y, por lo tanto, se pueden utilizar para inhibir el crecimiento celular anormal en el que la mTOR desempeña un papel. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son eficaces para el tratamiento de trastornos en los que las acciones de crecimiento celular anormal están asociadas con mTOR, tales como reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, etc. En particular, los compuestos de la presente invención poseen excelentes efectos de inhibición del crecimiento de células cancerígenas y son eficaces para el tratamiento de cánceres, preferentemente todos los tipos de cánceres sólidos y linfomas malignos y, especialmente, leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, tumor cerebral, carcinoma de células renales avanzado, leucemia linfoblástica aguda, melanoma maligno, sarcoma de tejidos blandos o de hueso, etc.

Los compuestos de la presente invención exhiben actividad inhibitoria frente a PI3 quinasa y, por lo tanto, se pueden utilizar para inhibir el crecimiento celular anormal en el que las PI3 quinasas desempeñan un papel. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son eficaces para el tratamiento de trastornos en los que las acciones de crecimiento celular anormal están asociadas con PI3 quinasas, tales como reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, etc. En particular, los compuestos de la presente invención poseen excelentes efectos de inhibición del crecimiento de células cancerígenas y son eficaces para el tratamiento de cánceres, preferentemente todos los tipos de cánceres sólidos y linfomas malignos y, especialmente, leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, tumor cerebral, carcinoma de células renales avanzado, leucemia linfoblástica aguda, melanoma maligno, sarcoma de tejidos blandos o de hueso, etc.

Para uso terapéutico, los compuestos farmacológicamente activos de Fórmula I se administran normalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende como principio activo esencial al menos uno de tales compuestos en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable sólido o líquido y, opcionalmente, con adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables que se emplean en las técnicas estándar y convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen formas de dosificación adecuada para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa), bronquial o nasal. Por lo tanto, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede estar en forma de comprimido, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de microgránulo, o en forma de un trocisco o pastilla para chupar. El vehículo sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes de compresión, disgregantes, agentes humectantes y similares. Si se desea, se puede revestir una película en el comprimido mediante técnicas convencionales. Si se emplea un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, suspensión líquida acuosa o no acuosa, o puede ser un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes humectantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes, así como agentes aromatizantes y/o colorantes. Para la administración parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en una gran parte, aunque se pueden usar soluciones salinas, soluciones de glucosa y similares. También se pueden usar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear agentes de suspensión convencionales. También se pueden añadir agentes conservantes y de tamponamiento convencionales, y similares, a las formas de dosificación parenteral. Es particularmente útil la administración directa de un compuesto de Fórmula I en las formulaciones parenterales. Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante técnicas convencionales apropiadas para la preparación deseada que contienen cantidades apropiadas del principio activo, es decir, el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la invención. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

La dosificación de los compuestos de Fórmula I para conseguir un efecto terapéutico dependerá no solamente de factores tales como la edad, peso y sexo del paciente y la vía de administración, sino también del grado de actividad de activación de los canales de potasio deseada y de la potencia del compuesto en particular que se va a utilizar para el trastorno o enfermedad involucrado en particular. También se considera que el tratamiento y la dosificación del compuesto en particular se pueden administrar en forma de dosificación unitaria y que un experto en la materia podría ajustar la forma de dosificación unitaria en consecuencia para reflejar el nivel de actividad relativo. La decisión en lo que se refiere a la dosificación particular que se va a emplear (y al número de veces que se va a administrar por día) está dentro del ámbito del médico, y se puede variar mediante titulación de la dosificación en las circunstancias particulares de la presente invención para producir el efecto terapéutico deseado.

Una dosis adecuada de un compuesto de Fórmula I o de una composición farmacéutica del mismo para un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece, o que es probable que padezca, cualquier afección que se

describe en la presente memoria es una cantidad de principio activo de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Para la administración parenteral, la dosis puede estar en el intervalo de 0,1 mg/kg a 1 mg/kg de peso corporal para administración intravenosa. Para la administración oral, la dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. El principio activo se administrará preferentemente en dosis iguales de una a cuatro veces al día. Sin embargo, se administra habitualmente una dosificación pequeña, y la dosificación se aumenta gradualmente hasta que se determina la dosificación óptima para el huésped en tratamiento.

Sin embargo, se entenderá que la cantidad de compuesto que en realidad se administra será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes que incluyen la afección que se va a tratar, la selección del compuesto que se va a administrar, la selección de la vía de administración, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

La cantidad del compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es la que es eficaz para la inhibición de mTOR o PI3K en un sujeto. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se va a emplear también puede depender de la vía de administración, la afección, la gravedad de la afección que se va a tratar, así como de diversos factores físicos relacionados con el individuo que se va a tratar, y se puede decidir de acuerdo con el juicio del practicante de atención médica. Se pueden administrar dosificaciones equivalentes durante diversos períodos de tiempo que incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente cada 2 horas, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 36 horas, aproximadamente cada 48 horas, aproximadamente cada 72 horas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada mes, y aproximadamente cada dos meses. El número y la frecuencia de las dosificaciones que corresponden a un curso completo de terapia se determinarán de acuerdo con el juicio del practicante de atención médica. Las cantidades de dosificación eficaz que se describen la presente memoria se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las cantidades de dosificación eficaz corresponden a la cantidad total administrada.

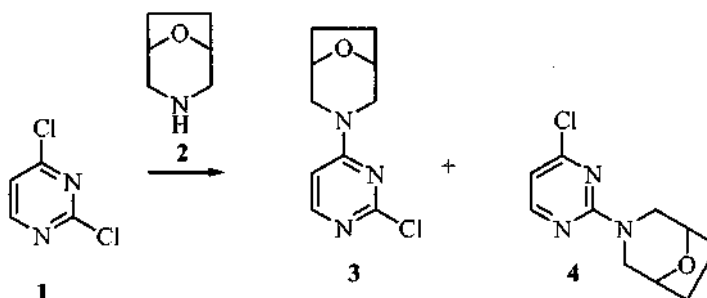
En una realización, el compuesto de la presente composición o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente con otro agente terapéutico.

En una realización, se puede administrar una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de otro agente terapéutico dentro de la misma composición.

Los expertos en la materia conocen bien las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos. Sin embargo, está dentro del ámbito del experto en la materia determinar el intervalo óptimo de cantidad eficaz del otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una realización, de forma sinérgica. En una realización de la invención, en la que se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es menor que la cantidad que sería eficaz si no se administrara el otro agente terapéutico. En este caso, sin quedar unido a ninguna teoría, se cree que el compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente terapéutico actúan de forma sinérgica.

Los procedimientos que se usan para sintetizar los compuestos de la presente invención se describen en los esquemas 1-36 y se ilustran en los ejemplos. Se pretende que las variaciones razonables de los procedimientos descritos estén dentro del ámbito de la presente invención:

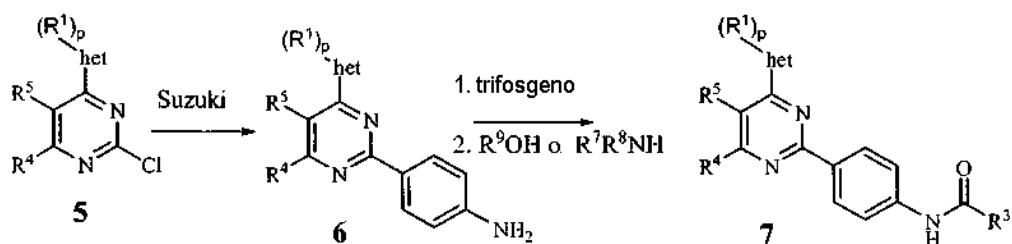
Esquema 1



La reacción de 2,4-dicloropirimidina (1) con el compuesto de heterobociclo C₅-C₉ 2 proporcionó una mezcla de regioisómeros en una proporción 89:4, que se separaron por cromatografía sobre gel de sílice, como se muestra en

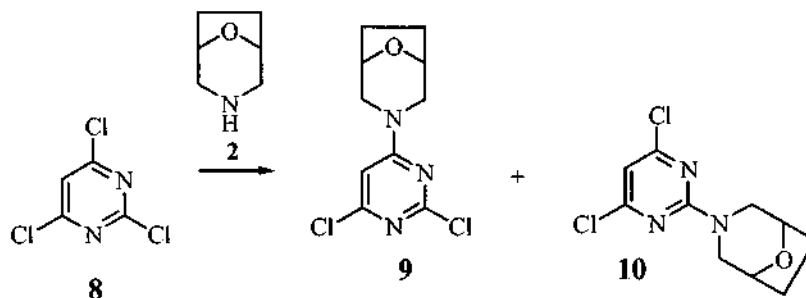
el Esquema 1.

Esquema 2



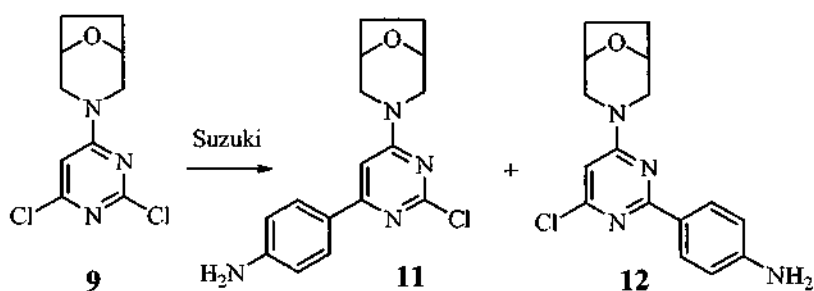
Como se muestra en el Esquema 2, el acoplamiento de Suzuki con éster de pinacol de ácido 4-aminofenilborónico proporcionó el producto intermedio de anilina 6.

Esquema 3



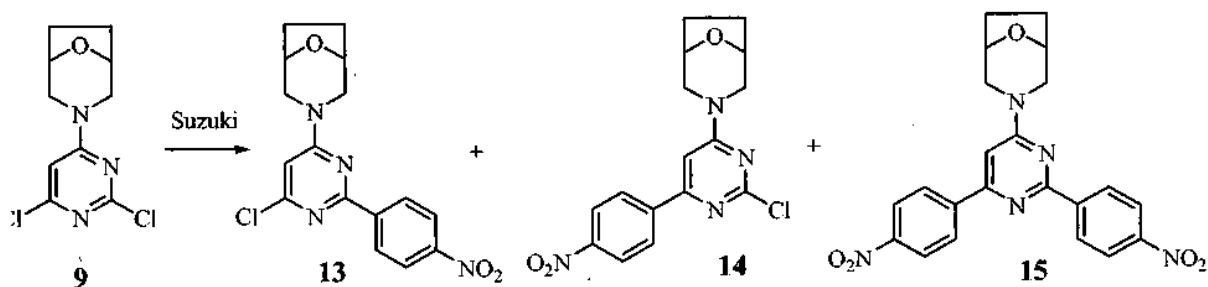
Como se muestra en el Esquema 3, la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina (8) con el compuesto de heterobisnicio C₅-C₉ con puente 2 proporcionó una mezcla de regioisómeros en una proporción 83:11, que se separaron por cromatografía sobre gel de sílice.

Esquema 4



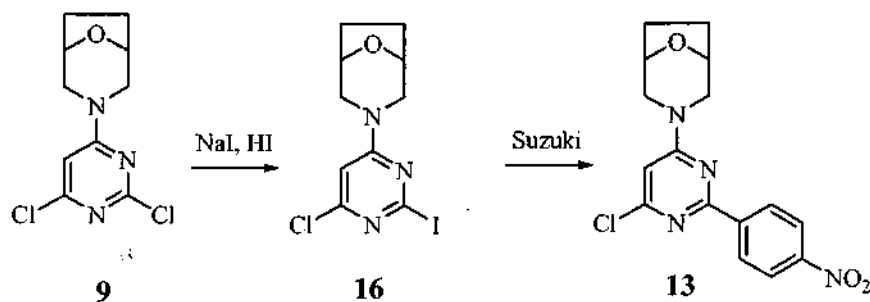
Como se muestra en el Esquema 4, la reacción de 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabisciclo[3,2,1]octano (9) con éster de pinacol de ácido 4-aminofenilborónico proporcionó los productos intermedios de anilina 11 y 12 en una proporción 16:15.

Esquema 5



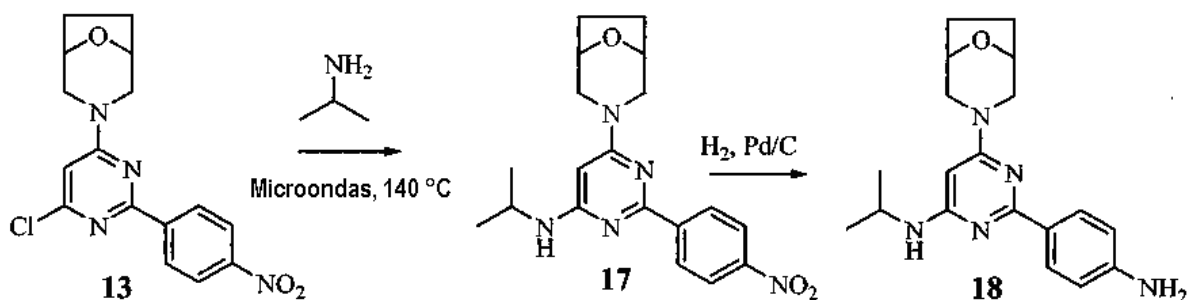
Como se muestra en el Esquema 5, la reacción de 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (9) con éster de pinacol de ácido 4-nitrofenilborónico proporcionó el material diacoplado 15 en forma de un material insoluble. Los productos intermedios monoacoplados 13 y 14 se obtuvieron después de cromatografía sobre gel de sílice en una proporción 10:8.

5

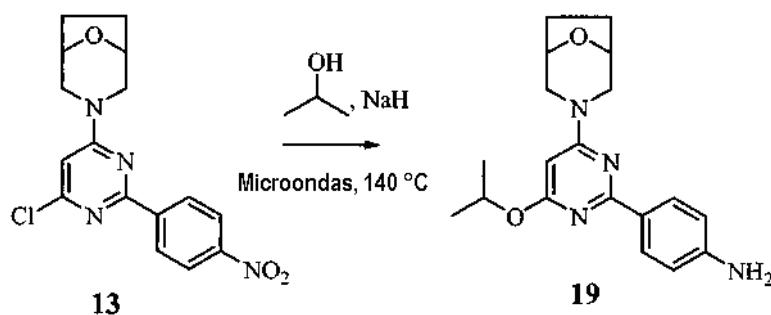
Esquema 6

Como se muestra en el Esquema 6, la reacción de 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (9) con NaI/HI proporcionó el producto deseado (16) como el pico principal junto con una impureza deshalogenada y material de partida (9). No se detectó ninguno de los isómeros de la 2-cloro-6-yodopirimidina.

10

Esquema 7

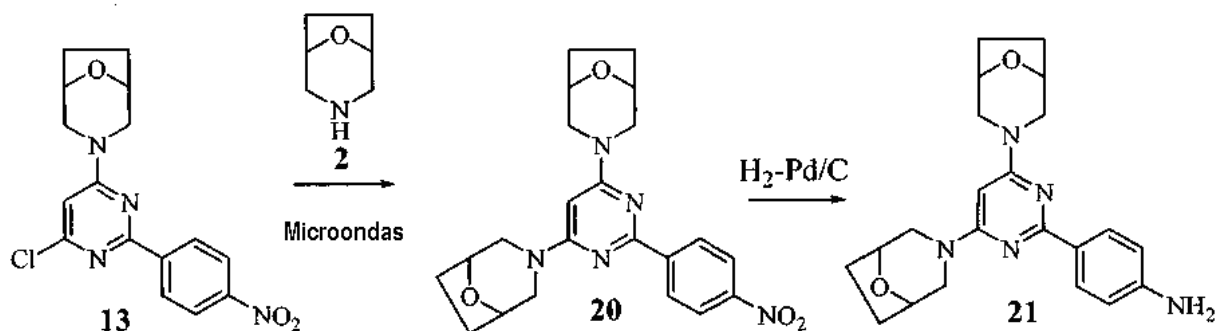
Como se muestra en el Esquema 7, la reacción de 3-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (13) se desarrolló sin contratiempos.

Esquema 8

15

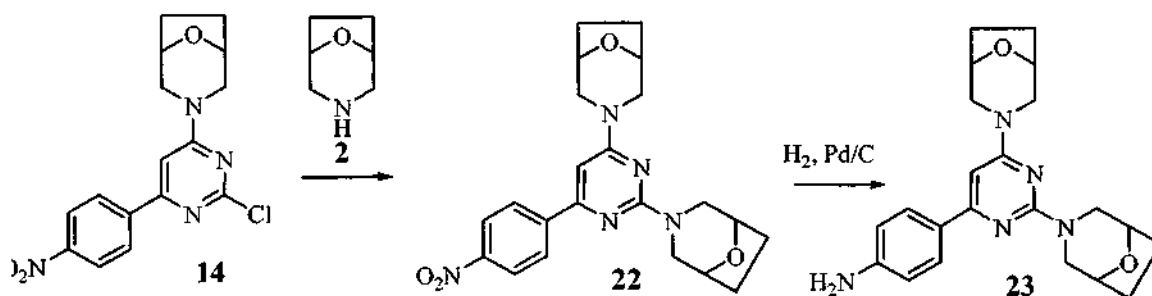
Como se muestra en el Esquema 7, la reacción de 3-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (13) con 2-propanol también transcurrió sin contratiempos. El grupo nitro se redujo en las condiciones de alta temperatura de la reacción.

Esquema 9



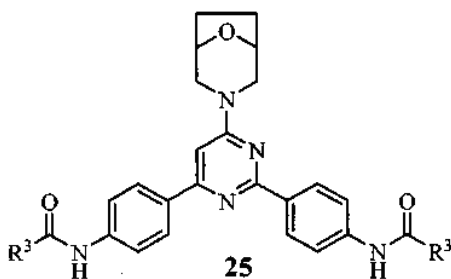
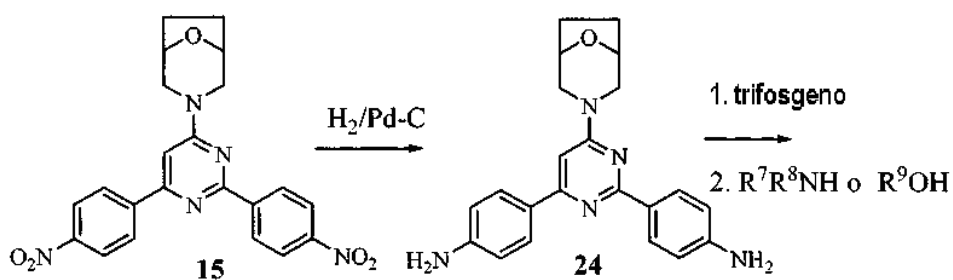
Como se muestra en el Esquema 9, la reacción de 3-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**13**) con el compuesto de heterobicyclo C_5-C_9 con puente **2** proporcionó el producto intermedio **20** que contiene dos anillos heterobicyclicos C_5-C_9 con puente.

Esquema 10



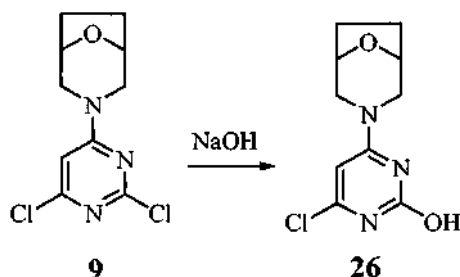
Como se muestra en el Esquema 10, el producto intermedio monoacoplado **14** que se ha descrito en el Esquema 5 reacciona con el compuesto de heterobicyclo C_5-C_9 con puente **2** para obtener el producto intermedio isomérico **22** que contiene dos anillos heterobicyclicos C_5-C_9 con puente.

Esquema 11



Como se muestra en el Esquema 11, la reducción del material diacoplado **15** que se ha descrito en el Esquema 5 seguido de conversión en una urea o un carbamato proporcionó el 4,4'-pirimidina-2,4-diil)diuriedo o producto intermedio de dicarbamoil **25**.

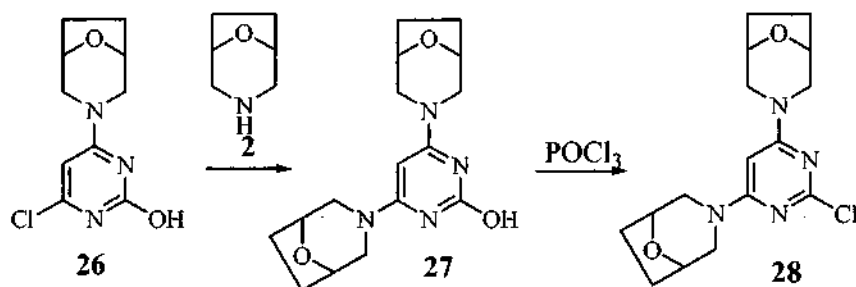
Esquema 12



5

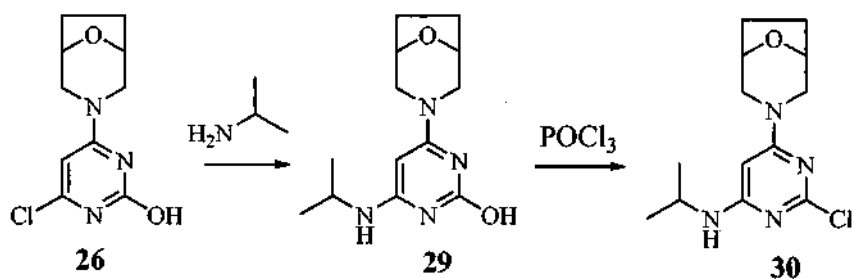
Como se muestra en el Esquema 12, la reacción de 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**9**) con hidróxido sódico se produjo selectivamente en la posición 2 del anillo de pirimidina.

Esquema 13



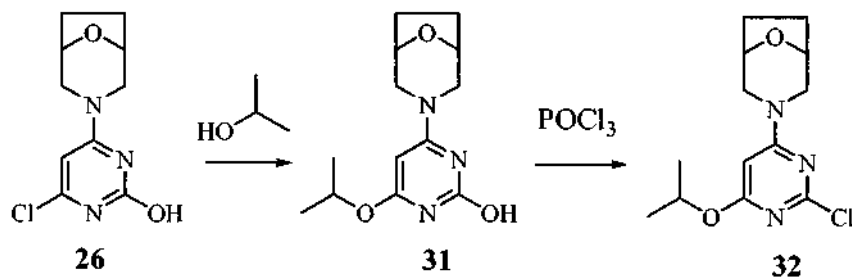
10 Como se muestra en el Esquema 13, la reacción de la 6-cloropirimidina producida en el esquema previo con el compuesto de heterobicyclo C₅-C₉ con puente **2** proporcionó un producto intermedio de 2-hidroxipiridina (**27**), cuyo grupo hidroxilo se pudo reconvertir a 3,3'-(2-cloropirimidina-4,6-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano) (**28**).

Esquema 14



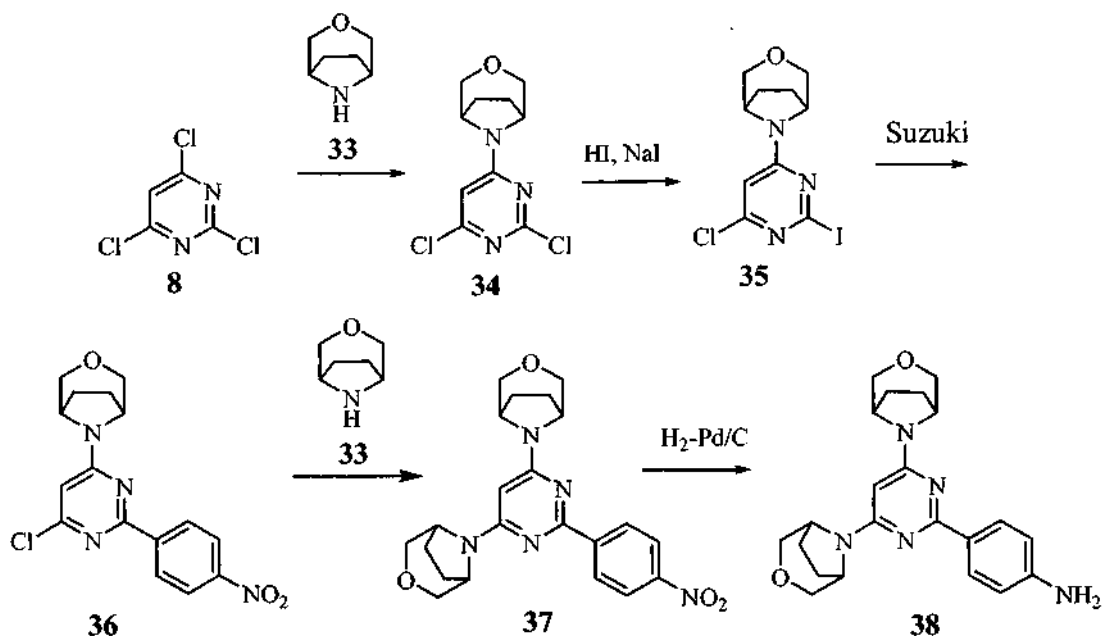
15 Como se muestra en el Esquema 14, la reacción de la 6-cloropirimidina (**26**) producida en el Esquema 12 con una amina primaria sencilla proporcionó un producto intermedio de 2-hidroxipiridina (**29**), cuyo grupo hidroxilo se pudo reconvertir a 6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-N-isopropilpirimidin-4-amina (**30**).

Esquema 15



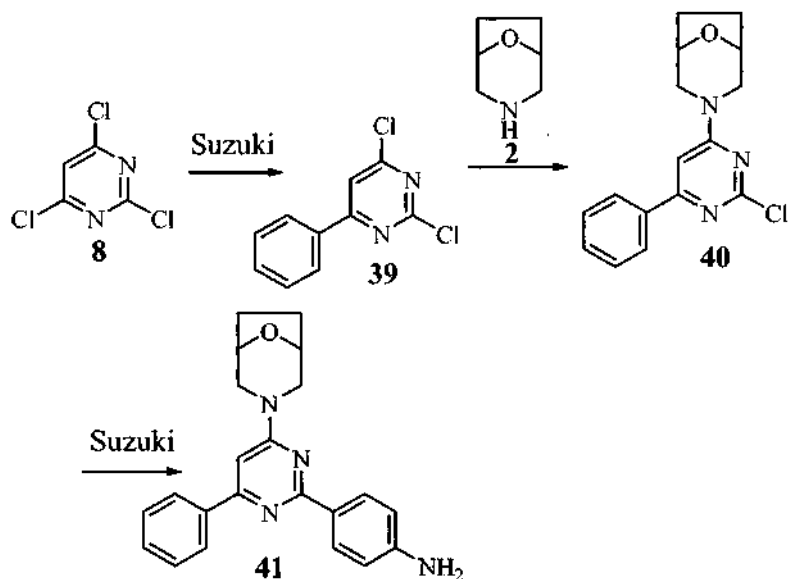
5 Como se muestra en el Esquema 15, la reacción de la 6-cloropirimidina (**26**) producida en el Esquema 12 con un alcohol secundario sencillo proporcionó el producto intermedio de 2-hidroxipirimidina (**31**), cuyo grupo hidroxilo se pudo reconvertir a 3-(2-cloro-6-isopropoxipirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**32**).

Esquema 16



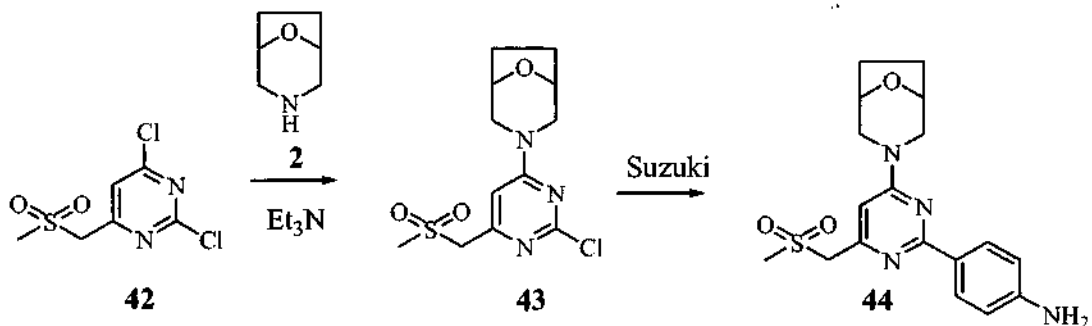
10 Como se muestra en el Esquema 16, la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina (**8**) con el compuesto de heterobicyclo $\text{C}_5\text{-C}_9$ con puente **33** proporcionó el regioisómero **34** como único producto aislado. Esto está en contraste con la mezcla de regioisómeros obtenida en el Esquema 3 usando una amina de heterobicyclo $\text{C}_5\text{-C}_9$ con puente menos impedida. La reacción selectiva en la posición 2 del anillo de pirimidina con yoduro proporcionó el producto intermedio 8-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**35**), que sirvió para diferenciar las posiciones 2 y 6 del anillo de pirimidina para el posterior acoplamiento de Suzuki.

Esquema 17



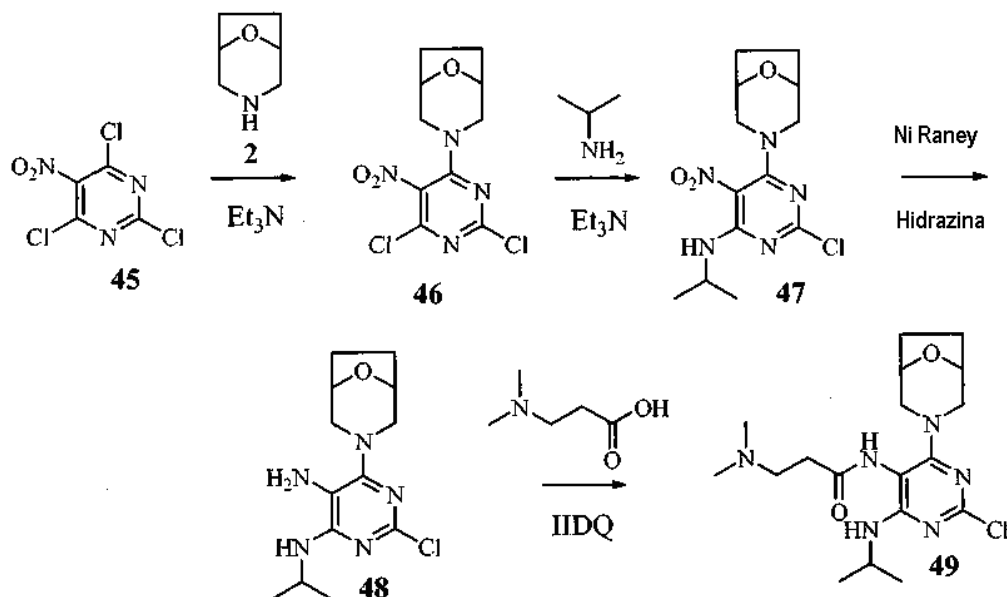
Como se muestra en el Esquema 17, la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina (**8**) con ácido fenilborónico se produjo en la posición 6 del anillo de pirimidina para obtener 2,4-dicloro-6-fenilpirimidina (**39**) como único producto aislado. Esto está en contraste con las reacciones de desplazamiento de amina de los Esquemas 3 y 16, que se produjeron principalmente en la posición 4. La reacción posterior con el compuesto de heterobicyclo C₅-C₉ con puente 2 se produjo en la posición 4 como se esperaba.

Esquema 18



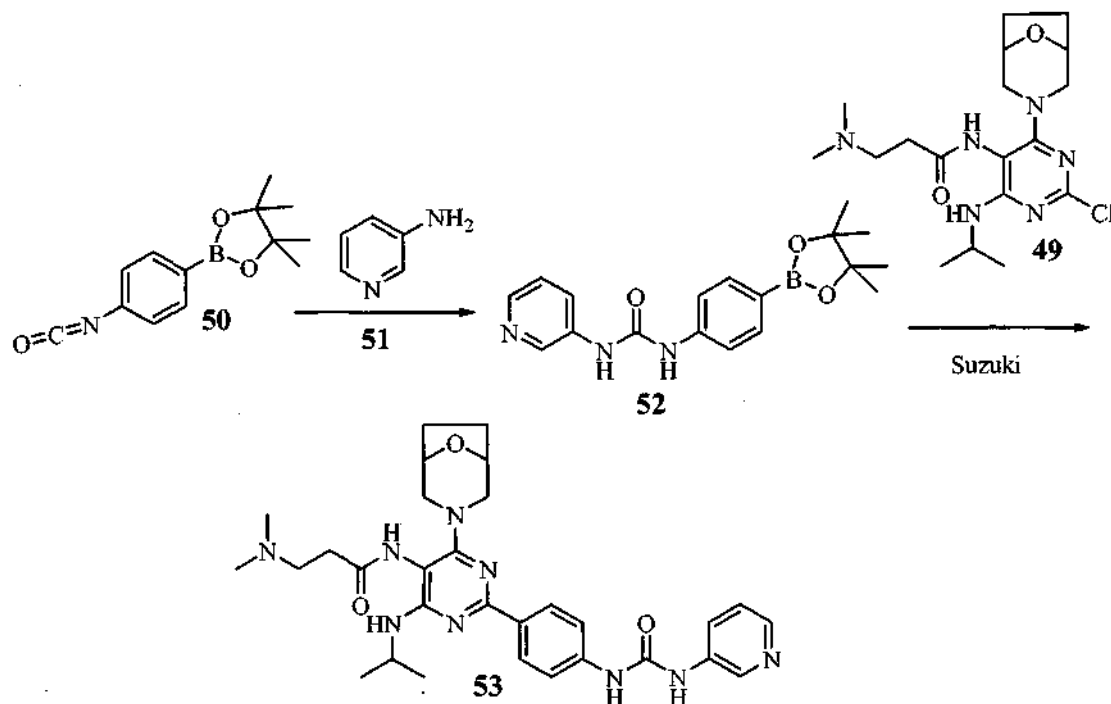
Como se muestra en el Esquema 18, la reacción de 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (**42**) con el compuesto de heterobicyclo C₅-C₉ con puente 2 proporcionó el compuesto de monocloro **43** como único producto aislado.

Esquema 19



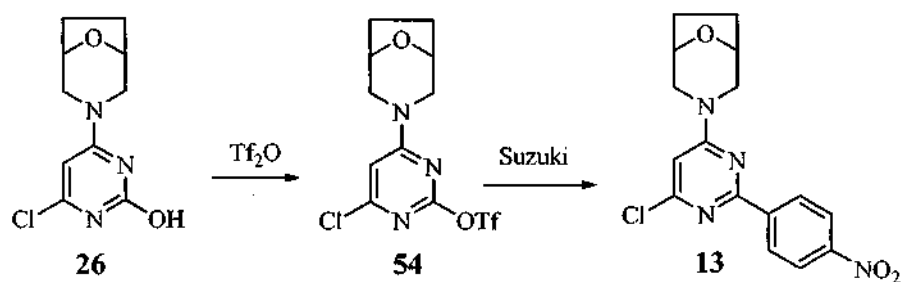
Como se muestra en el Esquema 19, el grupo nitro de la 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (**45**) sirvió para activar la posición 4 del anillo de pirimidina con preferencia sobre la posición 2. La reacción con el compuesto de heterobíciclo $\text{C}_5\text{-C}_9$ con puente **2** proporcionó 3-(2,6-dicloro-5-nitropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**46**) como único producto aislado.

Esquema 20



En el Esquema 20 se muestra la síntesis de la 1-(piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (**52**), reactivo para la reacción de acoplamiento de Suzuki.

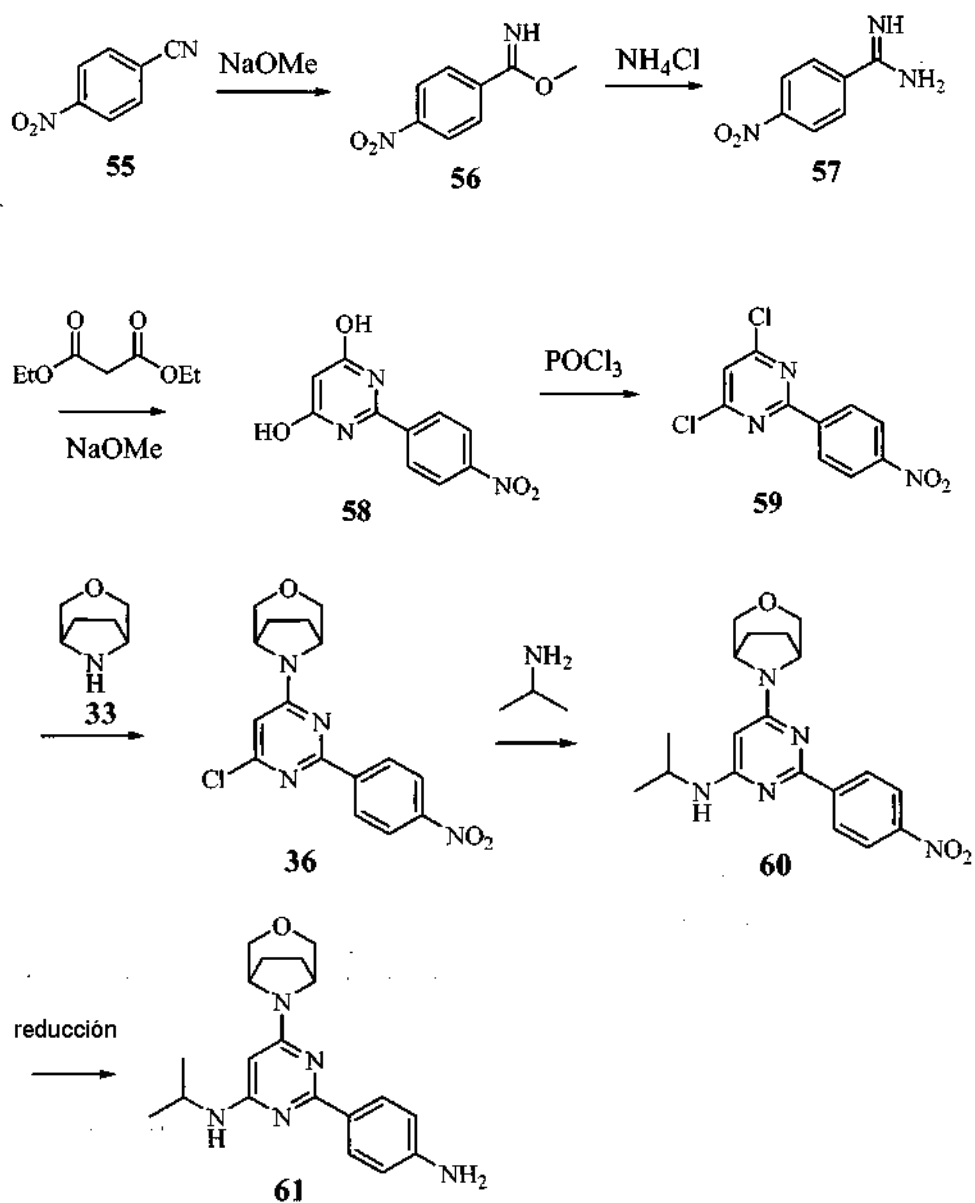
Esquema 21



Como se muestra en el Esquema 12, el 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-cloropirimidin-2-ol (**26**) producido en el Esquema 12 se activó en la posición 2 del anillo de pirimidina para posterior acoplamiento de Suzuki mediante la formación del triflato (**54**).

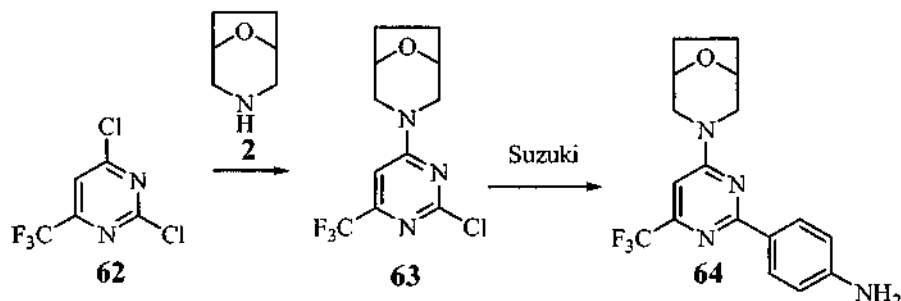
5

Esquema 22



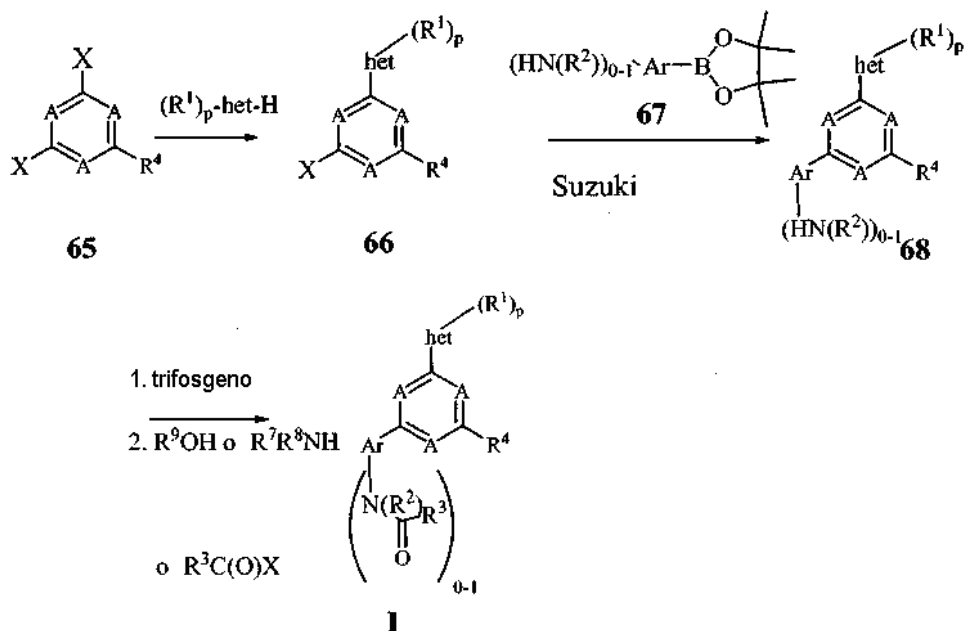
En el Esquema 22 se muestra una síntesis alternativa de 8-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**36**).

Esquema 23



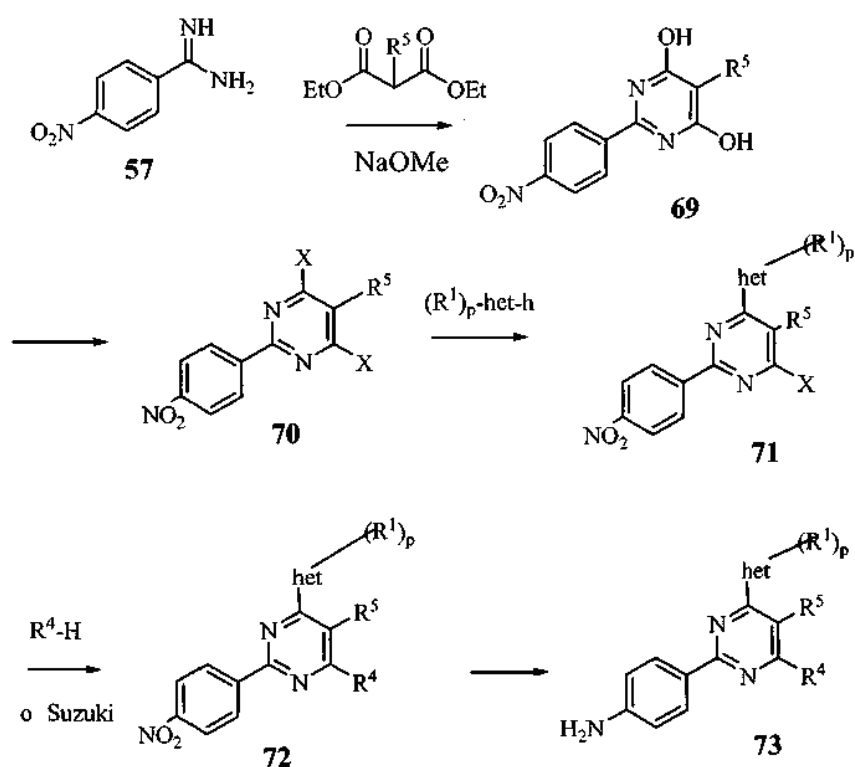
- 5 Como se muestra en el Esquema 23, el grupo trifluorometilo de la 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (**62**) sirvió para activar la posición 4 del anillo de pirimidina con preferencia sobre la posición 2. La reacción con el compuesto de heterobicyclo C₅-C₉ con puente 2 proporcionó 3-(2,6-dicloro-5-nitropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**46**) como único producto aislado.

Esquema 24



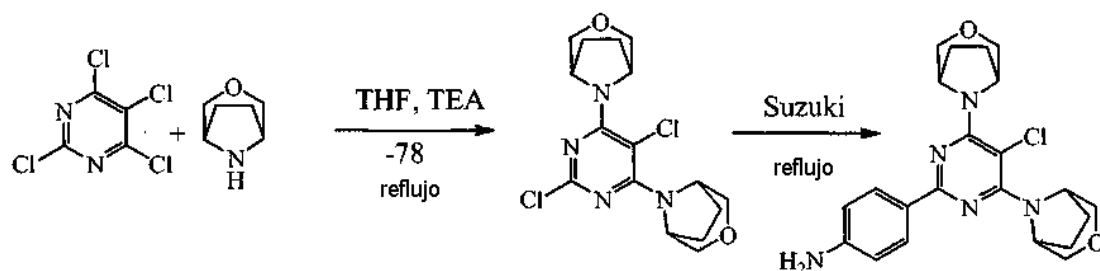
La preparación de los compuestos de pirimidina **I** se muestra en el esquema 24. Partiendo de la pirimidina bis activada **65** en la que X es un grupo saliente, el acoplamiento con el reactivo de heterobicyclil C₅-C₉ amina con puente $(R^1)_p\text{-het-H}$ apropiado proporcionó la pirimidina **66**. El acoplamiento de Suzuki de **66** con el éster de pinacol de ácido amino borónico apropiado **67**, éster borónico, o ácido borónico conduce a la amino heterobicyclil pirimidina **68**. La transformación de los compuestos de amido, ureido, o carbamoil heterobicyclo **I** es como se ha descrito previamente en el esquema 2.

Esquema 25



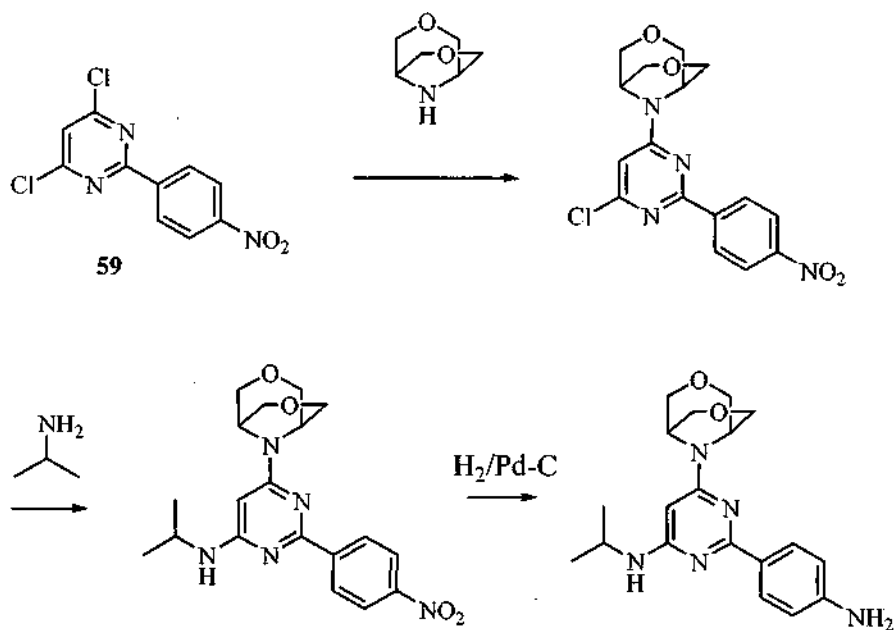
En el esquema 25 se muestra una síntesis alternativa de 2-(4-aminofenil)pirimidina (**73**).

Esquema 26



En el Esquema 26 se muestra la síntesis de 8,8'-(2,5-dicloropirimidina-4,6-diil)bis(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano).

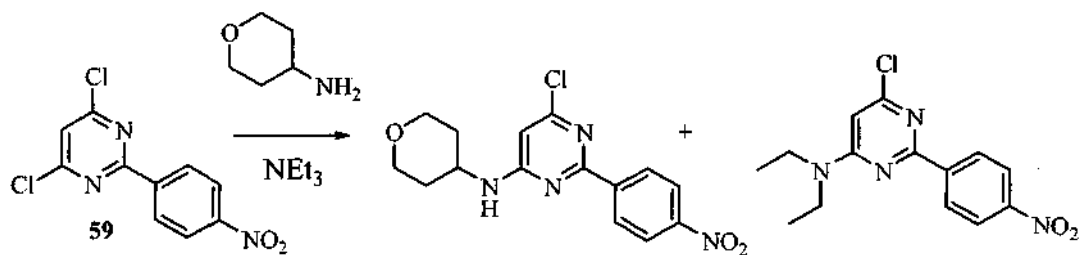
Esquema 27



En el Esquema 27 se muestra la síntesis de 2-(4-aminofenil)-6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropilpirimidin-4-amina).

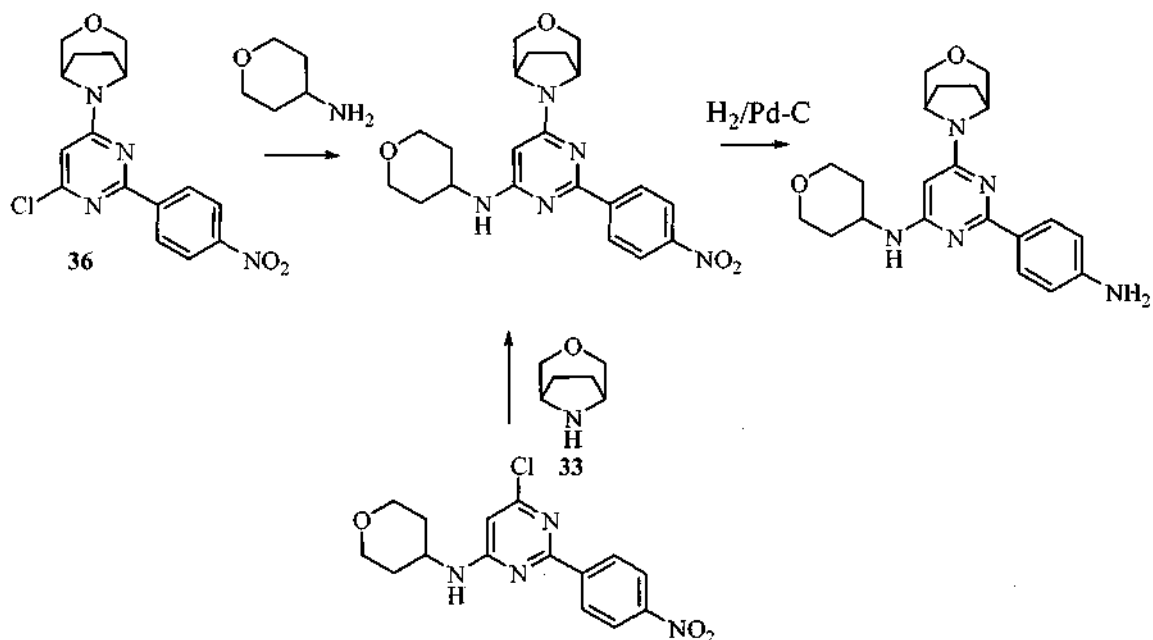
5

Esquema 28



En el Esquema 28 se muestra la síntesis de 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina a partir del compuesto **59**.

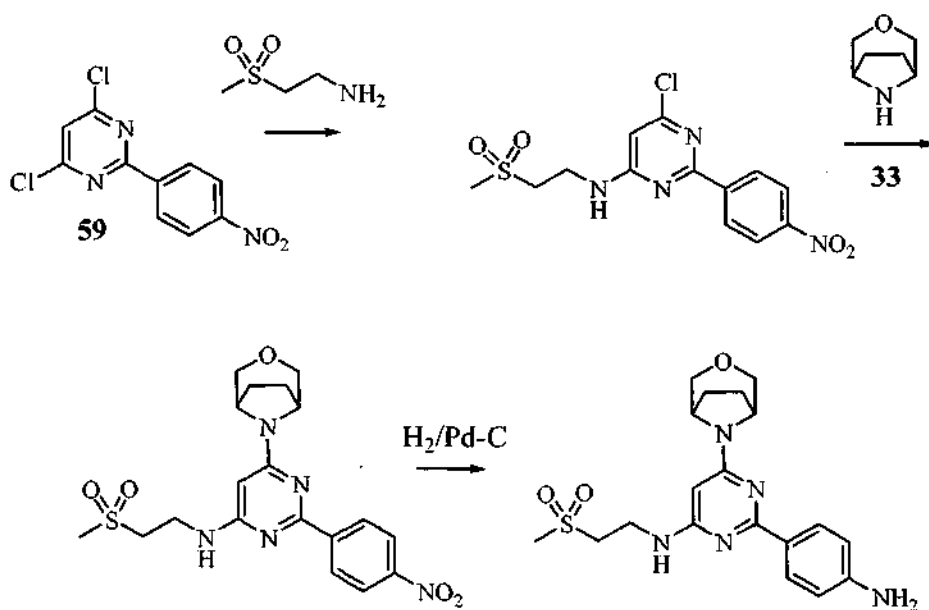
Esquema 29



En el Esquema 29 se muestra la síntesis de 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina a partir del compuesto 36.

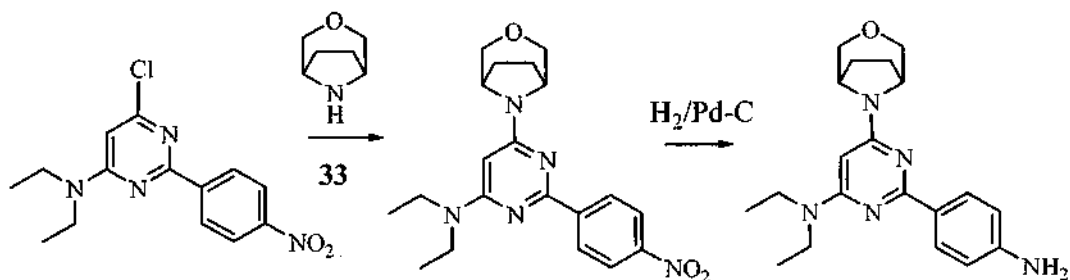
5

Esquema 30



En el Esquema 30 se muestra la síntesis de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)pirimidin-4-amina a partir del compuesto 59.

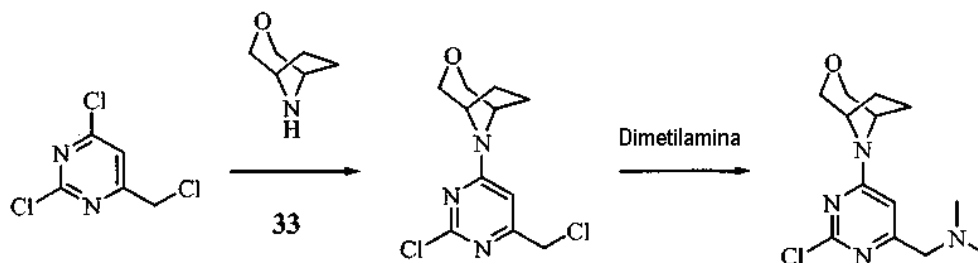
Esquema 31



En el Esquema 31 se muestra la síntesis de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-dietilpirimidin-4-amina a partir del compuesto 33.

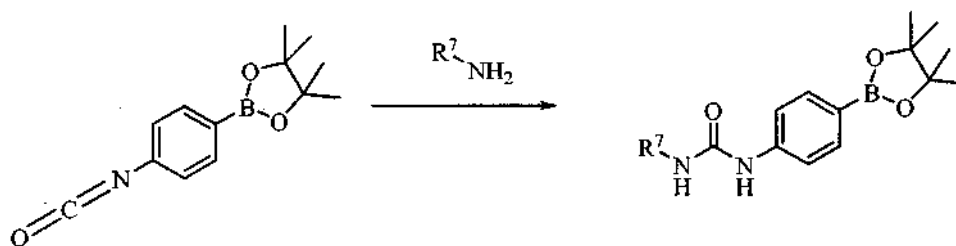
5

Esquema 32



En el Esquema 32 se muestra la síntesis de 1-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina a partir del compuesto 33.

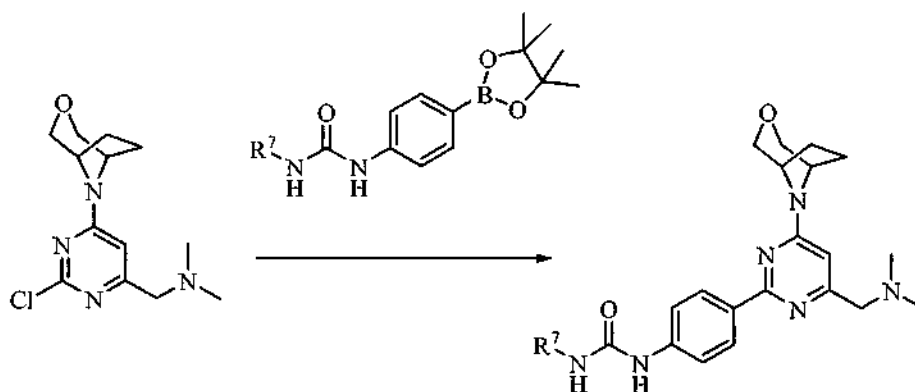
Esquema 33



10

En el Esquema 33 se muestra la síntesis de los ésteres borónicos de urea a partir de los isocianato boronatos.

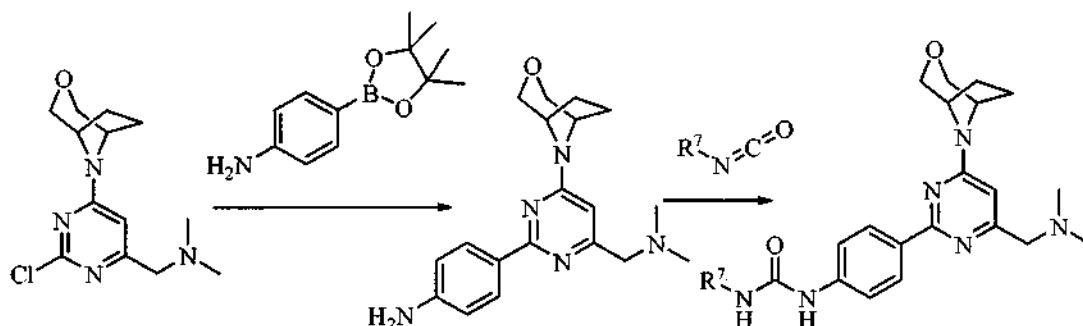
Esquema 34



15

En el Esquema 34 se muestra la síntesis de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ureas a partir de los ésteres borónicos de urea.

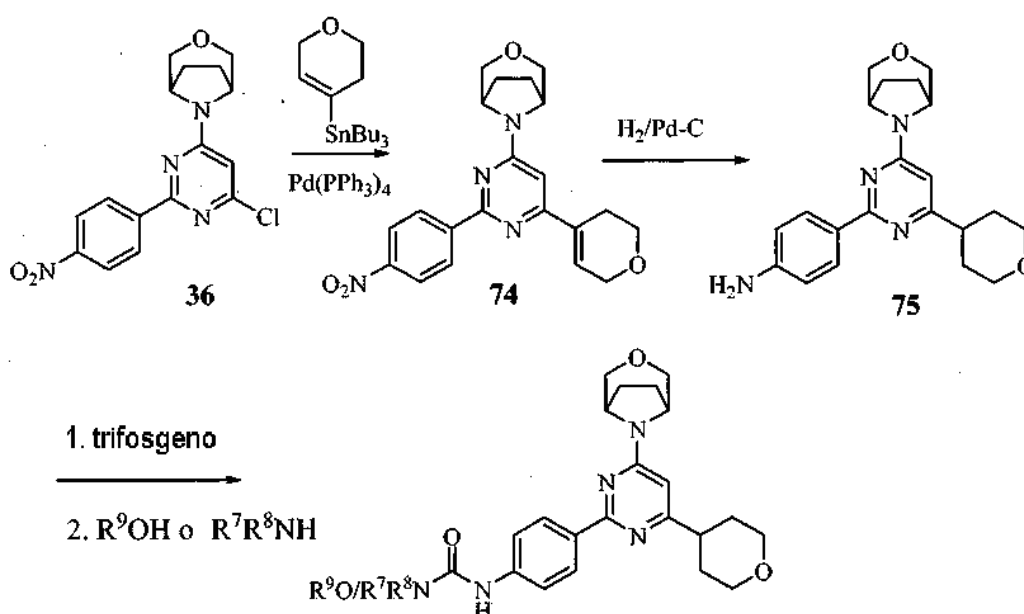
Esquema 35



En el Esquema 35 se muestra la síntesis de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-yl)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ureas a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

5

Esquema 36



El acoplamiento de Stille del compuesto **36** que se preparó en el Esquema 16 seguido de hidrogenación proporcionó **75**. La transformación de la anilina **75** en compuestos de urea o carbamato se realizó como se ha mostrado anteriormente en el Esquema 36.

- 10 Un experto en la materia reconocerá que los Esquemas 1-36 se pueden adaptar para producir los otros compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención.

Ejemplos

- 15 Las siguientes abreviaturas se usan en la presente memoria y tienen las definiciones indicadas: ATP es trifosfato de adenosina, BME es 2-mercaptoetanol, BOC es terc-butiloxicarbonilo, y BSA es albúmina de suero bovino. Celite™ es tierra de diatomeas calcinada por flujo. Celite™ es una marca comercial registrada de World Minerals Inc. CHAPS es ácido (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfónico, DELFIA es inmunoensayo fluorescente de lantánidos de disociación aumentada. DIPEA o base de Hunig es diisopropiletilamina, DME es 1,2-dimetoxietano, DMF es N,N-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, DPBS es formulación de tampón fosfato salino de Dulbecco. DTT es (2S,3S)-1,4-bis-sulfanilbutano-2,3-diol o ditiotreitól, EDTA es ácido etilendiamintetraacético, EGTA es ácido etilenglicoltetraacético, EtOAc es acetato de etilo, FLAG-TOR es una proteína TOR marcada con FLAG, HEPES es ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazinaetanosulfónico, HPLC es cromatografía líquida de alta presión. LC/MS es cromatografía líquida/espectrometría de masas, microcristina LR es la hepatotoxina de heptapéptido cíclico producida por *Microcystis aeruginosa* que contiene los aminoácidos leucina (L) y arginina (R) en posiciones variables, MS es espectrometría de masas, mTOR es la diana de rapamicina en células de mamífero (una proteína), MTS es 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interna, PBS es tampón
- 20
- 25

fosfato salino (pH 7,4), PI3K es fosfoinositida 3-quinasa (una enzima). Ni(Ra) es níquel Raney™, un catalizador de metal esponjoso producido cuando un bloque de aleación de níquel-aluminio se trata con hidróxido sódico concentrado. Raney™ es una marca comercial registrada de W. R. Grace & Company. RPMI 1640 es un tampón (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, EE. UU.), RT es tiempo de retención, SDS es sulfato del dodecilo (sal sódica), SRB es Sulforodamina B, TAMRA es tetrametil-6-carboxirodamina, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, y TRIS es tris(hidroximetil)aminometano.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS

Los siguientes procedimientos resumen la síntesis de los Ejemplos de la presente invención.

Esquema 1:

10 3-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (3):

Una porción de 745 mg (5 mmol) 2,4-dicloropirimidina (**1**) se disolvió en 20 ml de EtOH a 0 °C. Se añadió clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**2**, 748 mg, 5 mmol) seguido de la adición de NEt₃ (2,1 ml, 15 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20-70 % de EtOAc en hexanos) para obtener 1,003 mg (4,4 mmol, 89 %) de 3-(2-cloro-pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**3**) junto con 50 mg (0,22 mmol, 4 %) de 3-(4-cloro-pirimidin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**4**).

Esquema 2:

Condiciones generales para el acoplamiento de Suzuki (formación de 6):

20 Cloruro de alilo **5** (1 eq.) y éster de pinacol de ácido 4-aminofenilborónico (1,1 eq.) se disolvieron en tolueno (10 ml/mmol) y EtOH (6 ml/mmol). Se añadió una solución 2 M de Na₂CO₃ (2 ml/mmol, 4 eq.) y la mezcla se desgasifica pasando una corriente de nitrógeno través de la solución. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5-10 % en moles) y la mezcla se calienta a reflujo hasta que se completa la reacción (4-48 horas). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos.

Ejemplo ilustrativo para el acoplamiento de Suzuki:

4-[4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]anilina:

Se disolvieron 3-(2-cloro-pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**3**, 564 mg, 2,5 mmol) y éster de pinacol de ácido 4-aminofenilborónico (602 mg, 2,75 mmol) en tolueno (25 ml) y EtOH (15 ml). Se añadió una solución 2 M de Na₂CO₃ (5 ml) y la mezcla se desgasificó pasando una corriente de nitrógeno través de la solución. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (144 mg, 5 % en moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lava con NaHCO₃ saturado, y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (40-100 %) para obtener 576 mg (2,04 mmol, 82 %) de 4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]anilina. RT 1,51, M+H = 283,1.

Condiciones generales para la formación de urea o carbamato (conversión de 6 en 7):

Se disolvió anilina **6** (1 eq.) en diclorometano (10 ml/mmol) y se añadió NEt₃ (0,65 ml por mmol de **6**). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de trifosgeno (0,5 eq.) en diclorometano (10 ml por mmol de **6**). La mezcla se agitó durante 5-30 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió un exceso (3-10 eq.) de alcohol o amina en diclorometano o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (4-24 horas), se concentró, y se purifica por HPLC.

Ejemplo ilustrativo para la formación de urea o carbamato (conversión de 6 en 7):

Una porción de 0,36 mmol de 4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-2-il]-fenilamina (101 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió NEt₃ (0,195 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 53 mg (0,18 mmol) de trifosgeno en diclorometano (3 ml). Después de 5 min, la solución se dividió en 3 viales que contenían un exceso de amina o alcohol en diclorometano o THF. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente se evaporaron los disolventes y las mezclas se purificaron por HPLC (Waters, tampones de TFA) para obtener los siguientes productos:

2-Hidroxietil {4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}carbamato:

50 Usando una solución de 56 µl etilenglicol en 1 ml de diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (41 mg, 92 %). RT 1,54, M+H = 371,2.

1-Metil-3-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea

Usando una solución 2 N de metilamina en THF, se obtuvo el compuesto del título (35 mg, 87 %). RT 1,52, M+H = 340,2.

1-[4-[4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea

- 5 Usando una suspensión de 4-aminopiridina (47 mg) en 1 ml de diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (44 mg, 71 %). RT 1,44, M+H = 403,2.

Esquema 3:**3-(2,6-Dicloro-pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (9):**

- 10 Se disolvió 2,4,6-tricloropirimidina (8,6325 ml, 55 mmol) en 220 ml de EtOH a 0 °C. Se añadió clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (2,823 g, 55 mmol) seguido de la adición de NEt₃ (23,1 ml, 165 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-80 % de EtOAc en hexanos) para obtener 11,807 g (45 mmol, 83 %) de 3-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**9**) junto con 1,631 g (6,2 mmol, 11 %) de 3-(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**10**).

Esquema 4:**4-[2-Cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-4-il]-fenilamina (11) y 4-[4-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-2-il]-fenilamina (12):**

- 20 Se pusieron en un vial microondas de 2-5 ml 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**9**, 100 mg, 0,384 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (84 mg, 0,384 mmol) en tolueno (1,500 ml) y etanol (1 ml) para obtener una solución de color amarillo claro. Se añadió Na₂CO₃ (solución 2 M en agua) (0,769 ml, 1,538 mmol). La mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la solución. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (22,21 mg, 0,019 mmol). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ sat (2 x). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 20-80 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones recogidas se concentraron para obtener 4-[2-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-4-il]-fenilamina (**11**, 19 mg, 16 %) y 4-[4-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-2-il]-fenilamina (**12**, 18 mg, 15 %).

Esquema 5:**3-[6-Cloro-2-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (13), 3-[2-cloro-6-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (14) y 3-[2,6-bis-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (15):**

- 35 Se disolvió 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**9**) en tolueno (24 ml) y EtOH (16 ml). A esta solución se añadió éster de pinacol de ácido 4-nitrofenilborónico (1,25 g, 5 mmol) y 8 ml de una solución 2 M de Na₂CO₃. La mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la solución. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se filtró. Los sólidos, que consisten en 3-[2,6-bis-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**15**), se recogieron y se lavaron con agua y diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron, se disolvieron en diclorometano y se lavaron con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 10-50 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones recogidas se concentraron para obtener 3-[6-cloro-2-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**13**, 135 mg, 10 %) junto con 3-[2-cloro-6-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**14**, 110 mg, 8 %).

Esquema 6:**3-(6-Cloro-2-yodo-pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (16):**

- 45 En un vial de centelleo de 20 ml se colocó 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**9**, 780 mg, 3 mmol) en cloroformo (2 ml) para obtener una solución de color amarillo muy claro. Se añadió yoduro sódico (749 mg, 5 mmol) para obtener una suspensión. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa (57 % p/p) de yoduro de hidrógeno (0,356 ml, 2,70 mmol), dando como resultado un precipitado de color amarillo espeso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. LCMS indicó que se había formado únicamente una traza de producto. Se añadió una cantidad adicional de HI acuoso (356 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Se añadió una cantidad adicional de HI acuoso (712 µl) y la suspensión se agitó durante un periodo adicional de 7 horas. LCMS mostró la presencia del producto deseado como el pico principal junto con una

impureza deshalogenada y material de partida. La mezcla se diluyó con agua y se añadió K_2CO_3 sólido a pH -8 La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico acuoso para decolorar, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (15-40 %). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener 588 mg (1,7 mmol, 56 %) de un sólido de color blanco, que era una mezcla del producto deseado conteniendo aproximadamente un 20 % del material de partida. La mezcla se usó en la siguiente etapa.

3-[6-Cloro-2-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (13)

En un vial de microondas de 0,5-2 ml se pusieron 3-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**16**, 50 mg, 0,142 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (35,4 mg, 0,142 mmol) en DME (1,5 ml) para obtener una solución de color naranja. Se añadió Na_2CO_3 (solución 2 M en agua) (0,284 ml, 0,569 mmol). La mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la solución. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (16,43 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas durante 60 min a 100 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (10-25 %). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener 39 mg (0,11 mmol, 79 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino/amarillo. El compuesto obtenido de ese modo fue idéntico al mismo compuesto preparado de acuerdo con el Esquema 5.

Esquema 7:

Isopropil-[2-(4-nitro-fenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-4-il]-amina (17):

En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 3-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**13**, 70 mg, 0,202 mmol) en $iPrNH_2$ (4 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. La reacción se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 90 min. La mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ sat. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 74 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (99 %).

[2-(4-Amino-fenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-4-il]-isopropil-amina (18):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-N-isopropil-2-(4-nitro-fenil)pirimidin-4-amina (**17**, 74 mg, 0,200 mmol) en 2-propanol (7 ml) y diclorometano (7 ml) para obtener una solución de color amarillo. Se añadió una cantidad catalítica de Pd sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre Celite™, se aclaró con diclorometano y se concentró para obtener el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

Los siguientes productos se prepararon a partir de [2-(4-amino-fenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-4-il]-isopropil-amina (**18**), usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-Metil-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea

Usando una solución 2 N de metilamina en THF, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 10 mg (35 %). RT 1,72, M+H = 397,2.

1-Ciclopropil-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea

Usando una solución de ciclopropilamina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 9 mg (29 %). RT 1,76, M+H = 423,2.

1-(4-{4-[(1-Metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 8 mg, 24 %. RT 1,57, M+H = 460,2.

1-(4-{4-[(1-Metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 15 mg, 37 %. RT 1,73, M+H = 557,3.

Esquema 8:

4-[4-Isopropoxi-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-2-il]-fenilamina (19):

En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 3-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**13**, 70 mg, 0,202 mmol) en 2-propanol (4 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite, 32,3 mg, 0,807 mmol) y la mezcla se agitó hasta que no se observó formación adicional

de hidrógeno. La reacción se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 30 min para obtener una suspensión de color naranja brillante. Procesamiento: los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

- 5 Los siguientes productos se prepararon a partir de 4-[4-isopropoxi-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-pirimidin-2-il]-fenilamina (19), usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-Metil-3-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea

Usando una solución 2 N de metilamina en THF, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 3 mg (9 %).

- 10 **1-Ciclopropil-3-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea**

Usando una solución de ciclopropilamina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 3 mg (8 %).

1-{4-[4-(1-Metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

- 15 Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 6 mg, 16 %. RT 1,92, M+H = 461,2.

1-{4-[4-(1-Metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 9 mg, 21 %. RT 1,95, M+H = 558,3.

- 20 **Esquema 9:**

3,3'-(2-(4-Nitrofenil)pirimidina-4,6-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano) (20):

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 3-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**13**, 135 mg, 0,39 mmol) en dioxano (5 ml). Se añadieron 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, HCl (**2**, 0,15 g, 1 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se añadió DIPEA (0,3 ml) y la agitación se continuó a 80 °C durante 64 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ sat seguido de HCl 0,1 N. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (10-50 %) para obtener 65 mg del compuesto del título (0,15 mmol, 39 %).

4-(4,6-Di(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)pirimidin-2-il)anilina (21):

- 30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 3,3'-(2-(4-nitrofenil)pirimidina-4,6-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano) (**20**, 65 mg, 0,15 mmol) en etanol (3 ml). Se añadió una cantidad catalítica de Pd sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre Celite™, se aclaró con diclorometano y se concentró para obtener un rendimiento cuantitativo del compuesto del título junto con una impureza (el producto de N-etil anilina). La mezcla en bruto se hizo reaccionar en la siguiente etapa.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 4-(4,6-di(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)pirimidin-2-il)anilina (21) usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-[4-(4,6-Di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-metilurea

- 40 Usando una solución 2 N de metilamina en THF, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 7 mg (31 %). RT. 1,88, M+H = 451,2.

1-[4-(4,6-Di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 10 mg, 32 %. RT 1,83, M+H = 514,2.

1-[4-(4,6-Di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

- 45 Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 16 mg, 43 %. RT 1,74, M+H = 611,3.

Los siguientes productos se prepararon a partir de la impureza de N-etil en 4-(4,6-di(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)pirimidin-2-il)anilina (21) usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-[4-(4,6-Di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-2-il)fenil]-1-etil-3-piridin-4-ilurea

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 5 mg, 16 %. RT 2,04, M+H = 542,3.

1-[4-(4,6-Di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-2-il)fenil]-1-etil-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

- 5 Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 4 mg, 10 %.

Esquema 10:**3,3'-(6-(4-Nitrofenil)pirimidina-2,4-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano) (22):**

- 10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 3-[2-cloro-6-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**14**, 110 mg, 0,32 mmol) en dioxano (5 ml). Se añadieron 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, HCl (**2**, 0,15 g, 1 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se añadió DIPEA (0,3 ml) y la agitación se continuó a 80 °C durante 64 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ sat. Se disolvieron los sólidos entre la fase orgánica y la fase acuosa en diclorometano y se lavaron con NaHCO₃ saturado. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (10-40 %) para obtener 89 mg del compuesto del título (0,21 mmol, 65 %).

4-(2,6-Di(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)pirimidin-4-il)anilina (23):

- 20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 3,3'-(6-(4-nitrofenil)pirimidina-2,4-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano) (**22**, 89 mg, 0,21 mmol) en etanol (3 ml). Se añadió una cantidad catalítica de Pd sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre Celite™, se aclaró con diclorometano y se concentró para obtener un rendimiento cuantitativo del compuesto del título junto con una impureza (el producto de N-etil anilina). La mezcla en bruto se hizo reaccionar en la siguiente etapa.

- 25 Los siguientes productos se prepararon a partir de 4-(2,6-di(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)pirimidin-4-il)anilina (**23**) usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-[4-(2,6-Di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-metilurea

Usando una solución 2 N de metilamina en THF, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 11 mg (50 %). RT. 1,64, M+H = 451,2.

1-[4-(2,6-Di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea

- 30 Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 13 mg, 40 %. RT 1,61, M+H = 514,2.

1-[4-(2,6-Di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-[4-(4-1-il)fenil]urea

Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 27 mg, 74 %. RT 1,68, M+H = 611,3.

- 35 **1-Ciclopropil-3-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]urea**

Usando una solución de ciclopropilamina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 16 mg (67 %). RT. 1,81, M+H = 477,3.

Esquema 11:**3-[2,6-Bis-(4-aminofenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (24):**

- 40 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó 3-[2,6-bis-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**15**) en etanol (100 ml). Se añadió una cantidad catalítica de Pd sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 40 h. La mezcla se filtró sobre Celite™, se aclaró con MeOH, y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (40-100 %) para obtener 295 mg del compuesto del título (0,79 mmol).

- 45 **Formación de urea o carbamato (25) a partir de 3-[2,6-Bis-(4-aminofenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (24):**

A 0,8 mmol (295 mg) de 3-[2,6-bis-(4-aminofenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**24**) se añadieron diclorometano (8 ml) y NEt₃ (0,52 ml). Esta suspensión se añadió gota a gota a una solución de 237 mg (0,8 mmol)

de trifosgeno en diclorometano (8 ml). Después de 20 min, la solución se dividió en 8 viales que contenían un exceso de amina o alcohol en diclorometano o THF. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente los disolventes se evaporaron y las mezclas se purificaron por HPLC (Gilson, tampones de TFA) para obtener los siguientes productos:

5 **Bis(2-hidroxietil){[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}biscarbamato**

Usando una solución de etilenglicol en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (26 mg, 46 %). RT 1,72, M+H = 550,2.

N',N'''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(1-metilurea)

10 Usando una solución 2 N de metilamina en THF, se obtuvo el compuesto del título (29 mg, 59 %). RT 1,68, M+H = 488,2.

N',N'''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(1-etilurea)

Usando una solución 2 N de etilamina en THF, se obtuvo el compuesto del título (29 mg, 56 %). RT 1,79, M+H = 516,3.

N',N'''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(1-ciclopropilurea)

15 Usando una solución de ciclopropilamina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (36 mg, 67 %). RT. 1,82, M+H = 540,3.

N,N''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(3-piridin-3-ilurea)

Usando una suspensión de 3-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (48 mg, 57 %). RT 1,61, M+H = 614,3.

20 **N,N''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(3-piridin-4-ilurea)**

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (42 mg, 59 %). RT 1,58, M+H = 614,3.

N',N'''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis{1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea}

25 Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (38 mg, 37 %). RT 1,67, M+H = 808,4.

4,4'-[[6-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)pirimidina-2,4-diil]bis(4,1-fenilencarbamoilimino))dibenzamida

Usando una solución de p-aminobenzamida en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título después de calentamiento durante 2 horas a 50 °C (28 mg, 41 %). RT 1,87, M+H = 698,3.

30 **Esquema 12:**

4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-cloropirimidin-2-ol (26):

35 En tres viales de microondas de 2-5 ml se colocó en cada uno 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (9, 100 mg, 0,384 mmol) en THF (2 ml). Se añadió a cada vial una solución 1 N de hidróxido sódico (2 ml, 2,000 mmol). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 30 min. Los contenidos de los tres viales de microondas se combinaron, y se añadieron 6 ml de HCl 2 N para acidificar (pH -3). Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró mediante purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente (0-15 %) de MeOH en diclorometano para obtener 205 mg (0,85 mmol, 74 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Esquema 13

40 **4,6-Di(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)pirimidin-2-ol (27):**

45 En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-cloropirimidin-2-ol (**26**, 50 mg, 0,207 mmol) en MeOH (2,5 ml) para obtener una solución incolora. Se añadieron 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, HCl (**2**, 61,9 mg, 0,414 mmol) y DIPEA (0,217 ml, 1,241 mmol). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 30 min. Se añadió gel de sílice y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se purificó por HPLC, usando tampones de NH₄OH (LCMS semipreparativa Waters) para obtener el compuesto del título (27,4 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco.

3,3'-(2-Cloropirimidina-4,6-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano) (28):

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó 4,6-di(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)pirimidin-2-ol (**27**), 12 mg, 0,038 mmol) en POCl₃ (3 ml) para obtener una solución de color amarillo. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (12 mg, 93 %).

Esquema 14:**4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-ol (29):**

En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-cloropirimidin-2-ol (**26**, 30 mg, 0,124 mmol) en iPrNH₂ (2,5 ml) para obtener una solución de color amarillo. La reacción se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 30 min seguido de 30 min de calentamiento con irradiación de microondas a 160 °C. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente (0-10 %) de MeOH en diclorometano. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 61 %).

6-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-N-isopropilpirimidin-4-amina (30):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-ol (**29**, 124 mg, 0,469 mmol) en POCl₃ (20 ml) para obtener una solución de color amarillo. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de NaOH 0,2 N. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (91 mg, 69 %). El cloruro de alilo **30** se podría transformar en la anilina **18** como se describe en el esquema 2 para la conversión de **5** en **6**. La anilina **18** se podría transformar en compuestos de urea o carbamato como se describe en el esquema 2 (y se ilustra en la sección experimental para el esquema 7).

Esquema 15:**4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-isopropoxipirimidin-2-ol (31):**

Se disolvió 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-cloropirimidin-2-ol (**26**, 460 mg, 1,903 mmol) en 2-propanol (30 ml). La mezcla se dividió en dos viales de microondas de 20 ml. Se añadió hidruro sódico (305 mg, 7,61 mmol) (153 mg a cada vial), dando como resultado una suspensión fina. Los viales se agitaron a temperatura ambiente hasta que no se observó formación adicional de hidrógeno. Los viales se lavaron abundantemente con nitrógeno. La mezcla se calentó con irradiación de microondas durante 1 hora a 170 °C. Los 2 viales se combinaron y se acidificaron con 9 ml de 1 N HCl a pH ~3. Se añadió gel de sílice y los disolventes se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente (0-20 %) de MeOH en diclorometano, proporcionó el compuesto del título (215 mg, 0,81 mmol, 43 %) en forma de una espuma de color amarillo.

3-(2-Cloro-6-isopropoxipirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (32):

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-isopropoxipirimidin-2-ol (**31**, 215 mg, 0,810 mmol) en POCl₃ (20 ml) para obtener una suspensión fina de color blanquecino. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con diclorometano, y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se hizo básica con NaOH (5 N) a pH 10 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (106 mg, 46 %). El cloruro de alilo **32** se podría transformar en la anilina **19** como se describe en el esquema 2 para la conversión de **5** en **6**. La anilina **19** se podría transformar en los compuestos de urea o carbamato como se describe en el esquema 2 (y se ilustra en la sección experimental para el esquema 8).

Esquema 16:**8-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (34):**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 2,4,6-tricloropirimidina (**8**, 0,575 ml, 5 mmol) en EtOH (20 ml) para obtener una solución incolora. Se añadió clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**33**, 748 mg, 5,00 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C.

Se añadió lentamente trietilamina (2,091 ml, 15 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (5-20 %) para obtener el compuesto del título (980 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

8-(6-Cloro-2-yodopirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (35):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 8-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**34**, 980 mg, 3,77 mmol) en cloroformo (4 ml) para obtener una solución de color amarillo muy claro. Se añadió yoduro sódico (941 mg, 6,28 mmol) para obtener una suspensión. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa (57 % p/p) de yoduro de hidrógeno (4,97 ml, 37,7 mmol), dando como resultado un precipitado de color amarillo. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua y se inactivó con NaOH (5 M) a pH ~8. Se añadió tiosulfato sódico acuoso para decolorar. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (10-40 %). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener el compuesto del título (516 mg) en forma de un sólido de color blanco. El análisis por LCMS reveló que el producto contenía ~20 % del material de partida. La mezcla se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

8-(6-Cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (36):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 8-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**35**, 627 mg, 1,783 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (444 mg, 1,783 mmol) en DME (20 ml) para obtener una solución de color naranja. Se añadió Na₂CO₃ (solución 2 M en agua) (3,57 ml, 7,13 mmol). La mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la solución. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (206 mg, 0,178 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. Los sólidos entre la fase orgánica y acuosa se recogieron por filtración y se lavaron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (5-20 %). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener el compuesto del título (428 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo, conteniendo una cantidad de dicloruro (**34**, ~20 % por UV) y una traza de OPPh₃. La mezcla se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

8,8'-(2-(4-Nitrofenil)pirimidina-4,6-diil)bis(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano) (37):

En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 8-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**36**, 214 mg, 0,617 mmol) en dioxano (4 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. Se añadieron clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**33**, 277 mg, 1,851 mmol), carbonato potásico (341 mg, 2,469 mmol) y DIPEA (0,647 ml, 3,70 mmol). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 220 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (10-40 %) para obtener el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Además, las fracciones mezcladas se concentraron, se aplicaron a una columna de gel de sílice y se eluyeron con metanol en diclorometano (2-5 %) para obtener una cantidad adicional de 19 mg del compuesto del título para un rendimiento combinado de 139 mg (0,33 mmol, 53 %). HRMS: [M+H]⁺ error de masa = 0,6 mDa o 1,45 ppm.

4-(4,6-Di(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)pirimidin-2-il)anilina (38):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 8,8'-(2-(4-nitrofenil)pirimidina-4,6-diil)bis(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano) (**37**, 246 mg, 0,581 mmol) en 2-propanol (3 ml) y diclorometano (3 ml) para obtener una solución de color amarillo. Se añadió una cantidad catalítica de Pd sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla se filtró sobre Celite™, se aclaró con diclorometano y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (40-60 %). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener el compuesto del título (197 mg, 0,5 mmol, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,2 mDa o 0,46 ppm.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)pirimidin-2-il)anilina (**38**) usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-[4-(4,6-Di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (37 mg, 79 %). RT 1,67, M+H = 514,2.

1-[4-[2-(Dimetilamino)etoxi]fenil]-3-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]urea

Usando una solución de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (48 mg, 72 %). RT 1,71, M+H = 600,3.

1-[4-(4,6-Di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (67 mg, 99 %). RT 1,71, M+H = 611,3.

1-[4-(4,6-Di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea

Usando una solución de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (56 mg, 71 %). RT 1,68, M+H = 625,4.

1-[4-(4,6-Di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea

- 5 Usando una solución de (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (62 mg, 88 %). RT 1,69, M+H = 639,3.

Esquema 17:**2,4-Dicloro-6-fenilpirimidina (39):**

- 10 Una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina **8** (1 g, 5,45 mmol), ácido fenilborónico (665 mg, 5,45 mmol), Pd(PPh₃)₄ (100 mg) y Na₂CO₃ acuoso 2 N (4,1 ml) en tolueno:EtOH 1:1 (15 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener 2,4-dicloro-6-fenilpirimidina en forma de un sólido (1,35 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

3-(2-Cloro-6-fenilpirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (40):

- 15 A 2,4-dicloro-6-fenilpirimidina **39** (1 g) y clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano **2** (600 mg) en etanol (10 ml) a 25 °C se añadió Et₃N (1,25 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió diclorometano y se lavó con H₂O y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ para obtener una espuma (1,2 g). La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) proporcionó 3-(2-cloro-6-fenilpirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (900 mg) en forma de una espuma de color amarillo. M+H = 302.

- 20 **4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il)anilina (41):**

- 25 Una mezcla de 3-(2-cloro-6-fenilpirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (500 mg, 1,66 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (545 mg, 2,49 mmol), Pd(PPh₃)₄ (20 mg), y Na₂CO₃ acuoso 2 M (1,25 ml) en tolueno:EtOH 1:1 (8 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 min. La reacción se repitió con 386 mg de 3-(2-cloro-6-fenilpirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con EtOAc y se lavaron con H₂O y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un aceite de color naranja. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) proporcionó 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il)anilina en forma de un sólido de color blanco (450 mg).

- 30 **Formación de compuestos de urea o carbamato a partir de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il)anilina (41):**

- 35 Los compuestos objetivo se prepararon usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de **7**. Por lo tanto, se trató 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il)anilina (**41**) (450 mg) con trifosgeno (187 mg) en diclorometano en presencia de Et₃N (0,883 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se dividió en 8 viales que contenían un exceso de una amina o un alcohol primario para obtener la correspondiente urea o carbamato:

1-Metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea:

Rendimiento: 38,4 mg. M+H=416,2, RT 1,87.

{4-[4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo:

Rendimiento: 57,2 mg. M+H=447,2, RT 1,94.

- 40 **1-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea**

Rendimiento: 37,1 mg. M+H=576,3, RT 1,87.

1-Etil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea

Rendimiento: 52,6 mg. M+H=430,2, RT 1,96.

1-Ciclopropil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea

- 45 Rendimiento: 56,2 mg. M+H=442,2, RT 1,98.

1-{4-[4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

Rendimiento: 56,6 mg. M+H=479,2, RT 1,87.

1-[4-(Hidroximetil)fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea

Rendimiento: 39,8 mg. M+H=508,2, RT 2,05.

1-{4-[2-(Dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea

5 Rendimiento: 47,8 mg. M+H=565,3, RT 1,86.

Esquema 18:

3-(2-Cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (43):

10 Se disolvió 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (**42**, preparada como se informa en el documento de Patente WO2008/023159, 1,60 g, 6,64 mmol) en diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**2**, 0,990 g, 6,64 mmol) en diclorometano y trietilamina (1,94 ml, 13,94 mmol) durante 15 minutos. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 18 horas, y a continuación se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 2-3 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**43**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,72 g (82 %). HRMS; [M+H]⁺ Obs. = 318,0669, [M+H]⁺ Calc. = 318,0674.

4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)anilina (44):

20 Se preparó 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)anilina mediante acoplamiento de Suzuki usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de **6** usando 3-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**43**, 1,63 g, 5,13 mmol) y éster de pinacol de ácido 4-aminofenil borónico (1,24 g, 5,64 mmol) como materiales de partida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0-3 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 1,80 g (94 %). HRMS; [M+H]⁺ Obs. = 375,1485, [M+H]⁺ Calc. = 375,1485.

25 **Formación de compuestos de urea o carbamato a partir de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonil-metil)pirimidin-2-il)anilina (44):**

30 Los compuestos objetivo se prepararon usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7. Por lo tanto, se trató 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)anilina (**44**, 1,30 g, 3,47 mmol) con trifosgeno (0,515 g, 1,74 mmol) en diclorometano en presencia de Et₃N (1,45 ml, 10,41 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y se dividió en 11 viales que contenían un exceso de una amina o un alcohol primario para obtener la correspondiente urea o carbamato:

1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea

Rendimiento: 6,0 mg (4 %). RT 1,63, M+H = 432,2.

1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

35 Rendimiento: 37,9 mg (27 %). RT 1,70, M+H = 446,2.

11-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea

Rendimiento: 113,4 mg (78 %). RT 1,73, M+H = 458,2.

1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-fenilurea

Rendimiento: 88,3 mg (57 %). RT 2,01, M+H = 494,2.

40 **1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea**

Rendimiento: 108,0 mg (69 %). RT 1,61, M+H = 495,2.

1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

Rendimiento: 80,4 mg (51 %). RT 1,59, M+H = 495,2.

45 **1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil)urea**

Rendimiento: 112,8 mg (60 %). RT 1,64, M+H = 592,3.

1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)urea :

Se obtuvo 4-(4-(3-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)ureido)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento general para la formación de compuestos de de urea o carbamato a partir de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)anilina (44). La retirada del grupo Boc del 4-(4-(3-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)ureido)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (85,2 mg, 0,126 mmol) por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 70,0 mg (38 % en 2 etapas). RT 1,64, M+H = 578,2.

1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetil-amino)etoxi)fenil)urea

Rendimiento: 96,0 mg (38 %). RT 1,66, M+H = 581,2.

1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-((4-metil-piperazin-1-il)metil)fenil)urea

Rendimiento: 112,8 mg (59 %). RT 1,60, M+H = 606,3.

4-(3-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)ureido)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo

Rendimiento: 129,4 mg (64 %). HRMS: Para [M+H]⁺ error de masa = -0,3 mDa o -0,45 ppm. Para [M+Na]⁺ error de masa = -0,1 mDa o -0,22 ppm.

1-(4-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-((metilamino)metil)fenil)urea:

Se preparó 4-(3-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)ureido)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo como se ha descrito anteriormente. La retirada del grupo Boc del 4-(3-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il)fenil)ureido)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (98,3 mg, 0,154 mmol) por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 70,8 mg (86 %). RT 1,63, M+H = 537,2.

Esquema 19

3-(2,6-Dicloro-5-nitropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (46)

Se disolvió 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (**45**, 1,43 g, 6,26 mmol) en diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (2, 0,934 g, 6,26 mmol) en diclorometano y trietilamina (0,873 ml, 6,26 mmol) durante 1 hora. La solución se mantuvo en agitación a 0 °C durante 2 horas, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar 3-(2,6-dicloro-5-nitropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**46**). Rendimiento: 1,53 g (80 %). HRMS; [M+H]⁺ Obs. = 305,0200, [M+H]⁺ Calc. = 305,0203.

6-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-N-isopropil-5-nitropirimidin-4-amina (47)

Se disolvió 3-(2,6-dicloro-5-nitropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**46**, 1,53 g, 5,01 mmol) en diclorometano y se añadió a una solución de isopropilamina (0,512 ml, 6,01 mmol) en trietilamina (0,909 ml, 6,52 mmol) y diclorometano a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante un periodo adicional 16 horas, y a continuación se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0-25 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-N-isopropil-5-nitropirimidin-4-amina (**47**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,05 g (rendimiento cuantitativo). LCMS (paso HP); 4,54 min, 328,2, M+H.

3-(dimetilamino)propanoato de 6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-N4-isopropilpirimidina-4,5-diamina (48)

Se disolvió 6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-N-isopropil-5-nitropirimidin-4-amina (**47**, 1,45 g, 4,42 mmol) en metanol y se añadió níquel RaneyTM (aprox. 2:1 en peso con respecto al material de partida) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrato de hidrazina (0,833 ml, 26,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtró sobre CeliteTM, y el filtrado se concentró para proporcionar 3-(dimetilamino)propanoato de 6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-N4-isopropilpirimidina-4,5-diamina (**48**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 1,25 g (95 %). LCMS (paso HP); 3,45 min, 298,5, M+H.

N-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-6-(isopropilamino)pirimidin-5-il)-3-(dimetilamino)propanamida (49)

Se disolvió 3-(dimetilamino)propanoato de 6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-N4-isopropilpirimidina-4,5-diamina (**48**, 0,500 g, 1,68 mmol) en dimetilformamida y se añadieron ácido 3-dimetilaminopropiónico (0,310 g, 2,02 mmol) y 2-isobutoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de isobutilo (IIDQ, 0,699 ml, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5-10 % de etanol en diclorometano) para proporcionar N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-6-(isopropilamino)pirimidin-5-il)-3-(dimetilamino)propanamida (**49**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,350 g (53 %). LCMS (paso Waters); 2,43 min, 397,2, M+H.

Esquema 20:**1-(Piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (52)**

Se preparó 1-(piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea por tratamiento de 2-(4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**50**, 2,50 g, 10,20 mmol) en tolueno/tetrahidrofurano (3:1) con piridina-3-amina (**51**, 0,960 g, 10,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación se concentró. Rendimiento: 3,21 g (93 %). LCMS (paso HP); 2,89 min, 340,6, M+H.

N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(isopropilamino)-2-(4-(3-piridin-3-ilureido)fenil)pirimidin-5-il)-3-(dimetilamino)propanamida (53)

Se preparó N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-(isopropilamino)-2-(4-(3-piridin-3-ilureido)fenil)pirimidin-5-il)-3-(dimetilamino)propanamida mediante acoplamiento de Suzuki usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de **6** usando N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-cloro-6-(isopropilamino)pirimidin-5-il)-3-(dimetilamino)propanamida (**49**, 0,050 g, 0,126 mmol) y 1-(piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (**52**, 0,047 g, 0,139 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,049 g (68 %). HRMS; [M+H]⁺ Calc. = 574,3249, [M+H]⁺ Obs. = 574,3241.

Esquema 21:**Trifluorometanosulfonato de 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-cloropirimidin-2-ilo (54):**

Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,084 ml, 0,499 mmol) a diclorometano (1 ml) y piridina (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 5 min a 0 °C. Esta mezcla se añadió a 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-cloropirimidin-2-ol (**26**, 93 mg, 0,384 mmol) en 1 ml de diclorometano a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió más Tf₂O: se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,25 ml, 1,5 mmol) a diclorometano (2 ml) y piridina (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 5 min a 0 °C. Esta mezcla se añadió lentamente a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 5 minutos a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con HCl acuoso 0,5 N (3 x), agua, y NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (101 mg, 70 %) en forma de un aceite de color naranja.

3-[6-Cloro-2-(4-nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (13):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó trifluorometanosulfonato de 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-6-cloropirimidin-2-ilo (**54**, 101 mg, 0,270 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (67,3 mg, 0,270 mmol) en DME (5 ml) para obtener una solución de color naranja. Se añadió Na₂CO₃ (solución 2 M en agua) (0,540 ml, 1,081 mmol). La mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la solución. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (31,2 mg, 0,027 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (5-30 %). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener el compuesto del título (42 mg, 45 %). El compuesto obtenido de ese modo fue idéntico al mismo compuesto preparado de acuerdo con el Esquema 5.

Esquema 22:**4-Nitrobenzoimidamida, HCl (57):**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 4-nitrobenzonitrilo (**55**, 1 g, 6,75 mmol) en MeOH (6,75 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. Se añadió metanolato sódico (0,077 ml, 0,338 mmol) (solución al 25 % en peso en MeOH) para obtener una suspensión de color naranja y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que todos los sólidos estaban en solución. Se añadió cloruro de amonio (0,379 g, 7,09 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. Se forma un precipitado de color amarillo claro. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (435 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

2-(4-Nitrofenil)pirimidina-4,6-diol (58):

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 4-nitrobenzoimidamida (**55**, 0,435 g, 2,63 mmol) en MeOH (4 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. Se añadió metanolato sódico (25 % en peso en MeOH) (1,867 ml, 8,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió gota a gota malonato de dietilo (0,480 ml, 3,16 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 6 días, dando como resultado una suspensión de color naranja. La mezcla se concentró, se disolvió en agua caliente y se filtró. El filtrado acidificó con AcOH a pH 3. Los sólidos de color amarillo claro resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (499 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. HRMS: Para [M+H]⁺ error de masa = -0,0 mDa o -0,17 ppm.

4,6-Dicloro-2-(4-nitrofenil)pirimidina (59):

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 2-(4-nitrofenil)pirimidina-4,6-diol (**58**, 485 mg, 2,080 mmol) en POC₃ (5 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. La mezcla se agitó a 100 °C durante 13 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano y se filtró sobre un lecho de gel de sílice (eluyendo con diclorometano). El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (203 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. HRMS: Para [M+H]⁺ error de masa = 0,6 mDa o 2,31 ppm.

8-(6-Cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (36):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 4,6-dicloro-2-(4-nitrofenil)pirimidina (**59**, 192 mg, 0,711 mmol) en diclorometano (8 ml) para obtener una solución incolora. Se añadió clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (33, 106 mg, 0,711 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente trietilamina (0,297 ml, 2,133 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con 5-40 % de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (212 mg, 86 %). La muestra fue idéntica al mismo compuesto preparado de acuerdo con el Esquema 16. HRMS: Para [M+H]⁺ error de masa = 0,1 mDa o 0,39 ppm.

6-(3-Oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-isopropil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina (60):

En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 8-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**36**, 200 mg, 0,577 mmol) en iPrNH₂ (5 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. La reacción se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 3 x 45 min. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (208 mg, 98 %) en forma de una espuma de color amarillo. HRMS: Para [M+H]⁺ error de masa = 0,1 mDa o 0,23 ppm.

2-(4-Aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-isopropilpirimidin-4-amina (61):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-isopropil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina (**60**, 196 mg, 0,53 mmol) en 2-propanol (5 ml) y diclorometano (5 ml) para obtener una solución de color amarillo. Se añadió una cantidad catalítica de Pd sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre Celite™, se aclaró con diclorometano y se concentró para obtener el compuesto del título (176 mg, 0,52 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. HRMS: Para [M+H]⁺ error de masa = 0,5 mDa o 1,46 ppm.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-isopropilpirimidin-4-amina (61) usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-{4-[4-(Isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (16 mg, 35 %). RT 1,64, M+H = 460,2.

1-{4-[2-(Dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}urea

Usando una solución de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (14 mg, 22 %). RT 1,73, M+H = 546,3.

1-{4-[4-(Isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (23 mg,

36 %). RT 1,73, M+H = 557,3.

1-{4-[4-(Isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-(4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)urea

5 Usando una solución de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (26 mg, 33 %). RT 1,66, M+H = 571,3.

1-{4-[4-(Isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea

Usando una solución de 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3-amina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (26 mg, 40 %). RT 1,68, M+H = 558,3.

10 **Esquema 23**

2,4-Dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (62):

Se preparó 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (**62**) a partir de 6-trifluorometiluracilo (6,7 mmol) de acuerdo con bibliografía precedente (Gershon, H.; Grefig, A.T.; Clarke, D.D. J. Het. Chem. 1987, 1243-1247).

3-(2-Cloro-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (63):

15 Una solución de 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina en bruto (**62**, 6,7 mmol) en éter dietílico (10 ml) se diluyó con etanol (25 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**2**, 3,4 mmol), seguido de trietilamina (2 ml). Se añadieron dos porciones adicionales clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**2**, 100 mg cada una), la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de trietilamina (4 ml) a la mezcla, que a continuación se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color claro (1,2 g, 61 %). MS (ES⁺): 294,2 (M+H)⁺.

4-[4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenilamina (64):

25 El compuesto del título se preparó con un 86 % de rendimiento a partir de 3-(2-cloro-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (**63**) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de **6**. MS (ES⁺): 351,2 (M+H)⁺.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenilamina (**64**) usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-Metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}urea:

30 Usando una solución 2 N de metilamina en THF, se obtuvo el compuesto del título (27,3 mg, 60 %). MS (ES⁺): 408,2 (M+H)⁺. RT.: 2,14 min.

1-Ciclopropil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}urea

Usando una solución de ciclopropilamina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (29,4 mg, 60 %). MS (ES⁺): 434,2 (M+H)⁺. RT.: 2,22 min.

35 **{4-[4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo:**

Usando una solución de etilenglicol en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (29,4 mg, 60 %). MS (ES⁺): 439,2 (M+H)⁺. RT.: 2,16 min.

1-{4-[4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea, sal de trifluoroacetato

40 Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (39,5 mg, 63 %). MS (ES⁺): 471,2 (M+H)⁺. RT.: 1,96 min.

Sal de trifluoroacetato de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]urea:

45 Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (45,4 mg, 60 %). MS (ES⁺): 568,3 (M+H)⁺. RT.: 2,04 min.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)pirimidin-2-il)anilina (**38**, Esquema 16) usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-3-ilurea

Usando una solución de 3-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (28,4 mg). MS m/z = 514 (M+H).

Esquema 26**5 8,8'-(2,5-dicloropirimidina-4,6-diil)bis(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano):**

A una solución de 2,4,5,6-tetracloro-pirimidina (2,0 g, 9,2 mmol) en THF (20 ml) y trietilamina (exceso) se añadió 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (2,7 g, 18 mmol) a -78 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se formó un precipitado de color blanco. Se añadió agua (2,0 ml) a la reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante tres días. La reacción se enfrió y se añadió agua para precipitar un sólido de color blanco. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (2,0 g). MS m/z = 372 (M+H).

4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)anilina:

A una solución de 8,8'-(2,5-dicloropirimidina-4,6-diil)bis(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano) (1,0 g, 2,7 mmol) en etanol : tolueno 1:1 (10 ml) se añadió éster de pinacol de ácido 4-aminofenilborónico (0,7 g, 3,2 mmol), solución 2,0 M de carbonato sódico (1,2 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,3 g, 10 % en moles). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se enfrió y se añadió agua (75 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se separaron y se secó sobre sulfato de magnesio, a continuación se filtró a través de Magnesol™ y se concentró al vacío hasta un aceite. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,708 g). MS m/z = 428 (M+H).

Los siguientes productos se prepararon a partir de 4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)anilina, usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-[4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-3-ilurea:

Usando una solución de 3-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (32,8 mg). MS m/z = 549 (M+H).

1-[4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea:

Usando una solución de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título (43,6 mg). MS m/z = 646 (M+H).

Esquema 27**9-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano:**

En un matraz de fondo redondo se colocó 4,6-dicloro-2-(4-nitrofenil)pirimidina (59, 800 mg, 2,96 mmol) en diclorometano (20 ml) para obtener una solución de color canela. Se añadió 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano, HCl (540 mg, 3,26 mmol) seguido de trietilamina (1,24 ml, 8,89 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente seguido de calentamiento a reflujo durante 72 horas. LCMS mostró una mezcla de material de partida hidrolizado, material de partida y producto. Se añadió una cantidad adicional de trietilamina (2 ml) y la mezcla se calentó durante 1 hora con irradiación de microondas a 100 °C. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20-60 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto del título (142 mg, 13 %). HRMS: 363,0847 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = -0,7 mDa o -2,02 ppm.

6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina:

En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 9-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano (130 mg, 0,358 mmol) en isopropilamina (5 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. La reacción se calentó con irradiación de microondas a 145 °C durante 60 min. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para obtener 137 mg (99 %) de una espuma de color amarillo. HRMS: 386,1824 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,1 mDa o 0,21 ppm.

2-(4-aminofenil)-6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropilpirimidin-4-amina:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina (124 mg, 0,32 mmol) en 2-propanol (3 ml) y diclorometano (3 ml) para obtener una solución de color amarillo. Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla se filtró sobre Celite™, se aclaró con diclorometano y se

concentró para obtener 110 mg de un sólido de color amarillo (96 %). HRMS: 356,2082 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,1 mDa o 0,29 ppm.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 2-(4-aminofenil)-6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropilpirimidin-4-amina, usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

5 **1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea:**

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 18,8 mg, 57 %. RT 1,57, M+H = 587,3.

1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea:

10 Usando una solución de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento 26,7 mg, 55 %. RT 1,61, M+H = 587,3.

1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea:

15 Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento 27,2 mg, 57 %. RT 1,67, M+H = 573,3.

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}urea:

Usando una solución de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]anilina.2HCl en NaOH 1 N, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 17,3 mg, 37 %. RT 1,68, M+H = 562,3.

20 **Esquema 28**

6-cloro-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina y 6-cloro-N,N-dietil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 4,6-dicloro-2-(4-nitrofenil)pirimidina (59, 500 mg, 1,85 mmol) en diclorometano (25 ml) para obtener una suspensión de color blanco. Se añadió tetrahydro-2H-piran-4-amina, HCl (280 mg, 2,04 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,77 ml, 5,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y a continuación se calentó a reflujo durante 21 horas. Se añadió un exceso de carbonato potásico y el calentamiento a reflujo se continuó durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 semanas. LCMS mostró la formación del producto esperado 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina junto con el producto de N,N-dietilamina 6-cloro-N,N-dietil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20-60 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener dos productos: 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina: 152 mg (25 %) de un sólido de color amarillo. HRMS: 335,0909 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,4 mDa o 1,15 ppm. 6-cloro-N,N-dietil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina: 72 mg. HRMS: 307,0962 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,5 mDa o 1,73 ppm.

Esquema 29

6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina:

En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina (141 mg, 0,421 mmol) en dioxano (4 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. Se añadieron 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano.HCl (33, 189 mg, 1,264 mmol), carbonato potásico (233 mg, 1,685 mmol) y base de Hunig (0,44 ml, 2,52 mmol). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 220 °C durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (30-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (78 mg, 45 %). HRMS: 412,1985 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,6 mDa o 1,39 ppm. También se aisló una pequeña cantidad de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina en forma de un aceite de color amarillo (18 mg, 11 %).

2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina (82 mg, 0,199 mmol) en diclorometano (7 ml) y 2-propanol (7 ml). Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró sobre Celite™ y se concentró para

obtener 69 mg (0,18 mmol, 91 %) de un sólido de color marrón. HRMS: 382,2236 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = -0,1 mDa o -0,35 ppm.

Procedimiento alternativo para la preparación de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina:

5 Etapa 1:

En un vial de microondas de 2-5 ml se pusieron 8-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (**36**, 143 mg, 0,412 mmol) y tetrahydro-2H-piran-4-amina.HCl (113 mg, 0,825 mmol) en dioxano para obtener una suspensión de color amarillo. Se añadió trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 180 °C durante 30 min, seguido de calentamiento a 220 °C durante 30 min. Se añadió una cantidad adicional de tetrahydro-2H-piran-4-amina.HCl (113 mg) junto con base de Hunig (0,25 ml) y la mezcla se calentó durante 2,5 horas a 250 °C dando como resultado la conversión completa del material de partida en una mezcla de productos. La mezcla contenía, entre otros, 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina así como 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina. La mezcla se concentró y se usó en la etapa 2 sin purificación adicional.

Etapa 2:

La mezcla de la etapa 1 se disolvió en diclorometano (7 ml) y 2-propanol (7 ml) para obtener una solución de color marrón. Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró sobre Celite™ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol y trietilamina (0-10 % de metanol, 0-1 % de NEt₃) en acetato de etilo para obtener 63 mg (40 %) de un aceite de color amarillo.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina, usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea:

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento 17,4 mg, 39 %. RT 1,68, M+H = 502,2.

1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea:

Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento 9,5 mg, 15 %. RT 1,75, M+H = 599,3.

1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea:

Usando una solución de 3-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento 16,9 mg, 67 %. RT 1,72, M+H = 502,2.

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea:

Usando una solución de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]anilina.2HCl en NaOH 1 N, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento 15,2 mg, 43 %. RT 1,76, M+H = 588,3.

1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea:

Usando una solución de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento 21 mg, 50 %. RT 1,72, M+H = 524,2.

Esquema 30

6-cloro-N-(2-(metilsulfonyl)etil)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 4,6-dicloro-2-(4-nitrofenil)pirimidina (**59**, 500 mg, 1,85 mmol) en diclorometano (20 ml) para obtener una solución incolora. Se añadió 2-(metilsulfonyl)etanamina.HCl (325 mg, 2,04 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,77 ml, 5,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y a continuación se calentó a reflujo durante 21 horas. Se añadió un exceso de carbonato potásico y el calentamiento a reflujo se continuó durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 semanas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en

columna (20-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (196 mg, 30 %). HRMS: 357,0417 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = -0,2 mDa o -0,60 ppm.

6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina:

5 En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 6-cloro-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina (185 mg, 0,52 mmol) en dioxano (4 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. Se añadieron 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano.HCl (**33**, 233 mg, 1,56 mmol), carbonato potásico (287 mg, 2,07 mmol) y base de Hunig (0,54 ml, 3,11 mmol). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 220 °C durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (50-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 137 mg (61 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. HRMS: 434,1497 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,4 mDa o 1,03 ppm. También se aisló una pequeña cantidad (17 mg, 8 %) del compuesto reducido 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)pirimidin-4-amina.

2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)pirimidin-4-amina:

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina (143 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (7 ml) y 2-propanol (7 ml) para obtener una solución de color marrón. Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró sobre Celite™ y se concentró para obtener 113 mg (85 %) de un sólido de color marrón. HRMS: 404,1751 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = -0,0 mDa o -0,07 ppm.
20

Los siguientes productos se prepararon a partir de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)pirimidin-4-amina, usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}-3-piridin-3-ilurea:

25 Usando una solución de 3-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 19,1 mg (73 %). RT 1,62, M+H = 524,2.

1-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}urea:

Usando una solución de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 22,6 mg (52 %). RT 1,65, M+H = 635,3.

30 **1-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea:**

Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 20,4 mg (78 %). RT 1,60, M+H = 524,2.

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}urea:

35 Usando una solución de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]anilina.2HCl en NaOH 1 N, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 21,9 mg (61 %). RT 1,68, M+H = 610,3.

1-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}-3-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}urea:

40 Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 24,5 mg (67 %). RT 1,68, M+H = 621,3.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-isopropilpirimidin-4-amina (**61**, Esquema 22) usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7.

45 **1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}-3-[4-(pirrolidin-1-il-metil)fenil]urea:**

Usando una solución de 4-pirrolidin-1-ilmetil-anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 45,3 mg (47 %). RT 1,76, M+H = 542,3.

1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]pirimidin-2-il}fenil}-3-piridin-3-ilurea:

50 Usando una solución de 3-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 44,5 mg (66 %). RT 1,74, M+H = 460,2.

1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-[4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil]urea:

Usando una solución de 4-[(dimetilamino)metil]anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 39 mg (42 %). RT 1,72, M+H = 516,3.

5 1-{4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil}-3-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]urea:

Usando una solución de 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 44,5 mg (44 %). RT 1,77, M+H = 572,3.

Esquema 31**10 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-dietil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina:**

En un vial de microondas de 2-5 ml se colocó 6-cloro-N,N-dietil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina (59 mg, 0,192 mmol) en dioxano (2 ml) para obtener una solución de color amarillo. Se añadieron 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano.HCl (33,86 mg, 0,577 mmol), carbonato potásico (106 mg, 0,769 mmol) y base de Hunig (0,20 ml, 1,15 mmol). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 220 °C durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (10-40 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 22 mg (30 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HRMS: 384,2027 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = -0,3 mDa o -0,76 ppm. También se aisló una pequeña cantidad (10 mg) del producto reducido 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-dietilpirimidin-4-amina.

20 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-dietilpirimidin-4-amina:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-dietil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina (22 mg, 0,057 mmol) en diclorometano (2 ml) y 2-propanol (2 ml) para obtener una solución de color marrón. Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró sobre Celite™ y se concentró para obtener 17 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. HRMS: 354,2288 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,0 mDa o 0,01 ppm.

Los siguientes productos se prepararon a partir de 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-dietilpirimidin-4-amina, usando el procedimiento general del esquema 2 para la preparación de 7:

1-{4-[4-(dietilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea:

30 Usando una suspensión de 4-aminopiridina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 12,3 mg (68 %). RT 1,77, M+H = 474,3.

1-{4-[4-(dietilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea:

35 Usando una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en diclorometano, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 14,9 mg (57 %). RT 1,83, M+H = 571,3.

Esquema 32**8-(2-cloro-6-(clorometil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano:**

40 Un matraz se cargó con 2,4-dicloro-6-(clorometil)pirimidina (preparada como se informa en Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, (525), 2,40 g, 12,15 mmol) en diclorometano (30 ml) para obtener una solución de color amarillo. Se añadieron lentamente 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano, HCl (**33**, 1,818 g, 12,15 mmol) y trietilamina (3,56 ml, 25,5 mmol) en diclorometano (30 ml) durante 10 minutos, y la solución resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 8-(2-cloro-6-(clorometil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (2,30 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. HRMS; [M+H]⁺ Obs. = 274,0510, [M+H]⁺ Calc. = 274,0508.

1-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina:

50 Se cargó un matraz con 8-(2-cloro-6-(clorometil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (2,30 g, 8,39 mmol) y se añadió DMF (40 ml) para obtener una solución de color amarillo. Se añadieron carbonato potásico (2,90 g, 20,97 mmol) y dimetilamina (2,0 M en THF, 4,6 ml, 9,23 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de Buchner y se lavó con cloruro de metileno y acetato de etilo. El filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto en forma de un aceite

de color marrón, que solidificó después de un periodo de reposo (2,61 g). El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 0-10 % de metanol en cloruro de metileno para proporcionar 1-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (2,01 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. HRMS; $[M+H]^+$ Obs. = 283,1320, $[M+H]^+$ Calc. = 283,1319.

5 Esquema 33

1-(piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea:

Se preparó una solución de 2-(4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,30 g, 5,31 mmol) en tolueno (50 ml) y se añadió 3-aminopiridina (0,499 g, 5,31 mmol). Se observó una suspensión, y se añadió tetrahydrofurano (15 ml). La solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y a continuación se concentró para proporcionar 1-(piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (1,82 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color marrón, que se usó sin purificación.

1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea:

Se preparó una solución de 2-(4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,122 g, 0,496 mmol) en DME (3 ml). Se añadió ciclopropilamina (0,028 g, 0,496 mmol) y la solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de DME en bruto se usó directamente en la reacción de Suzuki.

1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea:

Se usó un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina como componente de amina.

1-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea:

Se usó un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina como componente de amina.

1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea:

Se usó un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina como componente de amina.

25 1-fenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea:

Se usó un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea, usando anilina como componente de amina.

Esquema 34

1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea:

Se cargó un vial de microondas con 1-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (0,080 g, 0,283 mmol) y carbonato sódico (2 M en agua, 0,425 ml, 0,849 mmol). A continuación se añadió DME (1,5 ml) para obtener una solución bifásica de color amarillo. La solución se roció con nitrógeno durante 10 minutos, y se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,020 g, 0,017 mmol) y 1-(piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,106 g, 0,311 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 2 horas mediante microondas. A continuación se enfrió el recipiente a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se lavó con cloruro sódico saturado y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El producto en bruto se añadió a una columna de HPLC y se eluyó con 5-90 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de tampón TFA) para proporcionar la sal de mono-TFA de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea (0,097 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. HRMS; $[M+H]^+$ Obs. = 460,2454, $[M+H]^+$ Calc. = 460,2455.

1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea:

Se cargó un vial de microondas con una solución de 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,496 mmol) en DME (3 ml). Se añadieron carbonato sódico (2 M en agua, 0,530 ml, 1,061 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,025 g, 0,021 mmol) y 1-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (0,100 g, 0,354 mmol) y la solución resultante se roció con nitrógeno durante 5 minutos y a continuación se calentó a 100 °C durante 90 minutos mediante microondas. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se lavó con cloruro sódico saturado y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El producto en bruto se añadió a una columna de HPLC y se eluyó con 5-100 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de tampón TFA) para proporcionar la sal de mono-TFA de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-

6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea (0,073 g, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS; 423,2, M+H.

1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil)urea:

- 5 Se usó un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea, usando 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como componente de éster borónico. Rendimiento = 0,128 g, 65 %. MS; 557,5, M+H.

10 **1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea:**

Se usó un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea, usando 1-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como componente de éster borónico. Rendimiento = 0,034 g, 18 %. MS; 546,5, M+H.

15 **1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea:**

- Se usó un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea, usando 1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como componente de éster borónico. Rendimiento = 0,070 g, 39 %. MS; 516,5, M+H.

1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-fenilurea:

Se usó un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea, usando 1-fenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como componente de éster borónico. Rendimiento = 0,088 g, 55 %. MS; 459,5, M+H.

25 **Esquema 35 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)anilina:**

- Se cargó un vial de microondas con 1-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (0,400 g, 1,42 mmol) y carbonato sódico (2 M en agua, 2,12 ml, 4,24 mmol). A continuación se añadió DME (7 ml) para obtener una solución bifásica de color amarillo. La solución se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, y se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,098 g, 0,085 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,372 g, 1,697 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 40 minutos con irradiación de microondas. LCMS indicó que la reacción no había llegado a completarse. Se añadió una cantidad adicional de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,049 g, 0,043 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante un periodo adicional de 80 minutos con irradiación de microondas. El recipiente se enfrió a continuación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 0-10 % de metanol en cloruro de metileno para proporcionar 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)anilina (0,365 g, 76 %) en forma de un sólido de color naranja claro. HRMS; [M+H]⁺ Obs. = 340,2133, [M+H]⁺ Calc. = 340,2131.

1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea:

- 40 Se preparó una solución de 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)anilina (0,058 g, 0,171 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió isocianato de metilo (2 M en tolueno, 0,214 ml, 0,427 mmol). La solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 140 horas, y a continuación se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de HPLC y se eluyó con 5-90 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de tampón TFA) para proporcionar la sal de mono-TFA de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea (0,061 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: 397,4, M+H.

1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea:

- Se usó un procedimiento similar al que se ha usado para la preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea, sustituyendo isocianato de etilo por isocianato de metilo para proporcionar la sal de mono-TFA de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (0,014 g, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: 411,4, M+H.

Esquema 36**8-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (74):**

En un vial de microondas de 20 ml se colocó 8-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (36, 500 mg, 1,442 mmol) en tolueno (15 ml) para obtener una suspensión de color amarillo. La mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno y se añadieron tributil(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)estannano (646 mg, 1,730 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (167 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (25-70 %). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener 373 mg de un sólido de color amarillo. HRMS: 395,1707 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = -0,6 mDa o -1,51 ppm.

4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]anilina (75):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 8-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (74, 353 mg, 0,895 mmol) en diclorometano (10 ml) y 2-propanol (10 ml) para obtener una solución de color amarillo. Se añadió Pd-C (95 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de Celite™ y se lavó con diclorometano. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 324 mg de un sólido de color amarillo. HRMS: 367,2130 [M+H]⁺. Para [M+H]⁺ error de masa = 0,3 mDa o 0,7 ppm.

Procedimiento general para la formación de compuestos de carbamoilo o urea a partir de 4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]anilina (75):

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se pusieron 4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]anilina (75, 305 mg, 0,832 mmol) y trietilamina (0,464 ml, 3,33 mmol) en diclorometano (7 ml) para obtener una solución de color amarillo. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución de trifosgeno (123 mg, 0,416 mmol) en diclorometano (7 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y a continuación se dividió en siete soluciones (0,119 mmol en cada una) de amina (0,3 mmol) en 1 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 3 horas, se concentró y se purificó por HPLC (Gilson, tampones de TFA) para obtener los compuestos objetivo.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general:

1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea:

Rendimiento: 36 mg, 63 %. LCMS: 100 % de pureza, 487,2 [M+H]⁺, RT 1,63.

1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea:

Rendimiento: 36 mg, 63 %. LCMS: 100 % de pureza, 487,2 [M+H]⁺, RT 1,59.

1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea:

Rendimiento: 60 mg, 72 % (sal de TFA). LCMS: 96 % de pureza, 584,3 [M+H]⁺, RT 1,67.

1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea:

Rendimiento: 60 mg, 72 % (sal de TFA). LCMS: 99 % de pureza, 585,3 [M+H]⁺, RT 1,63.

1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea:

Rendimiento: 46 mg, 53 % (sal de TFA). LCMS: 100 % de pureza, 612,3 [M+H]⁺, RT 1,64.

1-(4-{4-(1-metiletil)piperazin-1-il}carbonil)fenil)-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea:

Rendimiento: 38 mg, 52 % (sal de TFA). LCMS: 94 % de pureza, 640,4 [M+H]⁺, RT 1,69.

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea:

Rendimiento: 50 mg, 61 % (sal de TFA). LCMS: 100 % de pureza, 573,3 [M+H]⁺, RT 1,67.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los esquemas existentes (principalmente el Esquema 25, y la etapa 2 del Esquema 2).

- 1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea**
LCMS: 502,200 [M+H]⁺, RT 1,780.
- 1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea**
5 LCMS: 599,300 [M+H]⁺, RT 1,810.
- 1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea**
LCMS: 600,300 [M+H]⁺, RT 1,770.
- 1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea**
10 LCMS: 516,300 [M+H]⁺, RT 1,870.
- 1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea**
LCMS: 613,400 [M+H]⁺, RT 1,890.
- 1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea**
15 LCMS: 614,300 [M+H]⁺, RT 1,860.
- 1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea**
20 LCMS: 641,300 [M+H]⁺, RT 1,860.
- 1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-(4-{4-[(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)urea**
LCMS: 669,400 [M+H]⁺, RT 1,910.
- 1-(4-{4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea**
25 LCMS: 500,200 [M+H]⁺, RT 1,650.
- 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-{4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea**
LCMS: 597,300 [M+H]⁺, RT 1,710.
- 1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-(4-{4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea**
30 LCMS: 556,300 [M+H]⁺, RT 1,700.
- 1-(4-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea**
35 LCMS: 500,200 [M+H]⁺, RT 1,650.
- 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea**
LCMS: 597,300 [M+H]⁺, RT 1,710.
- 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-(4-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea**
40 LCMS: 611,300 [M+H]⁺, RT 1,670.
- 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-(4-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea**

LCMS: 586,300 [M+H]⁺, RT 1,700.

1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea

LCMS: 502,200 [M+H]⁺, RT 1,780.

1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea

LCMS: 613,400 [M+H]⁺, RT 1,770.

1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea

LCMS: 588,300 [M+H]⁺, RT 1,800.

N,N-dimetil-4-[[4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil]carbamoil]amino]benzamida

LCMS: 572,300 [M+H]⁺, RT 2,020.

1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea

LCMS: 627,300 [M+H]⁺, RT 1,780.

1-(4-{4-[(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea

LCMS: 655,400 [M+H]⁺, RT 1,810.

1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-metilurea

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Protocolos de ensayo de polarización de fluorescencia para PI3K-alfa y PI3K-gamma

El tampón de reacción fue HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, 0,05 % de CHAPS; y 0,01 % de βME (adición reciente). El tampón de parada/detección fue HEPES 100 mM, pH 7,5, EDTA 4 mM, 0,05 % de CHAPS; ATP 20 mM en agua; PIP2 (diC8, Echelon, Salt Lake City Utah N° de catálogo P-4508) 1 mM en agua (P_m = 856,5). GST-GRP está en una concentración de 1,75 mg/ml o 1,4 mg/ml en un 10 % de glicerol. El detector rojo (TAMRA) estaba en una concentración de 2,5 mM. Se usaron placas fluorescentes de polipropileno negro Nunc de 384 pocillos para los ensayos de PI3K.

El ensayo se realiza colocando 5 µl de enzima diluida por pocillo, y a continuación se añaden 5 µl de compuesto diluido (o 9,5 µl de enzima y a continuación 0,5 µl de compuesto en DMSO) y se mezclan. A continuación se añaden 10 µl de sustrato para comenzar la reacción. Las muestras se incuban durante 30-60 minutos, y a continuación la reacción se para por adición de 20 µl de mezcla de parada/detector. Se diluye PI3K con tampón de reacción (por ejemplo, 5 µl o 7,5 µl de PI3K en 620 µl de tampón de reacción), y se usan 5 µl de enzima diluida por pocillo. Se añade a cada uno una porción de 5 µl de tampón de reacción o de fármaco diluido en tampón (por ejemplo, 4 µl/100 de modo que la concentración final en DMSO es de un 1 % en la reacción). El pipeteo arriba y abajo mezcla las muestras. De forma alternativa, la enzima se puede diluir hasta 1215 µl. En este caso se añaden 9,8 µl por pocillo y se añaden 0,2 µl de compuesto en DMSO.

Para preparar 1 ml de solución de sustrato, se mezclan 955 µl de tampón de reacción, 40 µl de PIP2, y 2,5 µl de ATP. Se añaden 10 µl de sustrato a cada pocillo para iniciar la reacción. Esto da como resultado PIP2 20 µM, y ATP 25 µM por reacción. La mezcla de parada/detector se prepara por mezcla de 4 µl de detector rojo y 1,6 µl o 2,0 µl de GST-GRP con 1 ml de tampón de parada, que da como resultado sonda 10 nM y GST-GRP 70 nM. Se añaden 20 µl de la mezcla de parada/detector a cada pocillo para parar la reacción. Las placas se leen después de 30-90 minutos manteniendo en la oscuridad las soluciones de sonda roja. Para el punto de tiempo cero, se añade mezcla de parada/detector a la enzima justo antes de la adición de sustrato. Para un control extra, se añade mezcla de parada/detector a tampón (sin enzima) y sustrato o solo al tampón (sin sustrato). Las preparaciones mezcladas de PI3K tenían una concentración de proteínas de 0,25 mg/ml. La reacción recomendada tiene 0,06 µl por 20 µl (0,015 µg/20 µl) o 0,01125 µg/15 µl o 0,75 µg/ml.

Las placas se leen en aparatos con filtros para TAMRA. Las unidades son mP leyéndose los controles sin enzima a aproximadamente 190-220 unidades de mP. La enzima completamente activa reduce la polarización de fluorescencia hasta 70-100 mP después de 30 minutos. Un compuesto activo aumenta los valores de mP hasta la

mitad de camino del control o a 120-150 unidades de mP. Los compuestos de la invención tienen valores de Cl_{50} frente a PI3K-alfa que varían de 7 nM a 2,858 nM.

Ensayo de enzima mTOR

(Véase Toral-Barza, y col. Biochem Biophys. Res. Commun. 24 de junio del 2005;332(1):304-10). Los ensayos de rutina de TOR humana con enzima purificada se realizaron en placas de 96 pocillos con el formato DELFIA como sigue a continuación. Las enzimas se diluyeron en primer lugar en tampón de ensayo de quinasa (HEPES 10 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, β -glicerofosfato 50 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 0,5 mM, microcistina LR 0,25 μ M, y BSA 100 μ g/ml). En cada pocillo, se mezclaron brevemente 12 μ l de la enzima diluida con 0,5 μ l de inhibidor de ensayo o del vehículo control dimetilsulfóxido (DMSO). La reacción de quinasa se inició por adición de 12,5 μ l de tampón de ensayo de quinasa que contenía ATP e His6-S6K para obtener un volumen final de reacción de 25 μ l que contenía FLAG-TOR 800 ng/ml, ATP 100 μ M e His6-S6K 1,25 mM. La placa de reacción se incubó durante 2 horas (lineal a 1-6 horas) a temperatura ambiente con agitación suave y a continuación se terminó por adición de 25 μ l tampón de parada (HEPES 20 mM (pH 7,4), EDTA 20 mM, EGTA 20 mM). La detección DELFIA de la His6-S6K (Thr-389) fosforilada se realizó a temperatura ambiente usando un anticuerpo monoclonal anti-P(T389)-p70S6K (1A5, Cell Signaling) marcado con Europio-N1-ITC (Eu) (10,4 de Eu por anticuerpo, PerkinElmer). El tampón de ensayo y la solución de intensificación DELFIA se adquirieron en PerkinElmer. Se transfirieron 45 μ l de la mezcla de reacción de quinasa terminada a una placa MaxiSorp (Nunc) que contenía 55 μ l de PBS. Se dejó que la His6-S6K se uniera durante 2 horas después de lo cual los pocillos se aspiraron y se lavaron una vez con PBS. Se añadieron 100 μ l de tampón de ensayo DELFIA con anticuerpo Eu-P(T389)-S6K 40 ng/ml. Se continuó la unión del anticuerpo durante 1 hora con agitación suave. A continuación los pocillos se aspiraron y se lavaron 4 veces con PBS que contenía un 0,05 % de Tween-20 (PBST). Se añadieron 100 μ l de solución de intensificación DELFIA a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de placas modelo Victor de PerkinElmer. Los datos obtenidos se usaron para calcular la actividad enzimática y la inhibición de enzima de los inhibidores potenciales. Los compuestos de la invención presentaron actividades Cl_{50} que variaron de < 1 nM a 580 nM.

Ensayo de crecimiento celular *in vitro*

Las líneas celulares usadas fueron líneas de próstata humana LNCap y PC3MM2, líneas de mama humana MDA468 y MCF7, línea renal humana HTB44 (A498), línea de colon humano HCT116, y línea de ovario humano OVCAR3. Las células se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos. Un día después del sembrado en placa, se añadieron los inhibidores a las células. Tres días después del tratamiento con el fármaco, se determinaron las intensidades de células viables por conversión metabólica (mediante células viables) del colorante MTS, un ensayo de proliferación celular bien establecido. Los ensayos se realizaron usando un kit de ensayo adquirido en Promega Corp. (Madison, WI) siguiendo el protocolo suministrado en el kit. Los resultados del ensayo MTS se leyeron en un lector de placas de 96 pocillos, leyendo la absorbancia a 490 nm. El efecto de cada tratamiento se calculó como el porcentaje del crecimiento de control con respecto al crecimiento de las células tratadas con vehículo en la misma placa de cultivo. Se determinó como el valor Cl_{50} la concentración de fármaco que confirió un 50 % de inhibición del crecimiento. Los compuestos de la invención tuvieron actividades Cl_{50} frente a las células LNCAP que variaron de 6 nM a > 60 μ M.

La Tabla 1 muestra los resultados que se describen en los ensayos biológicos.

Tabla 1

Nombre	Cl_{50} mTOR (nM)	Cl_{50} PI3K α (nM)	Cl_{50} PI3K γ (nM)	Cl_{50} LNCAP (mM)	Cl_{50} MDA (mM)
1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea	22	953		0,51	2
{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo	21,5	452		0,6	5,5
1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea	17,5	2430		0,078	0,27
1-etil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea	11	2048		0,45	1,9
1-ciclopropil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea	19,5	3678		1	5
1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	5,6	229		0,29	0,39

(continuación)

Nombre	Cl ₅₀ mTOR (nM)	Cl ₅₀ PI3K α (nM)	Cl ₅₀ PI3K γ (nM)	Cl ₅₀ LNCAP (mM)	Cl ₅₀ MDA (mM)
1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea	2,9	102		0,056	0,13
1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea	19	141		0,12	0,3
{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo	165	5070		4	24
1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	132,5	1843		2,5	10,5
1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	14,5	224		0,18	0,65
1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-metilurea	7,05	1085		0,25	1
1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea	0,56	125		0,028	0,05
1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	2,55	328,5		0,0024	0,019
1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-2-il)fenil]-1-etil-3-piridin-4-ilurea	200	2256		5,8	20
1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-2-il)fenil]-1-etil-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	195	2438		2,8	7
{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}biscarbamato de bis(2-hidroxietilo)	9,4	5004		0,24	1,6
N',N''-{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(1-metilurea)	2,8	990		1,2	1,1
N',N''-{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(1-etilurea)	1,85	1663		0,31	0,79
N',N''-{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(1-ciclopropilurea)	4	2925		0,31	1,5
N,N''-{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(3-piridin-3-ilurea)	2,8	101		0,18	0,38
N,N''-{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis(3-piridin-4-ilurea)	3,2	69,5		0,22	0,78
N',N''-{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}bis{1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea}	2,15	1018		0,3	0,76
4,4'-{[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]bis(4,1-fenilencarbamoilimino)}dibenzamida	0,58	44,5		0,041	0,045
1-metil-3-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	3	700		0,19	0,89
1-ciclopropil-3-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	4,45	7200		0,29	1,8

(continuación)

Nombre	Cl ₅₀ mTOR (nM)	Cl ₅₀ PI3K α (nM)	Cl ₅₀ PI3K γ (nM)	Cl ₅₀ LNCAP (mM)	Cl ₅₀ MDA (mM)
1-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	1,35	264		0,023	0,18
1-{4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	3,325	518,5		0,03	0,105
1-metil-3-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	12	810		0,5	2,1
1-ciclopropil-3-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	8,2	3623		0,7	4,2
1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	0,785	140		0,051	0,31
1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	4,175	211,5		0,0134	0,05
N~3~,N~3~-dimetil-N-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2-{4-[(piridin-3-ilcarbamoil)amino]fenil}pirimidin-5-il)-beta-alaninamida	13500	5979		30	60
1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}urea	11,5	1553		0,67	2,1
1-ciclopropil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}urea	10,4	8159		0,45	3
2-hidroxietyl {4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}carbamato	15,5	5158		0,95	4
1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	2,45	280		0,05	0,25
1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]urea	11	440		0,05	0,19
1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea	0,655	954		0,003	0,019
1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]urea	2,5	1542		0,004	0,009
1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	1,7	1136		0,0008	0,0008
1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]urea	2,25	1952		0,0008	0,004
1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea	0,94	129		0,0008	0,0008

(continuación)

Nombre	Cl ₅₀ mTOR (nM)	Cl ₅₀ PI3K α (nM)	Cl ₅₀ PI3K γ (nM)	Cl ₅₀ LNCAP (mM)	Cl ₅₀ MDA (mM)
metil(4-[(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)carbamoil]amino)bencil)carbamato de terc-butilo	30	1933		0,21	0,47
1-metil-3-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	13,5	1727		2,05	3,3
1-etil-3-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	5,75	1807		1	1,9
1-ciclopropil-3-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	5,7	4640		1	2,5
1-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-fenilurea	3	172		0,0009	0,009
1-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea	1,02	341		0,195	0,17
1-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	0,825	236		0,15	0,075
1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	2,95	343		0,015	0,03
1-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-(4-piperazin-1-ilfenil)urea	3	242		0,09	0,11
1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	5	405		0,09	0,165
1-[4-{4-metilpiperazin-1-il}metil]fenil]-3-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	4,05	520		0,08	0,14
1-[4-{4-metilpiperazin-1-il}metil]fenil]-3-(4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	4,15	63,5		1,1	1,56
1-[4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea	1,4	2498		0,013	0,029
1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-(4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil)urea	3,6	2380		0,05	0,71
1-[4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	2,7	1996		0,019	0,034
1-[4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-{4-metilpiperazin-1-il}metil]fenil]urea	3,2	3410		0,07	0,11

(continuación)

Nombre	Cl ₅₀ mTOR (nM)	Cl ₅₀ PI3K α (nM)	Cl ₅₀ PI3K γ (nM)	Cl ₅₀ LNCAP (mM)	Cl ₅₀ MDA (mM)
1-{4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea	4,2	3870		0,09	0,1
1-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-metilurea	20,5	2488		1,6	4,2
1-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea	2,45	137		0,13	0,38
1-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	9,55	588		0,04	0,16
1-ciclopropil-3-[4-(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il)fenil]urea	38,5	3931		0,8	6
4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]anilina	4000	6846		41	60
4-[4-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]anilina					
4-[2-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-4-il]anilina					
8,8'-[2-(4-nitrofenil)pirimidina-4,6-diil]bis(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano)					
4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)anilina					
4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}anilina					
1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-3-ilurea	0,58	1128	4487	0,8	5
1-[4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-3-ilurea	0,655	922	932	48	220
1-[4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	0,505	998	1016	65	210
1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	5	1521	9238	280	400
1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]urea	17,5	3164	6872	600	1000
1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	14,5	1509	7889	280	320
1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea	16,5	1758	8629	420	600
1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	3,8	2012	11985	40	40
1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea	7,5	2262	9231	7	10

(continuación)

Nombre	Cl ₅₀ mTOR (nM)	Cl ₅₀ PI3K α (nM)	Cl ₅₀ PI3K γ (nM)	Cl ₅₀ LNCAP (mM)	Cl ₅₀ MDA (mM)
1-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea	5	1639	10000	2000	800
1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	17,5	3982	10765	400	500
1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea	3,3	2675	10000	50	160
1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea	7,6	1112	4537	30	48
1-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	4,05	1301	10781	1000	400
1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	26	1859	10000	480	420
1-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}-3-{4-[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	14,5	1840	10000	17	19
1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea	6,3	931	2181	40	65
1-{4-[4-(dietilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	4,55	2411	1987		
1-{4-[4-(dietilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	5,85	2914	3390	132	560
1-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]urea	2,95	1093	3576	110	80
1-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea	1,1	4354	10000	45	100
1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil]urea	2,65	1186	3880	120	120
1-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]urea	3,05	1324	4733	50	55 .
1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea	10,85	3163	>10000	600	1000
1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-metilurea	77	7996	>10000	3600	7000

(continuación)

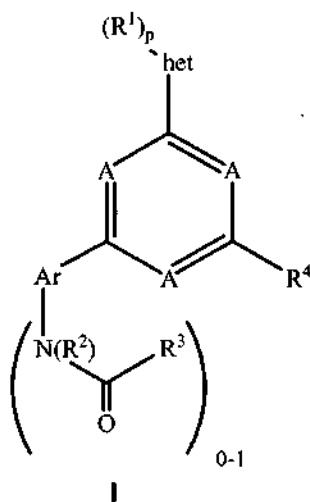
Nombre	Cl ₅₀ mTOR (nM)	Cl ₅₀ PI3K α (nM)	Cl ₅₀ PI3K γ (nM)	Cl ₅₀ LNCAP (mM)	Cl ₅₀ MDA (mM)
1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-etilurea	40	6243	12584	1100	3000
1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea	0,320	2686	10000	0,004	0,2
1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	0,365	1784	7975	0,0008	0,004
1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	0,855	1060	4728	0,0008	0,004
1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	1,215	2589	10000	0,0008	0,004
1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	0,440	230	3053	0,0008	0,0008
1-(4-{4-(1-metiletil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	0,295	353	3209	0,0008	0,0008
1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea	1,150	1462	7296	0,004	0,011
1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	0,645	314	778	0,001	0,005
1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	1,250	864	3502	0,0008	0,001
1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea	2,500	1096	2985	0,0035	0,008
1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	2,600	1344	5371	0,05	0,28
1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	4,400	1547	6437	0,03	0,13
1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea	15,250	1694	15308	0,1	0,2
1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	3,550	180	1028	0,0008	0,0008
1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-{4-[(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}fenil}urea	2,700	293	915	0,0008	0,0008

(continuación)

Nombre	Cl ₅₀ mTOR (nM)	Cl ₅₀ PI3K α (nM)	Cl ₅₀ PI3K γ (nM)	Cl ₅₀ LNCAP (mM)	Cl ₅₀ MDA (mM)
1-(4-{4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	3,050	2809	10000	0,03	0,075
1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-{4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	9,750	1784	10000	0,01	0,018
1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-(4-{4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	16,000	1244	10000	0,06	0,15
1-(4-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	2,250	1889	7428	0,09	0,11
1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	7,550	2094	8714	0,04	0,048
1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-(4-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	9,900	1187	7592	0,18	0,19
1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-(4-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	12,000	2745	9468	0,12	0,13
1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea	0,770	1062	7474	0,02	0,08
1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea	1,200	1298	8480	0,006	0,012
1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	1,550	853	6473	0,004	0,013
N,N-dimetil-4-{[(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)carbamoil]amino}benzamida	0,440	108	1637	0,0008	0,0008
1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	0,750	78	1130	0,0008	0,0008
1-(4-{4-[(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)urea	0,600	123	1203	0,0008	0,0008
1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil)-3-metilurea	77,000	7996	10000	3,6	7

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que;

R^1 es independientemente alquil C_1-C_6 -, aril C_6-C_{14} -, heteroaril C_1-C_9 -, halógeno, o hidroxilo;

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

het es un grupo heterobisicliclo C_5-C_9 - con puente que contiene al menos un átomo de oxígeno, al menos un átomo de nitrógeno, y opcionalmente heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y está conectado al grupo pirimidinilo a través de uno de los átomos de nitrógeno;

uno de A es $C-R^5$ y los otros dos son N;

Ar es aril C_6-C_{14} - o heteroaril C_1-C_9 - en el que el aril C_6-C_{14} - o heteroaril C_1-C_9 - está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil C_1-C_6 -, halógeno, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C_1-C_6 -), H_2N -, aminoalquil-, di(alquil C_1-C_6)amino-, HO_2C -, (alcoxi C_1-C_6)carbonil-, (alquil C_1-C_6)carboxil-, di(alquil C_1-C_6)amido-, $H_2NC(O)$ -, (alquil C_1-C_6)amido-, y O_2N -;

y en el que el aril C_6-C_{14} - o heteroaril C_1-C_9 - está unido al núcleo de pirimidina a través de un átomo de carbono del aril C_6-C_{14} - o heteroaril C_1-C_9 -;

R^2 es H o alquil C_1-C_6 -;

R^3 es R^6 , R^7R^8N -, R^9S -, o R^9O -;

R^6 es:

(a) H;

(b) alquil C_1-C_6 - opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

(i) alcoxi C_1-C_6 -,

(ii) H_2N -,

(iii) (alquil C_1-C_6)amino-,

(iv) di(alquil C_1-C_6)amino-,

(v) aril C_6-C_{14} -,

(vi) heterocicli C_1-C_9 - opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6 -,

(vii) y heteroaril C_1-C_9 -;

(c) alcoxi C_1-C_6 -;

(d) heteroaril C_1-C_9 - opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

(i) alquil C_1-C_6 - opcionalmente sustituido con H_2N -,

(ii) heterocicli(alquil C_1-C_6 -),

(iii) halógeno,

(iv) hidroxilo,

(v) H_2N -,

(vi) O_2N -,

(vii) H_2NSO_2 -,

(viii) HO_2C -,

(ix) (alcoxi C_1-C_6)carbonil-,

(x) (alcoxi C_1-C_6)C(O)NH-,

(xi) (alquil C_1-C_6)amino-,

- (xii) di(alquil C₁-C₆)amino-,
 (xiii) R¹⁰R¹¹NC(O)-,
 (xiv) R¹⁰O-,
 (xv) R¹⁰R¹¹N-,
 (xvi) R¹⁰R¹¹NS(O)₂-,
 (xvii) R¹⁰S(O)₂NR¹¹-,
 (xviii) R¹⁰R¹¹NC(O)NH-,
 (xix) R¹⁰S-,
 (xx) R¹⁰S(O)-,
 (xxi) R¹⁰S(O)₂-,
 (xxii) R¹⁰C(O)-,
 (xxiii) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆- o hidroxilalquil C₁-C₆-,
 (xxiv) hidroxilalquil C₁-C₆-,
 (xxv) y perfluoroalquil(C₁-C₆)-,
- (e) hidroxilalquil C₁-C₆-;
 (f) heterociclil C₁-C₉-;
 (g) aril C₆-C₁₄- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- (i) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con H₂N-,
 (ii) heterociclil(alquil C₁-C₆)-,
 (iii) halógeno,
 (iv) hidroxilo,
 (v) H₂N-,
 (vi) O₂N-,
 (vii) H₂NSO₂-,
 (viii) HO₂C-,
 (ix) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
 (x) (alcoxi C₁-C₆)C(O)NH-,
 (xi) (alquil C₁-C₆)amino-,
 (xii) di(alquil C₁-C₆)amino-,
 (xiii) R¹⁰R¹¹NC(O)-,
 (xiv) R¹⁰O-,
 (xv) R¹⁰R¹¹N-,
 (xvi) R¹⁰R¹¹NS(O)₂-,
 (xvii) R¹⁰S(O)₂NR¹¹-,
 (xviii) R¹⁰R¹¹NC(O)NH-,
 (xix) R¹⁰S-,
 (xx) R¹⁰S(O)-,
 (xxi) R¹⁰S(O)₂-,
 (xxii) R¹⁰C(O)-,
 (xxiii) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆- o hidroxilalquil C₁-C₆-,
 (xxiv) hidroxilalquil C₁-C₆-,
 (xxv) y perfluoroalquil(C₁-C₆)-,
- (h) o cicloalquil C₃-C₈-;
- R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente H, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆(alquileo C₂-C₆)-, (alquil C₁-C₆)amino-alquileo C₂-C₆-, di(alquil C₁-C₆)amino-alquileo C₂-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, aril C₆-C₁₄-, (aril C₆-C₁₄)alquil-, cicloalquil C₃-C₈-, heteroaril C₁-C₉-, (heteroaril C₁-C₉)alquil-, heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, o heterociclil(alquil C₁-C₆)-;
- o R¹⁰ y R¹¹, cuando son tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros en el que hasta dos de los átomos de carbono del heterociclo están opcionalmente reemplazados con -N(H)-, -N(alquil C₁-C₆)-, -N(cicloalquil C₃-C₈)-, -N(aril C₆-C₁₄)-, -N(heteroaril C₁-C₉)-, -S-, -SO-, -S(O)₂- o -O- y en el que cualquier átomo de carbono del heterociclo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil C₁-C₆-, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, y heterociclil C₁-C₉-;
- R⁷ y R⁸ es seleccionado cada uno independientemente entre:
- (a) H;
 (b) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- (i) acil C₁-C₈-
 (ii) alcoxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido con -NH₂,
 (iii) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
 (iv) H₂N-,
 (v) (alquil C₁-C₆)amino-,
 (vi) di(alquil C₁-C₆)amino-,

- (vii) (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, opcionalmente sustituido con
- A) H₂N-,
B) (alquil C₁-C₆)amino-,
C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,
- 5 (viii) aril C₆-C₁₄-,
(ix) cicloalquil C₃-C₈-,
(x) halógeno,
(xi) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,
(xii) HO₂C-,
10 (xiii) NC-,
(xiv) R¹⁰C(O)NR¹¹-,
(xv) R¹⁰R¹¹NC(O)-,
(xvi) y heteroaril C₁-C₉;
- (c) alcoxi C₁-C₆-,
15 (d) heteroaril C₁-C₉- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- (i) alcoxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido con
- A) H₂N-,
B) (alquil C₁-C₆)amino-,
C) di(alquil C₁-C₆)amino-,
20 D) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,
E) e hidroxilo,
- (ii) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
(iii) (alcoxi C₁-C₆)C(O)NH-,
(iv) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con
- 25 A) H₂N-,
B) (alquil C₁-C₆)amino-,
C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,
- (v) (alquil C₁-C₆)amino-,
(vi) di(alquil C₁-C₆)amino-,
30 (vii) (alquil C₁-C₆)amido- opcionalmente sustituido con
- A) H₂N-,
B) (alquil C₁-C₆)amino-,
C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,
- (viii) (alquil C₁-C₆)carboxiamido-,
35 (ix) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆- o hidroxilalquil C₁-C₆-,
(x) heterociclil(alquil C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,
(xi) halógeno,
(xii) hidroxilo,
(xiii) hidroxilalquil C₁-C₆-,
40 (xiv) perfluoroalquil(C₁-C₆)-,
(xv) H₂N-,
(xvi) O₂N-,
(xvii) H₂NSO₂-,
(xviii) HO₂C-,
45 (xix) NC-,
(xx) R¹⁰R¹¹NC(O)-,
(xxi) R¹⁰R¹¹NNHC(O)-,
(xxii) R¹⁰O-,
(xxiii) R¹⁰R¹¹N-,
50 (xxiv) R¹⁰R¹¹NS(O)₂-,
(xxv) R¹⁰S(O)₂NR¹¹-,
(xxvi) R¹⁰R¹¹NC(O)NH-,
(xxvii) R¹⁰S-,
(xxviii) R¹⁰S(O)-,
55 (xxix) R¹⁰S(O)₂-,
(xxx) y R¹⁰C(O)-;
- (e) hidroxilalquil C₁-C₆-;

(f) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 5 (i) alquil C₁-C₆-,
 (ii) heterociclil(alquil C₁-C₆),
 (iii) (aril C₆-C₁₄)alquil-,
 (iv) acil C₁-C₈-,
 (v) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
 (vi) (alquil C₁-C₆)carboxil-,
 (vii) halógeno,
 (viii) haloalquil C₁-C₆-,
 10 (ix) hidroxilo,
 (x) hidroxialquil C₁-C₆-,
 (xi) H₂N-,
 (xii) (alquil C₁-C₆)amino-,
 (xiii) di(alquil C₁-C₆)amino-,
 15 (xiv) HO₂C-,
 (xv) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
 (xvi) (alquil C₁-C₆)carboxil-,
 (xvii) (alquil C₁-C₆)amido-,
 (xviii) H₂NC(O)-,
 20 (xix) (alquil C₁-C₆)carboxiamido-,
 (xx) y -NO₂;

(g) aril C₆-C₁₄- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (i) alcoxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido con
- 25 A) H₂N-,
 B) (alquil C₁-C₆)amino-,
 C) di(alquil C₁-C₆)amino-,
 D) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,
 E) e hidroxilo,
- 30 (ii) (alcoxi C₁-C₆)carbonil-,
 (iii) (alcoxi C₁-C₆)C(O)NH-,
 (iv) alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con
- A) H₂N-,
 B) (alquil C₁-C₆)amino-,
 C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,
 35 (v) (alquil C₁-C₆)amino-,
 (vi) di(alquil C₁-C₆)amino-,
 (vii) (alquil C₁-C₆)amido- opcionalmente sustituido con
- A) H₂N-,
 B) (alquil C₁-C₆)amino-,
 40 C) o di(alquil C₁-C₆)amino-,
 (viii) (alquil C₁-C₆)carboxiamido-,
 (ix) heterociclil C₁-C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆- o hidroxialquil C₁-C₆-,
 (x) heterociclil(alquil C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-,
 (xi) halógeno,
 45 (xii) hidroxilo,
 (xiii) hidroxialquil C₁-C₆-,
 (xiv) perfluoroalquil(C₁-C₆)-,
 (xv) H₂N-,
 (xvi) O₂N-,
 50 (xvii) H₂NSO₂-,
 (xviii) HO₂C-,
 (xix) NC-,
 (xx) R¹⁰R¹¹NC(O)-,
 (xxi) R¹⁰R¹¹NNHC(O)-,
 55 (xxii) R¹⁰O-,
 (xxiii) R¹⁰R¹¹N-,
 (xxiv) R¹⁰R¹¹NS(O)₂-,
 (xxv) R¹⁰S(O)₂NR¹¹-,

(xxvi) $R^{10}R^{11}NC(O)NH-$,
 (xxvii) $R^{10}S-$,
 (xxviii) $R^{10}S(O)-$,
 (xxix) $R^{10}S(O)_2-$,
 (xxx) y $R^{10}C(O)-$;

(h) y cicloalquil C_3-C_8 - opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

(i) alquil C_1-C_6 - opcionalmente sustituido con halógeno,
 (ii) (alcoxi C_1-C_6)carbonil-,
 (iii) (alquil C_1-C_6)amido-,
 (iv) (alquil C_1-C_6)carboxiamido-,
 (v) (alquil C_1-C_6)carboxil-,
 (vi) alcoxi C_1-C_6 -,
 (vii) H_2N- ,
 (viii) (alquil C_1-C_6)amino-,
 (ix) di(alquil C_1-C_6)amino-,
 (x) hidroxilo,
 (xi) $H_2NC(O)-$,
 (xii) HO_2C- ,
 (xiii) y $-NO_2$;

en la que dos átomos de hidrógeno cualesquiera en el mismo átomo de carbono del anillo de cicloalquil C_3-C_8 - pueden estar reemplazados por un átomo de oxígeno para formar un sustituyente oxo ($=O$), y en la que dos átomos de hidrógeno cualesquiera en el mismo átomo de carbono del anillo de cicloalquil C_3-C_8 - pueden estar reemplazados por un grupo alquilendioxi, de modo que el grupo alquilendioxi, cuando se toma junto con el átomo de carbono al que está unido, forma un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene dos átomos de oxígeno;

o R^7 y R^8 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros en el que hasta dos de los átomos de carbono del heterociclo están opcionalmente reemplazados con $-N(H)-$, $-N(\text{alquil } C_1-C_6)-$, $-N(\text{aril } C_6-C_{14})-$, $-S-$, $-SO-$, $-S(O)_2-$ o $-O-$;

R^9 es alquil C_1-C_6 -, aril C_6-C_{14} -, (aril C_6-C_{14})alquil- opcionalmente sustituido con H_2N- , heterociclil C_1-C_9 - opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_8 -, hidroxilalquil C_1-C_6 -, o perfluoroalquil C_1-C_6 -,
 R^4 es:

a) hidrógeno;
 b) acil C_1-C_8 -,
 c) alquil C_1-C_6 -,
 d) H_2N- opcionalmente sustituido con heterociclo C_1-C_9 ,
 e) (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido con (alquil C_1-C_6) SO_2 -,
 f) di(alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido con (alquil C_1-C_6) SO_2 -,
 g) (alquil C_1-C_6)amino-alquileo C_1-C_6 -,
 h) di(alquil C_1-C_6)amino-alquileo C_1-C_6 -,
 i) amino(alquil C_1-C_6)-,
 j) cicloalquil C_3-C_8 -,
 k) aril C_6-C_{14} - opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

i) HO_2C- ,
 ii) hidroxilalquil C_1-C_6 -,
 iii) $R^{12}R^{13}NC(O)-$,
 iv) y (alcoxi C_1-C_6)carbonil-;

l) heterociclo C_1-C_9 opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6 ;

m) (heteroaril C_1-C_9)alquil-;

n) heterociclil(alquil C_1-C_6)-;

o) (aril C_6-C_{14})alquil-;

p) heterociclil(alquil C_1-C_6);

q) (heteroaril C_1-C_9)alquil-;

r) (aril C_6-C_{14})alquil-;

s) hidroxilalquil C_1-C_6 ;

t) perfluoroalquil C_1-C_6 ;

u) heteroaril C_1-C_9 - opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

i) HO_2C- ,
 ii) hidroxilalquil C_1-C_6 -,
 iii) $R^{12}R^{13}NC(O)-$,
 iv) y (alcoxi C_1-C_6)carbonil-;

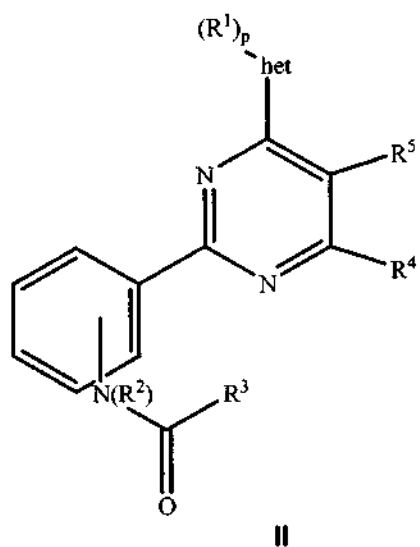
- v) $R^3C(O)-N(R^2)-Ar-$;
 w) $R^{12}R^{13}NC(O)-$;
 x) $R^{14}OC(O)-$;
 y) o $R^{14}S(O)_2-$;

5 R^5 es:

- a) hidrógeno;
 b) acil C_1-C_8- ;
 c) alquil C_1-C_6- ;
 d) amino(alquil C_1-C_6-)-;
 10 e) cicloalquil C_3-C_8- ;
 f) aril $C_6-C_{14}-$ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:
 i) HO_2C- ,
 ii) hidroxilalquil C_1-C_6- ,
 iii) $R^{12}R^{13}NC(O)-$,
 15 iv) y (alcoxi C_1-C_6)carbonil-;
 g) halógeno;
 h) heterociclo C_1-C_9 opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6- ;
 i) (heteroaril C_1-C_9)alquil-;
 j) heterocicliil(alquil C_1-C_6-)-;
 20 k) (aril C_6-C_{14})alquil-;
 l) heterocicliil(alquil C_1-C_6-);
 m) (heteroaril C_1-C_9)alquil-;
 n) (aril C_6-C_{14})alquil-;
 o) hidroxilalquil C_1-C_6- ;
 25 p) perfluoroalquil C_1-C_6- ;
 q) heteroaril C_1-C_9- opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:
 i) HO_2C- ,
 ii) hidroxilalquil C_1-C_6- ,
 iii) $R^{12}R^{13}NC(O)-$,
 30 iv) y (alcoxi C_1-C_6)carbonil-;
 r) $R^{12}R^{13}NC(O)-$;
 s) $R^{14}OC(O)-$;
 t) o $R^{14}S(O)_2-$;

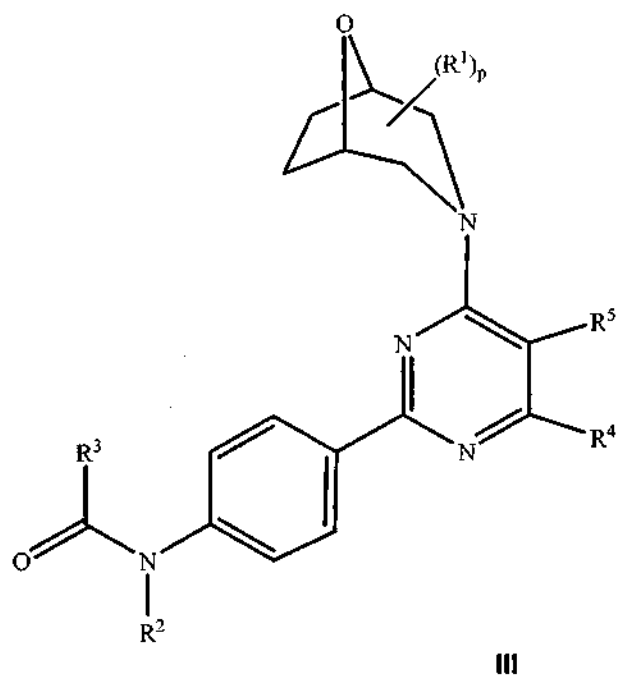
- 35 R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente H, alquil C_1-C_6- , cicloalquil C_3-C_8- , aril $C_6-C_{14}-$, heteroaril C_1-C_9- , (heteroaril C_1-C_9)alquil-, heterocicliil(alquil C_1-C_6-)-, (aril C_6-C_{14})alquil-, o heterocicliil C_1-C_9- opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6- ;
 o R^{12} y R^{13} , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros en el que hasta dos de los átomos de carbono del heterociclo están opcionalmente reemplazados con -N(H)-, -N(alquil C_1-C_6-)-, -N(aril $C_6-C_{14}-)$ -, -S-, -SO-, -S(O)₂- o -O-;
 40 R^{14} es alquil C_1-C_6- , aril $C_6-C_{14}-$, (aril C_6-C_{14})alquil-, heterocicliil C_1-C_9- opcionalmente sustituido con alquil C_1-C_6- , cicloalquil C_3-C_8- , hidroxilalquil C_1-C_6- , o C_1-C_6 perfluoroalquil-.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

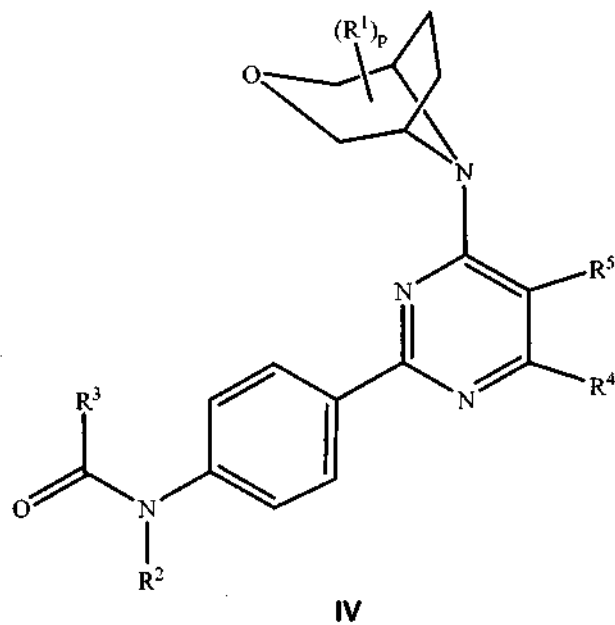
3. Un compuesto de la reivindicación 2 de Fórmula III:



5

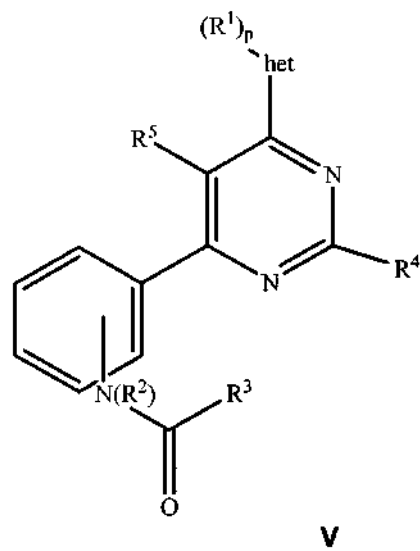
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 2 de Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

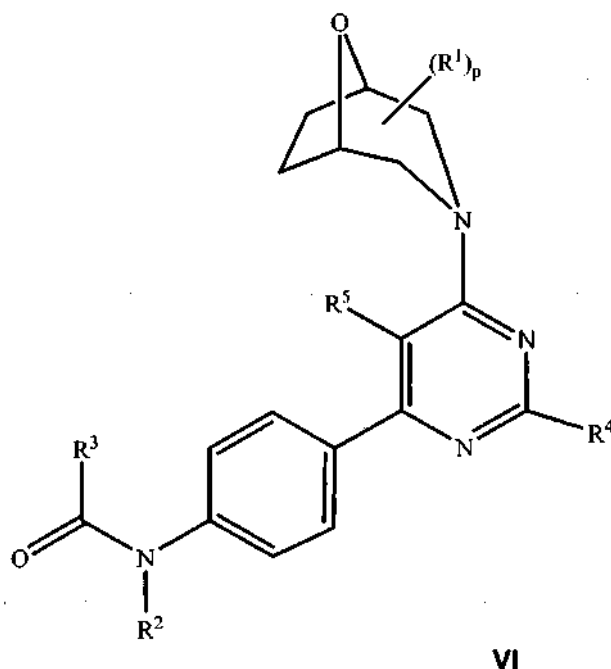
5. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula V:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5 de Fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que p es 0.

5 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que R² es H.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que R³ es R⁷R⁸N-.

10. Un compuesto de la reivindicación 9 en el que R⁷ es 4-piridil-.

11. Un compuesto de las reivindicaciones 1-10 en el que R⁸ es H.

12. Un compuesto de las reivindicaciones 1-11 en el que R⁴ es heterociclic C₁-C₉-.

10 13. Un compuesto de las reivindicaciones 1-12 en el que R⁵ es H.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea;
 15 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il)-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;
 20 {4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxi-etilo;
 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-etil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-ciclopropil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;
 25 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-fenilpirimidin-2-il]fenil}urea;
 {4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxi-etilo;
 1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 30 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-metilurea;
 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-1-etil-3-piridin-4-ilurea;

- 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-2-il)fenil]-1-etil-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 {[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen}biscarbamato de bis(2-hidroxi-etilo);
 N',N''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(1-metilurea);
 N',N''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(1-etilurea);
 5 N',N''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(1-ciclopropilurea);
 N,N''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(3-piridin-3-ilurea);
 N,N''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis(3-piridin-4-ilurea);
 N',N''-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]di-4,1-fenilen]bis{1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea};
 10 4,4'-[[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidina-2,4-diil]bis(4,1-fenilencarbamoilimino)]dibenzamida;
 1-metil-3-[4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-ciclopropil-3-[4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-[4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-[4-(1-metiletoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 15 1-metil-3-[4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-ciclopropil-3-[4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-[4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 20 N-3~,N-3~-dimetil-N-(4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2-[4-[(piridin-3-ilcarbamoil)amino]fenil]pirimidin-5-il)-beta-alaninamida;
 1-metil-3-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-ciclopropil-3-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 {4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil}carbamato de 2-hidroxi-etilo;
 25 1-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 metil{4-[(4-[4-(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil}carbamoil]amino}bencil}carbamato de terc-butilo;
 30 1-metil-3-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-etil-3-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-ciclopropil-3-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenilurea;
 1-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;
 35 1-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-(4-piperazin-1-il)fenil]urea;
 1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 40 1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-3-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-[4-[(metilamino)metil]fenil]-3-[4-[4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 45 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]urea;
 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]urea;
 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea;
 50 1-[4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-[4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-[4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 1-[4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]urea;
 55 1-[4-[4-(isopropilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea;
 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-3-ilurea;
 1-[4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-piridin-3-ilurea;
 60 1-[4-(5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 1-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea;
 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil]urea;
 1-[4-[4-[(2-(metilsulfonil)etil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea;
 65 1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-3-[4-[4-[(2-(metilsulfonil)etil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil]urea;

- 1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea;
 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-{4-[4-{2-(metilsulfonil)etil}amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 5 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-{2-(metilsulfonil)etil}amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}-3-{4-[4-{2-(metilsulfonil)etil}amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 10 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-{4-[4-(dietilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-{4-[4-(dietilamino)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}urea;
 1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-(pirrolidin-1-il-metil)fenil}urea;
 15 1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea;
 1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-{4-[4-[(1-metiletil)amino]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil}urea;
 20 1-{4-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea;
 1-{4-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-metilurea;
 1-{4-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-etilurea;
 1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il]fenil}-3-ciclopropilurea;
 1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil}urea;
 25 1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil}urea;
 1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-((dimetil-amino)metil)fenil}urea;
 30 1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-((dimetilamino)metil)pirimidin-2-il]fenil}-3-fenilurea;
 1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea;
 1-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-{4-[4-metilpiperazin-1-il]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 35 1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-{4-[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 40 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}urea;
 45 1-{4-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea;
 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}urea;
 50 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea;
 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea;
 55 1-{4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-(1-metiletil)piperazin-1-il)carbonil]fenil}urea;
 1-{4-[4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-{4-[4-metilpiperazin-1-il]fenil}-3-{4-[4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 60 1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-{4-[4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;
 1-{4-[4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 65 1-{4-[4-metilpiperazin-1-il]fenil}-3-{4-[4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il]fenil}urea;

- 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil}urea;
 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil}urea;
 5 1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil}-3-piridin-3-ilurea;
 1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea;
 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil}urea;
 10 N,N-dimetil-4-[[4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil]carbamoil]amino]benzamida;
 1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea;
 1-{4-[(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-3-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil}urea;
 15 1-{4-[(4-[(dimetilamino)metil]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)pirimidin-2-il}fenil]-3-metilurea;
 1-{4-[2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il]fenil}-3-metilurea;
 1-{4-[2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea;
 1-{4-[2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
 20 1-ciclopropil-3-{4-[(2,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilpirimidin-4-il]fenil}urea; 4-{4-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il]anilina;
 4-{4-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}anilina;
 4-{2-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-4-il}anilina;
 8,8'-[2-(4-nitrofenil)pirimidina-4,6-diil]bis(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano);
 25 4-{4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il}anilina;
 4-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}anilina;
 4-{5-cloro-4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilpirimidin-2-il}anilina;
 9-(6-cloro-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano;
 6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina;
 30 2-(4-aminofenil)-6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-N-isopropilpirimidin-4-amina;
 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(4-nitrofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina;
 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina;
 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina;
 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)pirimidin-4-amina;
 35 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-dietil-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-amina;
 2-(4-aminofenil)-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-N,N-dietilpirimidin-4-amina;
 4-{4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-6-[(dimetilamino)metil]pirimidin-2-il}anilina;
 8-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano; y
 4-{4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-il}anilina.

40 15. Composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

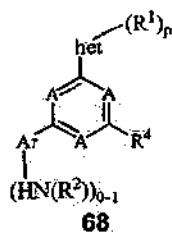
16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15 que comprende un compuesto de la reivindicación 1; un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la topoisomerasa I, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas nitrogenadas, BCNU, carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mesilato de imatinib, Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina quinasa, tirfostinas, herbimicina A, genisteína, erbatina, lavendustina A, hidroxizina, acetato de glatiramer, interferón beta-1a, interferón beta-1b, y natalizumab y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. La composición de la reivindicación 16, en la que el segundo compuesto es Avastin.

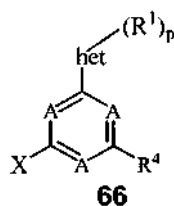
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento en un mamífero de un trastorno relacionado con PI3K, en el que dicho trastorno relacionado con PI3K es
 55 seleccionado entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, y cáncer de cerebro.

19. Procedimiento de síntesis de un compuesto de la reivindicación 1 que comprende:

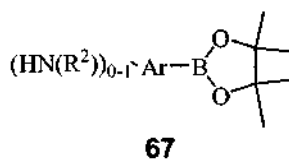
a) sintetizar un compuesto de Fórmula 68 cuando está presente $N(R^2)H$:



haciendo reaccionar un compuesto de pirimidina de fórmula 66:

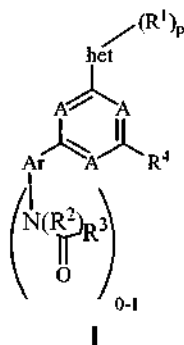


con dioxaborolan-2-ilo compuesto 67:



5

para obtener 68 en el que las variables son como se han definido en la reivindicación 1;
 b) que comprende además, hacer reaccionar al compuesto 68 con un agente de acilación $R^3C(O)X$, en el que X es un grupo saliente
 y en el que R^3 es como se ha definido en la reivindicación 1 para obtener I:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.