(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 520 345**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/04	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2010** **E 10781864 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2499129**

(54) Título: **Derivados de quinolina y quinoxalina en calidad de inhibidores de quinasa**

(30) Prioridad:

12.11.2009 GB 0919829
19.07.2010 GB 201012102

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2014

(73) Titular/es:

UCB PHARMA, S.A. (100.0%)
60, allée de la Recherche
1170 Brussels, BE

(72) Inventor/es:

ALLEN, DANIEL REES;
BÜRLI, ROLAND;
HAUGHAN, ALAN FINDLAY;
MATTEUCCI, MIZIO;
OWENS, ANDREW PATE;
RAPHY, GILLES y
SHARPE, ANDREW

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 520 345 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina y quinoxalina en calidad de inhibidores de quinasa

La presente invención se refiere a una clase de derivados de quinolina y quinoxalina, y a su uso en terapia. Estos compuestos son inhibidores selectivos de enzimas fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) y, por consiguiente, son de beneficio como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones adversas inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas.

La vía de PI3K está implicada en una diversidad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que son operativas en una gama de enfermedades humanas. Por lo tanto, las PI3Ks proporcionan una señal crítica para la proliferación celular, la supervivencia celular, el tráfico de membrana, el transporte de glucosa, el brote de neuritas, el fruncido de la membrana, la producción de superóxido, la reorganización de actina y la quimiotaxis (véase S. Ward *et al.*,*Chemistry & Biology*, 2003, **10**, 207-213; y S.G. Ward & P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, **3**, 426-434); y se sabe que están implicados en la patología del cáncer y enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (véase M.P. Wymann *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, **24**, 366-376). La supra-regulación aberrante de la vía de PI3K está implicada en una amplia diversidad de cánceres humanos (véase S. Brader & S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, **90**, 2-8).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son inhibidores potentes y selectivos de PI3K, son, por lo tanto, beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Éstas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad del intestino inflamatorio, psoriasis y rechazo de trasplantes; trastornos cardiovasculares, incluidas trombosis, hipertrofia cardiaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (p. ej., durante la insuficiencia cardiaca); trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, trauma en la cabeza y convulsiones; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; afecciones oncológicas, incluidos leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma, y cánceres humanos de hígado, huesos, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cuello del útero; dolor y trastornos nociceptivos; y trastornos oftálmicos incluyendo la degeneración macular asociada con la edad (ARMD – siglas en inglés).

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos capaces de unirse a enzimas PI3K humanas.

Los documentos WO 2008/118454, WO 2008/118455 y WO 2008/118468 describen diversas series de derivados de quinolina y quinoxalina que están estructuralmente relacionados entre sí y que se establece que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3Kδ humana y para ser de utilidad en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por PI3K.

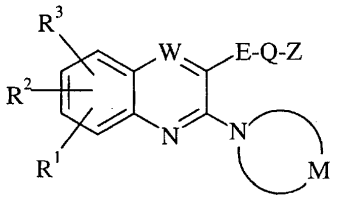
El documento WO 2009/081105, la solicitud internacional en tramitación PCT/GB2009/002504, publicada el 29 de abril de 2010 como WO 2010/046639 (que reivindica la prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido 0819593.5), la solicitud internacional en tramitación PCT/GB2010/000243, publicada el 19 de agosto de 2010 como WO 2010/092340 (que reivindica prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido 0902450.6 y 0914533.5), la solicitud internacional en tramitación PCT/GB2010/000361, publicada el 10 de septiembre de 2010 como WO 2010/100405 (que reivindica prioridad de las solicitudes de patente del Reino Unido 0903949.6 y 0915586.2), y la solicitud internacional en tramitación PCT/GB2010/001000 (que reivindica la prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido 0908957.4) describen clases separadas de derivados de heteroarilo bicíclicos condensados en calidad de inhibidores selectivos de enzimas PI3K que son de beneficio en el tratamiento de afecciones adversas inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas.

Nada de la técnica anterior está disponible hasta la fecha, sin embargo, describe o sugiere la clase estructural precisa de derivados de quinolina y quinoxalina como se proporciona por la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PI3K que tienen una afinidad de unión (CI_{50}) para la isoforma PI3Kα y/o PI3Kβ y/o PI3Kγ y/o PI3Kδ humana de 50 μM o menos, habitualmente de 20 μM o menos, habitualmente de 5 μM o menos, típicamente de 1 μM o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (la persona experta apreciará que una cifra *inferior* de CI_{50} indica un compuesto *más* activo). Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva de 10 veces, típicamente al menos una afinidad selectiva de 20 veces, adecuadamente al menos una afinidad selectiva de 50 veces, e idealmente al menos una afinidad selectiva de 100 veces, para la isoforma PI3Kα y/o PI3Kβ y/o PI3Kγ y/o PI3Kδ humana en relación con otras quinasas humanas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente

aceptable o solvato del mismo:



(I)

en donde

E representa una cadena de alquileno C_{1-4} lineal o ramificada, opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de trifluorometilo, heterocicloalquilo C_{3-7}, arilo, oxo, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{2-6}-carbonil-alcoxi(C_{1-6}), aminocarbonil-alcoxi(C_{1-6}), trifluorometoxi, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil(C_{1-6})amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo y dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo;

Q representa oxígeno, azufre, N-R^4 o un enlace covalente;

Z representa un resto heteroarilo bicíclico que consiste en dos anillos aromáticos condensados de seis miembros, conteniendo el resto heteroarilo Z al menos un átomo de nitrógeno y estando enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, estando el resto heteroarilo Z opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil(C_{1-6})amino, arilamino, alcoxi C_{1-6}-arill-alquil(C_{1-6})amino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-6}-carbonilo, heterocicloalquil C_{3-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}-aminosulfonilo y dialquil (C_{1-6})aminosulfonilo;

M representa el residuo de un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros, saturado, que contiene un átomo de nitrógeno y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, pero que no contiene más de un átomo de O o S, de cuyo anillo monocíclico M es el residuo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6}, heteroarilo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C_{1-6}-alquilo(C_{1-6}), alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfonilo, hidroxi, hidroxi-alquilo(C_{1-6}), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, cicloalquil (C_{3-7})carbonilo, heterocicloalquil(C_{3-7})carbonil-alquilo(C_{1-6}), carboxi, carboxi-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{2-6}-carbonilo, alcoxi C_{2-6}-carbonil-alquilo(C_{1-6}), amino, amino-alquilo(C_{1-6}), alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, fenilamino, piridinilamino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, hidroxi-alquil(C_{1-6})carbonilamino, cicloalquil(C_{3-7})carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil (C_{1-6})aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})aminocarbonil-alquilo(C_{1-6}), hidroxi-alquil(C_{1-6})carbonilo, dialquil(C_{1-6})-amino-alquil(C_{1-6})carbonilo, aminocarbonil-alquilo(C_{1-6}) y alquil(C_{1-6})aminocarbonil-alquilo(C_{1-6});

W representa C-R^5 o N;

R^1, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, cicloalquil C_{3-7}-alquilo(C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo(C_{1-6}), aril-alquilo(C_{1-6}), heteroarilo-alquilo(C_{1-6}), hidroxi, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil-C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, alquil C_{2-6} carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}-aminosulfonilo o dialquil (C_{1-6})-aminosulfonilo;

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

R^5 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}.

En los casos en los que se establezca que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (I) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán no sustituidos, o estarán sustituidos con uno o dos sustituyentes.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales por adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una disolución del compuesto de la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, en los casos en los que los compuestos de la invención porten un resto de carácter ácido, p. ej. carboxi, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej. sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej. sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) anterior. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, p. ej., disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno;

disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo C_{1-6} de cadena lineal y ramificada, por ejemplo grupos alquilo C_{1-4}. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupo propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec.*-butilo, isobutilo, *terc.*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tales como "alcoxi C_{1-6}", "alquil C_{1-6}-tio", "alquil C_{1-6}-sulfonilo" y "alquil C_{1-6}-amino" se deben interpretar en consecuencia.

La expresión "cadena de alquileno C_{1-3}" se refiere a una cadena de alquileno divalente, lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

Grupos cicloalquilo C_{3-7} específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos aril-alquilo (C_{1-6}) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos de benzo-condensados de los mismos, incluyen azetidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo y tiomorfolinilo.

Grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo [1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

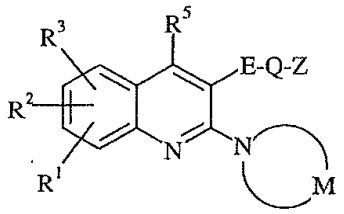
El término "halógeno", tal como se utiliza en esta memoria, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

En los casos en los que los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir, por consiguiente, como enantiómeros. En los casos en los que los compuestos de la invención posean dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se ha de entender que la invención se extiende a todos dichos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluidos los racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas aquí en lo sucesivo pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se establezca o muestre lo contrario. Además, compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($CH_2C=O$)$\leftarrow\rightarrow$ enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O)$\leftarrow\rightarrow$hidroxi-imina(N=COH). La fórmula (I) y las fórmulas representadas aquí en lo sucesivo pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se establezca o muestre lo contrario.

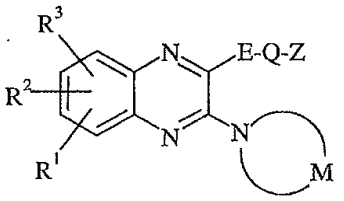
Se ha de entender que cada uno de los átomos individuales presentes en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas aquí en lo sucesivo, puede de hecho estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos naturales, prefiriéndose el o los isótopos más abundantes. Así, a modo de ejemplo, cada uno de los átomos de hidrógeno individuales presentes en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas aquí en lo sucesivo, puede estar presente como un átomo de ^{1}H, ^{2}H (deuterio) o ^{3}H (tritio), preferiblemente ^{1}H. De manera similar, a modo de ejemplo, cada uno de los átomos de carbono individuales presentes en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas aquí en lo sucesivo, puede estar presente como un átomo de ^{12}C, ^{13}C o ^{14}C, preferiblemente ^{12}C.

En una realización, W representa C-R^5. En otra realización, W representa N.

Sub-clases específicas de compuestos de acuerdo con la presente invención se representan por los compuestos de fórmulas (IA) y (IB), especialmente (IA):



(IA)



(IB)

en donde E, Q, Z, M, R^1, R^2, R^3 y R^5 son como se definen anteriormente.

Valores típicos de E incluyen metileno ($-CH_2-$), (metil)metileno, etileno ($-CH_2CH_2-$), (etil)metileno, (dimetil)metileno, (metil)etileno, (propil)metileno y (dimetil)etileno, de los que cualquiera de sus cadenas pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, tales cadenas no están sustituidas, están monosustituidas o disustituidas. Preferiblemente, tales cadenas están no sustituidas o están monosustituidas. En una realización, tales cadenas no están sustituidas. En otra realización, dichas cadenas están monosustituidas.

Ejemplos de sustituyentes particulares en la cadena de alquileno, representados por E, incluyen trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, oxo, hidroxi, etoxi, etoxicarbonilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

Valores adecuados de E incluyen metileno ($-CH_2-$) y (metil)metileno.

Un valor particular de E es (metil)metileno, es decir, $-CH(CH_3)-$.

Otro valor de E es metileno, es decir, $-CH_2-$.

Valores adecuados de Q incluyen oxígeno y $N-R^4$.

En una realización, Q representa oxígeno. En otra realización, Q representa azufre. En una realización adicional, Q representa $N-R^4$. Todavía en una realización adicional, Q representa un enlace covalente.

Generalmente, el resto heteroarilo bicíclico Z contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y ningún otro heteroátomo. Típicamente, Z contiene dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. De manera adecuada, Z contiene dos o tres átomos de nitrógeno.

En una realización, Z contiene un átomo de nitrógeno. En otra realización, Z contiene dos átomos de nitrógeno. En otra realización, Z contiene tres átomos de nitrógeno. En una realización adicional, Z contiene cuatro átomos de nitrógeno.

Valores típicos para el resto heteroarilo Z incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pirido-pirimidinilo y pteridinilo, cualquiera de los cuales grupos pueden esta opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Valores adecuados de Z incluyen quinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y pirido-pirimidinilo, cualquiera de los cuales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Valores seleccionados de Z incluyen naftiridinilo y pirido-pirimidinilo, cualquiera de los cuales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una realización, Z representa naftiridinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, Z representa 1,5-naftiridin-4-ilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Z representa pirido-pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Z representa pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esa realización, Z representa pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Z representa pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido.

En una realización, el resto heteroarilo Z está no sustituido. En otra realización, Z está sustituido con uno o más sustituyentes. En un subconjunto de esa realización, Z está monosustituido. En otro subconjunto de esa realización, Z está disustituido.

Ejemplos típicos de sustituyentes específicos Z incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxi, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc.*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, metoxibencilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidinilcarbonilo, *N*-metilazetidinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, *N*-metilpirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, *N*-metilpiperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, *N*-metilpiperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo y metilaminosulfonilo.

Valores específicos típicos de Z incluyen 1,5-naftiridin-4-ilo, pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo y pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo.

En una realización, M representa el residuo de un anillo monocíclico de cinco miembros saturado, opcionalmente sustituido. En otra realización, M representa el residuo de un anillo monocíclico de seis miembros saturado, opcionalmente sustituido. En una realización adicional, M representa el residuo de un anillo monocíclico de siete miembros saturado, opcionalmente sustituido.

En una realización, el anillo monocíclico del cual M es el residuo contiene un átomo de nitrógeno y no hay heteroátomos adicionales (es decir, es un anillo de pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo opcionalmente sustituido). En otra realización, el anillo monocíclico del cual M es el residuo contiene un átomo de nitrógeno y un heteroátomo adicional, seleccionado de N, O y S. En una realización adicional, el anillo monocíclico del cual M es el residuo contiene un átomo de nitrógeno y dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, de los cuales no más de uno es O o S. En aún una realización adicional, el anillo monocíclico del cual M es el residuo contiene un átomo de nitrógeno y tres heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, de los cuales no más de uno es O o S.

Valores típicos del anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo y [1,4]diazepan-1-ilo, cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Valores seleccionados del anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y piperazin-1-ilo, cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Valores adecuados del anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo y piperazin-1-ilo, cualquiera de cuyos anillos que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Un valor particular del anillo monocíclico del cual M es el residuo es piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido.

En una realización, el anillo monocíclico del cual M es el residuo está no sustituido. En otra realización, el anillo monocíclico del cual M es el residuo está sustituido con uno o más sustituyentes. En un subconjunto de esa realización, el anillo monocíclico del cual M es el residuo está monosustituido. En otro subconjunto de esa realización, el anillo monocíclico del cual M es el residuo está disustituido.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen heteroarilo, hidroxi, hidroxi-alquilo(C_{1-6}), oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil(C_{1-6})carbonilo,, dialquil (C_{1-6})amino-alquil(C_{1-6})carbonilo, cicloalquil(C_{3-7})-carbonilo, carboxi, carboxi-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil(C_{1-6})carbonilamino, cicloalquil (C_{3-7}) carbonilamino, aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo (C_{1-6}), alquil C_{1-6}-aminocarbonilo y alquil (C_{1-6})aminocarbonil-alquilo (C_{1-6}).

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados en el anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen heteroarilo, hidroxi-alquilo(C_{1-6}), oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, carboxi-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil (C_{1-6})-carbonilamino y cicloalquil (C_{3-7})-carbonilamino.

Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, piridinilo, pirazinilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, etilcarbonilo, *terc.*-butilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, morfolinilcarbonilmetilo, carboxi, carboximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc.*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, amino, aminometilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, hidroxiacetilamino, ciclopropilcarbonilamino, *terc*.-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilmetilo. Ejemplos adicionales incluyen hidroxiacetilo, dimetilaminoacetilo, aminocarbonilmetilo y metilaminocarbonilmetilo.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen piridinilo, pirazinilo, hidroxi, hidroxietilo, oxo, acetilo, etilcarbonilo, *terc*.-butilcarbonilo, hidroxiacetilo, dimetilaminoacetilo, ciclopropilcarbonilo, carboxi, carboximetilo, metoxicarbonilo, hidroxiacetilamino, ciclopropilcarbonilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, metilaminocarbonilo y metilaminocarbonilmetilo.Ejemplos ilustrativos de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen piridinilo, pirazinilo, hidroxietilo (especialmente 2-hidroxietilo), oxo, acetilo, etilcarbonilo, *terc*.-butilcarbonilo, carboximetilo, metoxicarbonilo, hidroxiacetilamino y ciclopropilcarbonilamino.

Un sustituyente particular en el anillo monocíclico del cual M es el residuo es oxo.

Valores típicos del anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-(acetilamino)-pirrolidin-1-ilo, 3-(hidroxi-acetilamino)-pirrolidin-1-ilo, 3-(ciclopropilcarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, 4-(acetilamino)-piperidin-1-ilo, 4 (metilsulfonilamino)piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(pirazin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(metilsulfonil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-metil-3-oxopiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*.-butilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(ciclopropilcarbonil)-piperazin-1-ilo, 4-(morfolin 4 ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(metoxicarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo y 5-oxo-[1,4]diazepan-1-ilo. Ejemplos adicionales incluyen 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)-piperidin-1-ilo, 4-(metilaminocarbonil)piperidin-1-ilo, 4-(hidroxiacetil)piperazin 1 ilo, 4-(dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(aminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo y 4-(metilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo.

Valores seleccionados del anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen 3-(hidroxiacetilamino)pirrolidin 1 ilo, 3-(ciclopropilcarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)piperidin-1-ilo, 4-(metilaminocarbonil)piperidin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(pirazin-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*.-butilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(hidroxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminoacetil)-piperazin-1-ilo, 4-(ciclopropilcarbonil)-piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(metoxicarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(aminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo y 4-(metilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo.

Valores particulares del anillo monocíclico del cual M es el residuo incluyen 3-(hidroxiacetilamino)pirrolidin-1-ilo, 3-(ciclopropilcarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(pirazin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*.-butilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo y 4-(metoxicarbonil)piperazin-1-ilo.

Un valor preferido del anillo monocíclico del cual M es el residuo es 3-oxo-piperazin-1-ilo.

Valores típicos de R^1, R^2 y/o R^3 incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, aril-alquilo (C_{1-6}) y alcoxi C_{1-6}.

De manera adecuada, R^1, R^2 y R^3 representan, independientemente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxi, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo o dimetilaminosulfonilo.

Típicamente, R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, aril-alquilo (C_{1-6}) o alcoxi C_{1-6}.

Valores ilustrativos de R^1 incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6}.

En una realización, R^1 representa hidrógeno. En otra realización, R^1 representa halógeno, especialmente flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R^1 representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R^1 representa cloro. En una realización adicional, R^1 representa alquilo C_{1-6}, particularmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R^1 representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R^1 representa etilo. Todavía en una realización adicional, R^1 representa aril-alquilo (C_{1-6}), especialmente bencilo. En una realización adicional, R^1 representa alcoxi C_{1-6}, especialmente metoxi.

Típicamente, R^2representa hidrógeno o halógeno. En una realización, R^2 representa hidrógeno. En otra realización, R^2 representa halógeno, especialmente flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R^2 representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R^2 representa cloro.

Típicamente, R^3representa hidrógeno.

En una realización particular, R^2 y R^3 representan ambos hidrógeno.

En una realización, R^4 representa hidrógeno. En otra realización, R^4 representa alquilo C_{1-6}, especialmente metilo.

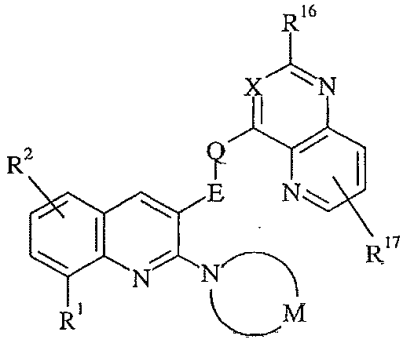
Valores adecuados del grupo R^4 incluyen hidrógeno y metilo.

Típicamente, R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

En una realización, R^5 representa hidrógeno. En otra realización, R^5 representa halógeno, particularmente flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R^5 representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R^5 representa cloro. En una realización adicional, R^5 representa alquilo C_{1-6}, especialmente metilo. En una realización adicional, R^5 representa alcoxi C_{1-6}, especialmente metoxi.

Valores adecuados del grupo R^5 incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y metoxi. De manera adecuada, R^5 representa hidrógeno o metilo. Típicamente, R^5 representa hidrógeno.

Una sub-clase de compuestos de acuerdo con la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIA) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



(IIA)

en donde E, Q, M, R^1 y R^2 se definen como antes;
X representa N o CH; y
R^{16} y R^{17} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino o dialquil(C_{1-6})amino.

En una realización, X es N. En otra realización, X es CH.

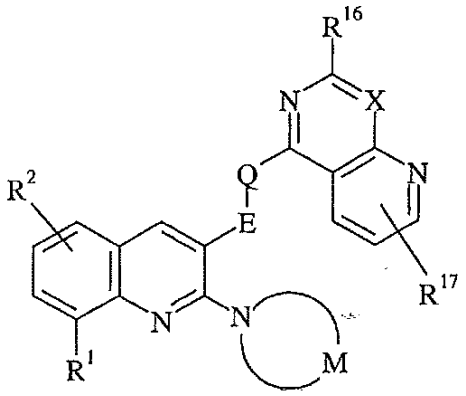
Valores típicos de R^{16} incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, amino, metilamino, etilamino, butilamino y *terc.*-dimetilamino.

Un valor particular de R^{16} es hidrógeno.

Valores típicos de R^{17} incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, amino, metilamino, etilamino, *terc.*-butilamino y dimetilamino.

Un valor particular de R^{17} es hidrógeno.

Otra sub-clase de compuestos de acuerdo con la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIB) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



(IIB)

en donde E, Q, M, R^1, R^2, X, R^{16} y R^{17} son como se define anteriormente.

Nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención según se describe antes, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en asociación con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables.

Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar una forma adecuada para administración por vía oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para la administración por vía oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de comprimidos, pastillas o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metil-celulosa); cargas (p. ej. lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno-fosfato de calcio); lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej. fécula de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (p. ej. laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden revestirse por métodos bien conocidos en la técnica. Preparaciones líquidas para administración por vía oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes saborizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para administración por vía oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración por vía bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formulados de manera convencional.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración por vía parenteral mediante inyección, p. ej. mediante inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, p. ej. en ampollas de vidrio o recipientes de múltiples dosis, p. ej. viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril apirógena, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación o mediante inyección intramuscular.

Para la administración por vía nasal o administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden suministrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol para

envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p. ej. diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuado.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para su administración.

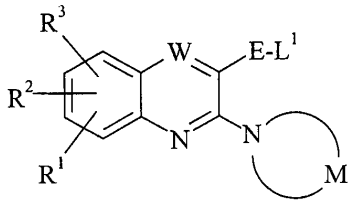
Para la administración por vía tópica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Soportes particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Soportes particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para la administración oftálmica los compuestos pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Para la administración por vía rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente en forma de supositorios. Éstos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura del recto y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y del estado del paciente a ser tratado. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden variar desde alrededor de 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p. ej. alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración por vía oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración por vía parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1000 mg, p. ej. de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg, para administración por vía nasal o administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos de fórmula (I) anterior, en donde Q representa oxígeno, azufre o N-R^4 se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



(III)

$H\text{-}Q^1\text{-}Z$

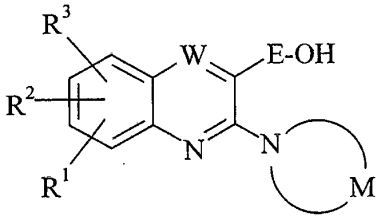
(IV)

en donde Q^1 representa oxígeno, azufre o N-R^4, L^1 representa un grupo lábil adecuado, y E, Z, M, W, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

El grupo lábil L^1 es típicamente un átomo de halógeno, p. ej. bromo o yodo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, p. ej. *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, p. ej. una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidróxido de sodio acuoso.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) anterior, en donde L^1 es bromo o yodo, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (V):



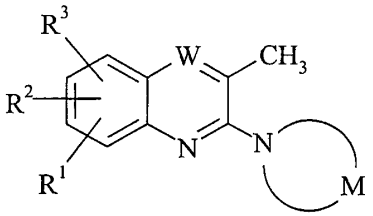
(V)

en donde E, M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente; mediante bromación o yodación.

La reacción de bromación se efectúa convenientemente agitando el compuesto (V) con un agente de bromación adecuado, p. ej., tribromuro de fósforo, en un disolvente adecuado, p. ej. un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano.

La reacción de yodación se efectúa convenientemente agitando el compuesto (V) con un agente de yodación apropiado, p. ej. yodo elemental, en un disolvente adecuado, p. ej. un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, típicamente en presencia de trifenilfosfina e imidazol.

Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (III) anterior, en donde E representa metileno y L^1 es bromo se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en donde M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente; mediante bromación.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente halogenado tal como tetracloruro de carbono, en presencia de un agente de bromación adecuado, p. ej. *N*-bromosuccinimida, típicamente en presencia de un catalizador tal como peróxido de benzoilo.

En otro proceso, los compuestos de fórmula (I), en donde Q representa oxígeno, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (VII):

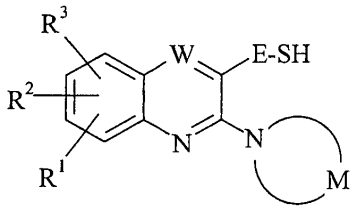
$$L^2\text{-}Z$$
(VII)

en donde Z es como se define anteriormente, y L^2 representa un grupo labil adecuado.

El grupo labil L^2 es típicamente un átomo de halógeno, p. ej. cloro.

La reacción se efectúa convenientemente agitando los compuestos (V) y (VII) a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej. *N,N*-dimetilformamida o 1,4-dioxano, típicamente en condiciones de carácter básico, p. ej. en presencia de una base inorgánica tal como hidruro de sodio.

En otro proceso, los compuestos de fórmula (I), en donde Q representa azufre, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (VIII):



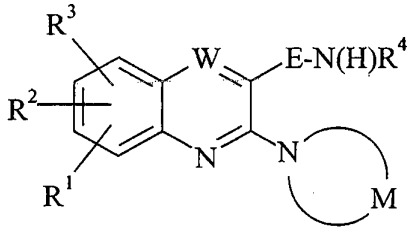
(VIII)

en donde E, M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente agitando los compuestos (VII) y (VIII) en un disolvente adecuado, p. ej. un alcanol inferior tal como metanol, típicamente en condiciones de carácter básico, p. ej. en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio.

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) pueden prepararse típicamente tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con ácido tiolacético; seguido de tratamiento del compuesto resultante con una base, p. ej., un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio.

En otro proceso, los compuestos de fórmula (I), en donde Q representa N-R^4 se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (IX):



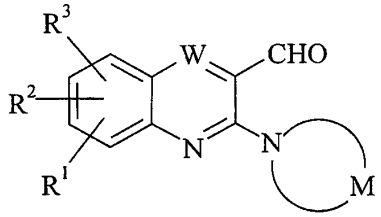
(IX)

en donde E, M, W, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej. tetrahidrofurano, *n*-butanol, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, p. ej. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Los compuestos intermedios de fórmula (IX), en donde R^4 representa hidrógeno, se pueden preparar tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con el potasio-ftalimida; seguido de tratamiento del compuesto resultante con hidrazina. Alternativamente, se pueden preparar mediante tratamiento de un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con azida de sodio; seguido de tratamiento del compuesto resultante con trifenilfosfina.

En un proceso adicional, los compuestos de fórmula (I), en donde E representa metileno y Q representa N-R^4, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en donde Q^1 representa N-R^4 con un compuesto de fórmula (X):



(X)

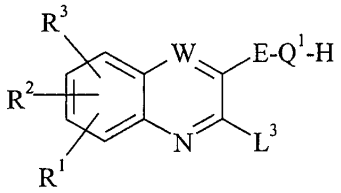
en donde M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente; en condiciones reductoras.

La reacción se efectúa convenientemente agitando los reaccionantes a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej. un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, en presencia de un agente reductor. Un agente reductor adecuado comprende una mezcla de dicloruro de di-*n*-butilestaño y fenilsilano.

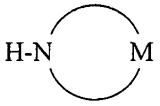
Los compuestos intermedios de fórmula (IX), en donde E representa metileno y R^4 representa alquilo C_{1-6}, p. ej. metilo, se pueden preparar tratando un compuesto adecuado de fórmula (X) anterior con una alquil C_{1-6}-amina, p. ej. metilamina, en presencia de titanio (IV)-*n*-propóxido y una base, p. ej. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropilamina; seguido de tratamiento del compuesto resultante con un agente reductor, p. ej. triacetoxiborohidruro de sodio.

Los compuestos intermedios de fórmula (V), en donde E representa metileno, pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (X) mediante tratamiento con un agente reductor, p. ej. borohidruro de sodio.

Los compuestos intermedios de fórmula (V), (VIII) y (IX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII):



(XI)



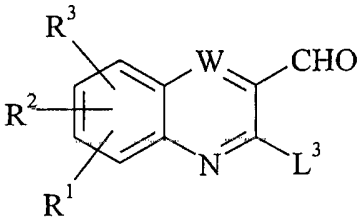
(XII)

en donde E, Q^1, M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, y L^3 representa un grupo labil adecuado.

El grupo labil L^3 es típicamente un átomo de halógeno, p. ej. cloro.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej. tetrahidrofurano, *n*-butanol, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o etilenglicol-dimetil- éter (DME). La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, p. ej. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Los compuestos intermedios de fórmula (XI), en donde E representa (metil)metileno y Q^1 representa NH, se pueden preparar por un proceso de tres etapas, que comprende: (i) tratar un compuesto adecuado de fórmula (XIII):



(XIII)

en la que W, R^1, R^2, R^3 y L^3 son como se definen anteriormente; con 2-metil-2-propanosulfinamida en presencia de isopropóxido de titanio (IV) (ii) reacción del compuesto resultante con un reactivo de Grignard, p. ej. bromuro de metilmagnesio; y (iii) tratamiento del compuesto resultante con un ácido mineral, p. ej. ácido clorhídrico.

De manera similar, los compuestos intermedios de fórmula (XI), en donde E representa metileno y Q^1 representa NH, se pueden preparar por un procedimiento de tres etapas que comprende: (i) tratar un compuesto adecuado de fórmula (XIII) anterior con 2-metil-2-propanosulfinamida en presencia de isopropóxido de titanio (IV); (ii) reacción del compuesto resultante con un reactivo reductor, p. ej. borohidruro de sodio; y (iii) tratamiento del compuesto resultante con un ácido mineral, p. ej. ácido clorhídrico.

En los casos en los que no están disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmulas (IV), (VI), (VII), (X), (XII) y (XIII) se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, o por métodos estándares bien conocidos en la técnica.

Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) inicialmente obtenido a partir de cualquiera de los procedimientos anteriores puede, cuando sea apropiado, elaborarse posteriormente para dar un compuesto de fórmula (I) adicional

mediante técnicas conocidas en la técnica. A modo de ilustración, un compuesto de fórmula (I), en donde el anillo monocíclico del cual M es el residuo, está sustituido con alcoxi C_{2-6}-carbonilo, p. ej., metoxicarbonilo, o alcoxi C_{2-6}-carbonil-alquilo(C_{1-6}), p. ej. etoxicarbonilmetilo, se puede convertir en el compuesto correspondiente, en donde el anillo monocíclico del cual M es el residuo, está sustituido respectivamente con carboxi o carboxi-alquilo (C_{1-6}), p. ej. carboximetilo, mediante tratamiento con una base, típicamente una base inorgánica, p. ej. un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio.

En los casos en los que se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procedimientos arriba descritos para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado puede ser separada de la misma en una fase apropiada mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina en unión con un sistema disolvente apropiado.

En los casos en los que los procedimientos arriba descritos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, en los casos en los que se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), éste puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros utilizando cualquier proceso convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, derivados diastereoisómeros, p. ej. sales, pueden producirse por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), p. ej. un racemato, y un compuesto quiral apropiado, p. ej. una base quiral. Los diastereómeros se pueden separar entonces por cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y el enantiómero deseado puede recuperarse, p. ej. mediante tratamiento con un ácido en el caso en el que el diastereoisómero es una sal. En otro procedimiento de resolución, un racemato de fórmula (I) se pueden separar utilizando HPLC quiral. Además de ello, si se desea, un enantiómero particular se puede obtener utilizando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos arriba descritos. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular, realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, p. ej., una hidrólisis del éster utilizando una esterasa, y después purificando solamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípoda éster que no ha reaccionado.
Cromatografía, recristalización y otros procesos de separación convencionales también pueden utilizarse con productos intermedios o productos finales en los casos en los que se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, comp. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores se pueden separar en cualquier fase conveniente subsiguiente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben potentemente la actividad de PI3Kα y/o PI3Kβ y/o PI3Kγ y/o PI3Kδ humana.

Ensayos de inhibición de la enzima

La medición de la capacidad de los compuestos de inhibir la actividad quinasa de lípidos de las cuatro isoformas de quinasa PI3 clase 1 (α, β, γ y δ) se realizó utilizando un ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo, homogéneo y disponible comercialmente según se describe por Gray *et al.*, *Anal. Biochem.*, 2003, **313**, 234-245, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se realizaron a ATP 2 μM y a una concentración de quinasa PI3 clase 1 purificada, que se sabe genera producto dentro del intervalo lineal del ensayo. Las diluciones de inhibidor en DMSO se añadieron al ensayo y se compararon con los ensayos efectuados en presencia de DMSO al 2% (v / v) solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor requerida para inhibir la actividad enzimática en un 50% se cita como la CI_{50}.

Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo anterior, se encontró que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos poseen valores de CI_{50} para la inhibición de la actividad de PI3Kα y/o PI3Kβ y/o PI3Kγ y/o PI3Kδ humana de 50 μM o mejor.

EJEMPLOS

Abreviaturas

DCM: diclorometano
DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina
MeOH: metanol
n-BuOH: n-butanol
THF: tetrahidrofurano
NMP: 1-metil-2-pirrolidinona
Me: metilo
DMF: *N,N*-dimetilformamida
r.t.: temperatura ambiente
SiO_2: sílice
br: ancho
Et_2O: éter dietílico
EtOAc: acetato de etilo
EtOH: etanol
Et_3N: trietilamina
TFA: ácido trifluoroacético
DME: etilenglicol-dimetil-éter
MeCN: acetonitrilo
DMSO: dimetilsulfóxido
RT: tiempo de retención
h: hora
M: masa
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
LCMS: cromatografía líquida-espectrometría de masas
ES +: Ionización por electropulverización positiva

Condiciones Analíticas

Todas las RMNs se obtuvieron a 400 MHz.

Los compuestos se nombraron con la ayuda del software Cambridgesoft Chemistry Cartridge (v. 9.0.0.182).

Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno utilizando disolventes secos y equipo de vidrio.

Condición Analítica	Método	Descripción			
10cm_ESCI AmmBicarb_ MeCN 10cm_ESCI_Bicarb_ MeCN 10cm_ESI_Bicarb 10cm_ESI_Bicarb_MeCN 10cm_APCI_Formic		**1**	Disolventes:	acetonitrilo (calidad UV lejano) Agua (alta pureza a través de la unidad PureLab Option) con hidrógeno-carbonato de amonio 10 mM	
			Columna:	Waters Xterra MS 5 μm C18, 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)	
			Caudal:	2 mL/min	
			Gradiente:	A: Agua/Bicarb B: MeCN	
			Tiempo	A%	B%
			0,00	95	5
			0,50	95	5
			4,00	5	95
			5,50	5	95
			5,60	95	5
			6,50	95	5
10cm_ESI_Formic 10cm_ESI_Formic MeCN		**2**	Disolventes:	acetonitrilo (calidad UV lejano) con ácido fórmico al 0,1% (v/v) Agua (alta pureza a través de la unidad Purelab Option) con ácido fórmico al 0,1%	
			Columna:	Phenomenex Luna 5 μm C18 (2), 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)	
			Caudal:	2 mL/min	
			Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico	
			Tiempo	A%	B%
			0,00	95	5
			3,50	5	95
			5,50	5	95
			5,60	95	5
			6,50	95	5

		Disolventes:	acetonitrilo (calidad UV lejano) con ácido fórmico al 0,1% (v/v) Agua (alta pureza a través de la unidad Purelab Ultra) con ácido fórmico al 0,1%	
		Columna:	Supelco, Ascentis® Express C18, 2,7 μm C18, 150 x 4,6 mm	
		Caudal:	1 mL/min	
15cm_Formic_Ascentis_ HPLC_CH3CN	**3**	Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	96	4
		3,00	96	4
		9,00	0	100
		13,6	0	100
		13,7	96	4
		15,0	96	4
10cm_Formic_Ascentis_ 7 min_CH3CN	**4**	Disolventes:	acetonitrilo (calidad LC-MS) con ácido fórmico al 0,1% (v/v) Agua (alta pureza a través de la unidad Purelab Option) con ácido fórmico al 0,1%	
		Columna:	Supelco, Ascentis® Express 2,7 μm, C18, 100 x 4,6 mm	
		Caudal:	1,7 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		0,50	95	5
		5,00	2	98
		6,40	2	98
		6,50	95	5
		7,50	95	5

COMPUESTO INTERMEDIO 1

(R,E)-N-[(2,8-dicloroquinolin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución de 2,8-dicloroquinolina-3-carboxaldehído (43,0 g, 0,19 mol) en THF anhidro (500 mL) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (114 mL, 0,38 mol) a r.t. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió (*R*)-2-metil-2-propanosulfmamida (23,0 g, 0,19 mol) y se continuó agitando durante 17 h a r.t. Se añadió agua (1 L) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se filtró y se lavó con DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío para dar el *compuesto del título* (61 g, 97%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H ($CDCl_3$) 9,11 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,93 (1H, dd, *J* 7.54, 1,31 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,22, 1,31 Hz), 7,55 (1H, t, *J* 7,88 Hz), 1,33 (9H, s).

COMPUESTO INTERMEDIO 2
(R)-N-[(S)-1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución del *Compuesto Intermedio 1* (61 g, 0,18 mol) en DCM (1,5 L) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (123,5 mL, 0,37 mol; 3M en Et_2O) a lo largo de 50 minutos a -70 ºC bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó llegar a r.t. con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal y se añadió lentamente NH_4Cl acuoso saturado (500 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en vacío. El residuo se trituró con Et_2O y el sólido se filtró, se lavó con Et_2O y se secó bajo presión reducida para dar el *compuesto del título* (32 g, 50%) en forma de un sólido de color rosa pálido. δ_H ($CDCl_3$) 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, dd, *J* 7.52, 1,32 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,19, 1,32 Hz), 7,49 (1H, t, *J* 7,86 Hz), 5,16-5,07 (1H, m), 3,47 (1H, d, *J* 4,63 Hz), 1,71 (3H, d, *J* 6.75 Hz), 1,25 (9H, s).

COMPUESTO INTERMEDIO 3

(*S*)-1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etanamina

A una disolución del *Compuesto Intermedio 2* (37,7 g, 0,11 mol) en MeOH (370 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (58 mL) a r.t. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró en vacío. El residuo se repartió entre HCl 5M (300 mL) y DCM (300 mL). La capa orgánica se extrajo con HCl acuoso 5M (100 mL) y las capas acuosas reunidas se basificaron con NaOH acuoso y se extrajeron con DCM (3 x 500 mL) y cloroformo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en vacío para proporcionar el *compuesto del título* (23,7 g, 90%) en forma de un aceite de color ámbar. δ_H ($CDCl_3$) 8,40 (1H, s), 7,80 (1H, dd, *J* 7,51, 1,33 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* 8,19, 1,33 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 7,86 Hz), 4,67 (1H, q, *J* 6,52 Hz), 1,50 (3H, d, *J* 6,53 Hz).

COMPUESTO INTERMEDIO 4

1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etilcarbamato de (*S*)-terc.-butilo

A una disolución agitada del *Compuesto Intermedio 3* (23,7 g, 98 mmol) y DIPEA (51 mL, 0,3 mol) en DCM (1 L) se añadió dicarbonato de di-*terc*.-butilo (25,7 g, 118 mmol). La mezcla de reacción se dejó en reposo a r.t. durante la noche y se concentró en vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo 40-60, se filtró, se lavó con éter de petróleo 40-60 y se secó bajo presión reducida para dar el *compuesto del título* (28,4 g, 85%) en forma de un sólido incoloro. δ_H ($CDCl_3$) 8,13 (1H, s), 7,80 (1H, dd, *J* 7,51, 1,32 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* 8,18, 1,31 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 7,85 Hz), 5,23-5,16 (1H, m), 5,10 (1H, br s), 1,55 (3H, br d, *J* 7.18 Hz), 1,42 (9H, br s).

COMPUESTO INTERMEDIO 5

1-[8-cloro-2-(3-oxopiperazin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-terc.-butilo

Una mezcla del *Compuesto Intermedio 4* (0,53 g, 1,56 mmol), 2-oxopiperazina (0,78 g, 7,78 mmol) y DIPEA (1,35 mL, 7,78 mmol) en NMP (10 mL) se calentó a 140 ºC durante 16 h. Después de enfriar, se añadió Et_2O (250 mL) y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% en isohexano, para proporcionar el *compuesto del título* (0,34 g, 53%) en forma de un sólido amarillo pálido.
δ_H ($CDCl_3$) 8,03 (1H, s), 7,72 (1H, dd, *J* 7,5, 1,3 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* 8,0, 1,3 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 6,32 (1H, br s), 5,15-4,93 (2H, m), 4,36 (1H, d, *J* 17,7 Hz), 4,13-3,84 (2H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,45 (2H, m), 1,48-1,42 (12H, m).

COMPUESTO INTERMEDIO 6

(*S*)-4 [3-(1-aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]piperazin-2-ona

TFA (1 mL) se añadió a una disolución agitada del *Compuesto Intermedio 5* (0,34 g, 0,83 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se dejó en reposo a r.t. durante 16 h antes de ser concentrada en vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con disolución de NaOH 0,1 M. Se añadió disolución de NaOH acuosa al 15% a la capa acuosa que se extrajo con EtOAc (20 mL) y DCM (2 x 20 mL). Los compuestos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en vacío para proporcionar el *compuesto del título* (0,24 g, 95%) en forma de un sólido naranja-amarillo pálido. δ_H ($CDCl_3$) 8,41 (1H, s), 7,73-7,66 (2H, m), 7,38-7,27 (1H, m), 4,81 (1H, m), 4,02 (1H, d, *J* 17,5 Hz), 3,88 (1H, d, *J* 17,5 Hz), 3.59-3,38 (4H, m), 2,93 (3H, br s), 1,69 (3H, d, *J* 6,7 Hz).

COMPUESTO INTERMEDIO 7

(*E*)-*N*-[(2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)metilideno]-(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 1*, 2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolina-3-carbaldehído (6,6 g, 29,5 mmol), isopropóxido de titanio (IV) (17.0 g, 60 mmol), (*R*)-2-metil-2-propanosulfmamida (3,6 g, 29,5 mmol) y THF (200 mL) dieron el *compuesto del título* (8,3 g, 86%) en forma de un sólido amarillo. δ_H ($CDCl_3$) 9,12 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,71 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,40 (1H, t, *J* 8,2 Hz), 2,69 (3H, s), 1,32 (9H, s).

COMPUESTO INTERMEDIO 8

N-[(*S*)-1-(2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etil]-(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 2*, el *Compuesto Intermedio 7* (8,3 g, 25,4 mmol), bromuro de metilmagnesio (16,0 mL, 48 mmol; 3,0 M en Et_2O), y DCM (100 mL) dieron el *compuesto del título* (4,2 g, 48%) en forma de un sólido amarillo. δ_H ($CDCl_3$) 8,17 (1H, s), 7,63 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7.32 (1H, t, *J* 8,8 Hz), 5,16 (1H, q, *J* 6,8 Hz), 3,45 (1H, d, *J* 6,8 Hz), 2,66 (3H, s) 1,70 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,26 (9H, s).

COMPUESTO INTERMEDIO 9

1-(2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc.*-butilo

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 3* seguido del *Compuesto Intermedio 4*, el *Compuesto Intermedio 8* (4,2 g, 12,2 mmol), HCl conc. (1 mL), dicarbonato de di-*terc.*-butilo (2,7 g, 12,2 mmol) y DIPEA (1,6 g, 12,2 mmol) dieron el *compuesto del título* (4,38 g, 90%) en forma de un sólido amarillo. δ_H ($CDCl_3$) 8,07 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,30 (1H, t, *J* 8,8 Hz), 5,17 (1H, m), 5,07 (1H, br s), 2,65 (3H, s) 1,54 (3H, d, *J* 6,4 Hz), 1,42 (9H, s).

COMPUESTO INTERMEDIO 10

1-[7-fluoro-8-metil-2-(3-oxopiperazin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-*terc.*-butilo

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 5*, el *Compuesto Intermedio 9* (280 mg, 0,83 mmol), 2-oxopiperazina (86 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (0,5 mL, 3,8 mmol) en *n*-butanol (2,0 mL) dieron el *compuesto del título* (270 mg, 81%) en forma de un aceite de color púrpura. δ_H ($CDCl_3$) 7,99 (1H, s), 7,54 (1H, dd, *J* 8,9, 6,0 Hz), 7,17 (1H, t, *J* 9,0 Hz), 6,73 (1H, br s), 5,10 (2H, br s) , 4,28 (1H, d, *J* 17,5 Hz), 3,95 (1H, d, *J* 17,5 Hz), 3,89-3,77 (1H, m), 3,70-3,51 (1H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 2,58 (3H, d, *J* 2.4 Hz), 1,50-1,30 (12H, m).

COMPUESTO INTERMEDIO 11

(*S*)-4-[3-(1-aminoetil-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il]piperazin-2-ona

TFA (10 mL) se añadió a una disolución agitada del *Compuesto Intermedio 10* (1,5 g, 3,73 mmol) en DCM (30 mL) y la mezcla se dejó en reposo a r.t. durante 16 h. Se añadió hielo a esta mezcla, seguido de una disolución de NaOH 2M (pH alcalino). La capa acuosa se separó y se lavó con DCM. Los compuestos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,1 g, 97%) en forma de un aceite claro. δ_H ($CDCl_3$) 8,16 (1H, s), 7,59-7,51 (1H, m), 7,17 (1H, t, *J* 9,0 Hz), 6.45 (1H, br s), 4.50 (1H, q , *J* 6,5 Hz), 4,10 (2H, s), 3,69-3,60 (1H, m), 3,61-3,49 (3H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 1,50 (3H, d, *J* 6,5 Hz).

COMPUESTO INTERMEDIO 12

1-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)]etilcarbamato de (*S*)-*terc.*-butilo

El *Compuesto Intermedio 9* (3,0 g, 0,89 mmol) en NMP (15 mL) se trató con 1-acetil-piperazina (2,8 g, 22 mmol) y DIPEA (5,7 g, 44 mmol) y se calentó en un tubo sellado a 140 ºC durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se diluyó con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (cartucho de separación de fases) y se evaporó en vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de sílice de resolución instantánea, eluyendo con EtOAc al 50-60% en isohexano, para dar el *compuesto del título* (3,4 g 89%) en forma de un sólido de color crema. δ_H ($CDCl_3$) 7,95 (1H, s), 7,53 (1H, dd, *J* 8,9, 6,0 Hz), 7,16 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 5,08-5,02 (1H, m), 3,95-3,90 (1H, m), 3,78-3,73 (2H, m), 3,64 (1H, m), 3,61-3,40 (2H, m), 3,19-3,15 (2H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 2,17 (3H, s), 1,58 (3H, d, *J* 6,5 Hz), 1,48-1,42 (9H, m).

COMPUESTO INTERMEDIO 13

(*S*)-1-{4-[3-(1-aminoetil)-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il}etanona

El *Compuesto Intermedio 12* (3,4 g, 7,9 mmol) en DCM (20 mL) se trató con TFA (10 mL) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó en vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con disolución de NH_3/MeOH 7M. Después de la evaporación en vacío, se obtuvo el *compuesto del título* (2,6 g, 100%) en forma de una espuma blanca. δ_H ($CDCl_3$) 8,12 (1H, s), 7,54 (1H, dd, *J* 8,9, 6,1 Hz), 7,16 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 4,53 (1H, q, *J* 6,5 Hz), 3,82 (2H, t, *J* 5,0 Hz), 3,72-3,64 (2H, m), 3,41-3,20 (4H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 2,17 (3H, s), 2,07 (2H, br s), 1,51 (3H, d, *J* 6,5 Hz).

COMPUESTO INTERMEDIO 14

1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etilcarbamato de (*S*)-*terc.*-butilo

El *Compuesto Intermedio 9* (500 mg, 1,5 mrnol) en NMP (6 mL) se trató con 1-(piridin-2-il)piperazina (482 mg, 3 mmol) y DIPEA (1,3 mL, 7,5 mmol) y se calentó en un tubo sellado a 140 ºC durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se diluyó con EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (cartucho de separación de fases) y se evaporó en vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10-20% en isohexano, para dar el *compuesto del título* (530 mg, 76%) en forma de un sólido. δ_H

($CDCl_3$) 8,23 (1H, dd, *J* 4,9, 1,9 Hz), 7,94 (1H, s), 7,54-7,48 (2H, m), 7,15 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 6,73 (1H, d , *J* 8,6 Hz), 6,65 (1H, t, *J* 5,9 Hz), 5,23-5,20 (1H, m) 5,10-4,91 (1H, m), 3,86-3,84 (2H, m), 3,76-3,63 (4H, m), 3,35-3,27 (2H, m), 2,60 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 1,48-1,41 (12H, m).

COMPUESTO INTERMEDIO 15

1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etilcarbamato de (*S*)-*terc.*-butilo

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 14*, el *Compuesto Intermedio 9* (500 mg, 1,5 mmol), 2-(piperazin-1-il)pirazina (485 mg, 3,0 mmol) y DIPEA (1,3 mL, 7,5 mmol) en NMP (6 mL) dieron el *compuesto del título* (470 mg, 68%) en forma de un sólido. δ_H ($CDCl_3$) 8,22 (1H, s), 8,10 (1H, t, *J* 1,9 Hz), 7,96 (1H, s), 7,88 (1H, d, *J* 2,6 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* 8,9, 6,0 Hz), 7,16 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 5,18 (1H, br s), 4.99 (1H, br s), 3,93-3,83 (2H, m), 3,81-3,73 (2H, m), 3,72 -3,64 (2H, m), 3,34-3,27 (2H, m), 2,60 (3H, d, *J* 2,4Hz), 1,49-1,42 (12H, m).

COMPUESTO INTERMEDIO 16

1-[7-fluoro-8-metil-2-(4-propionilpiperazin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-*terc.*-butilo

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 14*, el *Compuesto Intermedio 9* (500 mg, 1,5 mmol), 1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (420 mg, 3,0 mmol) y DIPEA (1,3 mL, 7,5 mmol) en NMP (6 mL) dieron el *compuesto del título* (470 mg, 71%) en forma de un sólido. δ_H ($CDCl_3$) 7,94 (1H, s), 7,52 (1H, dd, *J* 8,8, 6,1 Hz), 7,16 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 5,14 (1H, br s), 4.96 (1H, br s) , 3,95-3,73 (2H, m), 3,71-3,58 (1H, m), 3,62-3,48 (3H, m), 3.22-3,08 (2H, s), 2,59 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 2,42 (2H, q, *J* 7,4 Hz), 1,48-1,42 (12H, m), 1,28-1,14 (3H, m).

COMPUESTO INTERMEDIO 17

(*S*)-1-{4-[3-(1-aminoetil)-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il}propan-1-ona

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 13*, el *Compuesto Intermedio 16* (470 mg, 1,1 mmol) y TFA (3 mL) en DCM (6 mL) proporcionó el compuesto del título (364 mg, 99%) en forma de una espuma blanca, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna. δ_H ($CDCl_3$) 8,11 (1H, s), 7,54 (1H, dd, *J* 8,9, 6,1 Hz), 7,15 (1H, t, *J* 9,0 Hz), 4,51 (1H, q, *J* 6,5 Hz), 3,84 (2H, t, *J* 5,1 Hz), 3,69 (2H, t, *J* 5,2 Hz), 3,43-3,21 (4H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 2,43 (2H, q, *J* 7,5 Hz), 1,63 (2H, br s + H_2O), 1,50 (3H, d, *J* 6,5 Hz), 1,20 (3H, t, *J* 7,5 Hz).

COMPUESTO INTERMEDIO 18

1-[7-fluoro-8-metil-2-(4-pivaloilpiperazin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-*terc.*-butilo

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 14*, el *Compuesto Intermedio 9* (500 mg, 1,5 mmol), 2,2-dimetil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (500 mg, 3 mmol) y DIPEA (1,3 mL, 7,5 mmol) en NMP (6 mL) dieron el compuesto del título (460 mg, 65%) en forma de un sólido. δ_H ($CDCl_3$) 7,94 (1H, s), 7,52 (1H, dd, *J* 8,8, 6,1 Hz), 7,16 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 5,14 (1H, s), 4,96 (1H, s), 3,93 (2H, d, *J* 11,7 Hz), 3,82 (2H, t, *J* 8,7 Hz), 3,52 (2H, t, *J* 8,9 Hz), 3,15 (2H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,4 Hz) , 1,48-1,41 (12H, m), 1,34 (9H, s).

COMPUESTO INTERMEDIO 19

(*S*)-1-{4-[3-(1-aminoetil)-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il}-2,2-dimetilpropan-1-ona

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 13*, el *Compuesto Intermedio 18* (460 mg, 0,97 mmol) y TFA (3 mL) en DCM (6 mL) proporcionaron el *compuesto del título* (358 mg, 99%) en forma de una espuma blanca, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna. δ_H ($CDCl_3$) 8,11 (1H, s), 7,54 (1H, dd, *J* 8,8, 6,1 Hz), 7,15 (1H, t, *J* 9,0 Hz), 4,51 (1H, q, *J* 6,5 Hz), 3,89-3,83 (4H, m), 3,39-3,26 (4H, m), 2,60 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 1,62 (2H, br s + H_2O), 1,50 (3H, d, *J* 6,5 Hz), 1,34 (9H , s).

COMPUESTO INTERMEDIO 20

4-{3-[1-(*terc.*-butoxicarbonilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazina-1-carboxilato de (*S*)-metilo

Una disolución del *Compuesto Intermedio 9* (501 mg, 1,49 mmol), piperazina-1-carboxilato de metilo (981 mg, 6,80 mmol) y DIPEA (1,29 mL, 7,39 mmol) en NMP (3 mL) se calentó a 130 ºC bajo irradiación de microondas durante 4,5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se disolvió en una mezcla 1: 1 de EtOAc y Et_2O (250 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró en vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en DCM, dio el *compuesto del título* (400 mg,

60%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_H ($CDCl_3$) 7,94 (1H, s), 7,52 (1H, dd, *J* 8,8, 6,1 Hz), 7,15 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 5,12 (1H, br s), 4,95 (1H, br s), 3,82-3,68 (5H, m), 3,65 (2H, m), 3,49 (2H, m), 3,14 (2H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,40 Hz), 1.47-1,41 (12H, m). LCMS (ES+) 447 $(M+H)^+$.

COMPUESTO INTERMEDIO 21

1-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-cloroquinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-*terc.*-butilo

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 5*, el *Compuesto Intermedio 4* (300 mg, 0,88 mmol), 1-acetilpiperazina (564 mg, 4,40 mmol), NMP (3 mL) y DIPEA (1,53 mL, 8,80 mmol) dieron el *compuesto del título* (0,25 mg, 65%) en forma de un vidrio claro. δ_H ($CDCl_3$) 8,01 (1H, s), 7,71 (1H, dd, *J* 7,5, 1,4 Hz), 7,62 (1H, dd, *J* 8,0, 1,4 Hz), 7,31 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 5,08 (1H, m), 3,94-3,71 (3H, m), 3,67-3,52 (3H, m), 3,39-3,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,76 (1H, d, *J* 2,5 Hz), 1,48-1,43 (12H, m).

COMPUESTO INTERMEDIO 22

(*S*)-4-[3-(1-aminoetil)-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il]piperazina-1-carboxamida

Una disolución del *Compuesto Intermedio 9* (2 g, 5,9 mmol), piperazina (2,6 g, 30,2 mmol) y DIPEA (5,1 mL, 29,4 mmol) en NMP (12 mL) se calentó a 140 ºC durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó utilizando un cartucho de separación de fases y se concentró en vacío para dar una espuma blanca (2,29 g, 100%). LCMS (ES+) 389 $(M+H)^+$. A una disolución de esta espuma (400 mg, 1,03 mmol) y Et_3N (0,43 mL, 3,09 mmol) en DCM (5 mL) se añadió isocianato de trimetilsililo (154 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 17 h y el exceso de disolvente se separó en vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, disolución de DCM/MeOH/NH_3 95:4:1 en MeOH) dio un vidrio incoloro (419 mg, 94%). LCMS (ES+) 432 $(M+H)^+$. A este vidrio (402 mg, 0,932 mmol) disuelto en DCM (24 mL) se añadió TFA (4,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1,5 h. El exceso de disolvente se separó en vacío. El aceite obtenido se basificó con disolución de NaOH 0,2 M (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron en vacío para dar el *compuesto del título* (349 mg, 100%) en forma de una espuma blanca. δ_H (DMSO-d_6) 8,39 (1H, s), 7,75 (1H, dd, *J* 8,92, 6,37 Hz), 7,31 (1H, t, *J* 9,14 Hz), 6,08 (2H, s), 4,39-4,34 (1H, m), 3,46-3,59 (5H, m), 3,35 (2H, m, enmascarado por el pico de agua), 3,12-3,19 (3H, m), 2,55 (3H, d, *J* 2,40 Hz), 1,39 (3H, d, *J* 6,42 Hz).

EJEMPLO 1

(*S*)-4-{8-cloro-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il]piperazin-2-ona

Una disolución/suspensión del *Compuesto Intermedio 6* (100 mg, 0,33 mmol), 4-cloro-pirido[3,2-*d*] pirimidina (18 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,17 mL, 0,98 mmol) en NMP (2 mL) se calentó a 140 ºC durante la noche. El disolvente se separó en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (48 mg, 33%) en forma de un sólido pardo claro. δ_H ($CDCl_3$) 8,77 (1H, dd, *J* 4,3, 1,6 Hz), 8,57 (1H, s), 8.15-8.12 (2H, m), 7,74-7,70 (2H, m), 7.60-7,57 (2H, m), 7,30 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 6,00 (1H, s), 5,80-5,72 (1H, m), 4,49-4,45 (1H, m), 4.20-4.12 (2H, m), 3,90-3,82 (1H, m), 3,57-3,48 (2H, m), 1,69 (3 H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 434 $(M+H)^+$, RT 2,25 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 2

(*S*)-2-(4 {8-cloro-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-etil]quinolin2-il}piperazin-1-il)etanol

El *Compuesto Intermedio 4* (0,7 g, 2,05 mmol), 2-(piperazin-1-il)etanol (1 mL, 8,15 mrnol), *n*-butanol (6 mL) y DIPEA (1 mL, 5,74 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 120-130 ºC durante 7 días. El progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. Tras completarse, la mezcla se evaporó a sequedad sobre sílice y se purificó por cromatografía de resolución instantánea. El producto resultante se trató a r.t. con MeOH (5 mL) y HCl 2M en dietil-éter (5 mL). Cuando el análisis LCMS de la mezcla de reacción indicó una conversión completa del material de partida, la mezcla se evaporó a sequedad. El compuesto intermedio de amina resultante (sal de HCl, 50 mg) se combinó con 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg) en n-butanol (5 mL) y DIPEA (1 mL). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado bajo irradiación de microondas a 140 ºC durante 1 h. Cuando el análisis LCMS de la mezcla de reacción indicó la compleción, la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (47 mg) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d_6) 8,93-8,88 (2H, m), 8,52 (2H, d, *J* 4,7 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* 8,5, 1,6 Hz), 7,91 (1H, m), 7,80 (2H, t, *J* 7,2 Hz), 7,39 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 5,91-5,83 (1H, m), 4,45 (1H, t, *J* 5,35 Hz), 3,70 (3H, m), 3,59 (2H, q, *J* 5,6 Hz), 3,21 (3H, m), 2,78-2,72 (2H, m), 2,70-2,61 (3H, m), 1,66 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 464 $(M+H)^+$, RT 7,09 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 3

(*S*)-4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona

Una disolución/suspensión del *Compuesto Intermedio 11* (110 mg, 0,36 mmol), 4-cloro-pirido[2,3-*d*]pirimidina (83 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (0,19 mL, 1,08 mmol) en *n*-butanol (2,9 mL) se calentó a 140 ºC durante la noche. El disolvente se separó en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (80 mg, 52%) en forma de un sólido. δ_H ($CDCl_3$) 9,03 (1H, dd, *J* 4,4, 1,8 Hz), 8,71 (1H, s), 8,44 (1H, dd, *J* 8,22, 1,86 Hz), 8,07 (1H, s), 7,46-7,37 (2H, m), 7,12 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 6,39 (1H, br s), 5.82 (1H, q, *J* 6,7 Hz), 4,33 (1H, d, *J* 17,4 Hz), 4,05-3,94 (2H, m), 3,65 (1H, m), 3,60-3,51 (1H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 2,62-2,56 (3H, m), 1,66 (3H, d, *J* 6,69 Hz), NH falta. LCMS (ES+) 432 $(M+H)^+$, RT 7,46 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 4

(*S*)-4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il]piperazin-2-ona

Siguiendo el proceso descrito para el *Ejemplo 3*, el *Compuesto Intermedio 11* (110 mg, 0,36 mmol), 4-cloropirido [3,2-*d*]pirimidina (83 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (0,19 mL, 1,08 mmol) en *n*-butanol (2,9 mL) dieron el *compuesto del título* (72 mg, 46%) en forma de un sólido. δ_H ($CDCl_3$) 8.76 (1H, dd, *J* 4,3, 1,6 Hz), 8,57 (1H, s), 8,14 (1H, dd, *J* 8,5, 1,6 Hz), 8,11 (1H, s), 7,71 (1H, dd , *J* 8,5, 4,3 Hz), 7,63 (1H, d, *J* 7,4 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* 8,9, 6,0 Hz), 7,16 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 6,41 (1H, br s), 5,82-5,73 (1H, m), 4,38 (1H, d, *J* 17,4 Hz), 4,09-3,98 (2H, m), 3,74-3,67 (1H, m), 3,59-3,41 (2H, m), 2,60 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 1,69 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 432 $(M+H)^+$, RT 7,71 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 5

(*S*)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

El *Compuesto Intermedio 13* (0,07 g, 0,21 mmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (42 mg, 0.25 mmol) y DIPEA (0,141 g, 1,1 mmol) in NMP (1,5 mL) se calentaron bajo condiciones de microondas a 150 ºC durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título* (34 mg, 35%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d_6) 8,93-8,88 (2H, m), 8,54 (2H, d, *J* 12,0 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* 8,4, 1,6 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,5, 4,3 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,9, 6,3 Hz), 7,33 (1H, t, *J* 9,2 Hz), 5,90 (1H, t, *J* 7,2 Hz), 3,78 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 3,71-3,56 (4H, m), 3,24-3,05 (2H, m), 2,57 (3H, d, *J* 2,3 Hz), 2,11 (3H, s), 1,66 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 460 $(M+H)^+$, RT 2,6 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 6

(*S*)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(1,5-naftiridin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

Siguiendo el proceso descrito para el *Ejemplo 5*, el *Compuesto Intermedio 13* (70 mg, 0,21 mmol), 4-cloro-1,5-naftiridina (42 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 1,1 mmol) en NMP (1,2 mL) proporcionaron el *compuesto del título* (7 mg, 7%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d_6) 8,83 (1H, d, *J* 4,1 Hz), 8,62 (1H, s), 8,43 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,24 (1H, s), 8,19 (1H, d , *J* 8,5 Hz), 7,73 (2H, dd, *J* 8,3, 4,7 Hz), 7,31 (1H, t, *J* 9,1 Hz), 6,77 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 5,11 (1H, m), 3,89-3,71 (4H, m), 3,43-3,19 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,86 (3H, d, *J* 6,6 Hz). LCMS (ES+) 459 $(M+H)^+$, RT 2,4 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 7

(*S*)-*N*-(1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 13*, el *Compuesto Intermedio 14* (530 mg, 1,1 mmol) y TFA (3 mL) en DCM (6 mL) proporcionaron (*S*)-1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etanamina en forma de una espuma blanca, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna. Siguiendo el proceso descrito para el *Ejemplo 5*, (*S*)-1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}-etanamina (60 mg, 0,16 mmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (33 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,8 mmol) en NMP (1,2 mL) proporcionaron el compuesto del título (46 mg, 58%) en forma de un sólido beige. δ_H (DMSO-d_6) 8,94-8,89 (2H, m), 8,56 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,20-8,16 (2H, m), 7,91 (1H, dd, *J* 8,5, 4,3 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,9, 6,3 Hz), 7,65-7,55 (1H, m), 7,32 (1H, t, *J* 9,1 Hz), 6,96 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 6,71 (1H, dd, *J* 7,1, 4,9 Hz), 5,95 (1H, m), 3,87-3,69 (6H, m), 3,33-3,23 (2H, m), 2,58 (3H, s), 1,68 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES +) 495 $(M+H)^+$, RT 3,09 minutos (*Método 4*).

EJEMPLO 8

(*S*)-*N*-(1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Siguiendo el proceso descrito para el *Compuesto Intermedio 13*, el *Compuesto Intermedio 15* (470 mg, 1,1 mmol) y TFA (3 mL) en DCM (6 mL) proporcionaron (*S*)-1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(pirazin-2-il) piperazin-1-il]quinolin-3-il}etanamina en forma de una espuma blanca, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna. Siguiendo el proceso descrito para el *Ejemplo 5*, (*S*)-1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}-etanamina (60 mg, 0,16 mmol), 4-cloropirido[3,2-d]pirimidina (33 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,8 mmol) en NMP (1,2 mL) proporcionaron el *compuesto del título* (37 mg, 46%) en forma de un sólido pardo. δ_H (DMSO-d_6) 8,95-8,89 (2H, m), 8,55 (2H, d, *J* 14,1 Hz), 8,45 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 8.19-8,14 (2H, m), 7,93-7,88 (2H, m), 7,74 (1H, dd, *J* 8,9, 6,3 Hz), 7,33 (1H, t, *J* 9,1 Hz), 5,98-5,90 (1H, m), 3,96-3,87 (2H, m), 3,87-3,75 (4H, m), 3,33-3,25 (2H, m), 2,58 (3H, d, *J* 2,3 Hz), 1,68 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 496 $(M+H)^+$, RT 4,07 minutos (*Método 4*).

EJEMPLO 9

(*S*)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)propan-1-ona

Siguiendo el proceso descrito para el *Ejemplo 5*, el *Compuesto Intermedio 17* (60 mg, 0,16 mmol), 4-cloropirido [3,2-*d*]pirimidina (33 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,8 mmol) en NMP (1,2 mL) proporcionaron el *compuesto del título* (56 mg, 74%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d_6) 8,64 (1H, s), 8,42 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 8.13 (1H, t, *J* 2,2 Hz), 7,74 (1H , dd, *J* 8,9, 6,2 Hz), 7,33 (1H, t, *J* 9,1 Hz), 6,44 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 6,28 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 5,22-5,15 (1H, m), 3,87-3,71 (4H, m), 3,25-3,17 (2H, m), 2,56 (3H, d, *J* 2,3 Hz), 2,45 (2H, q, *J* 7,4 Hz), 1,89 (3H, d, *J* 6,7 Hz), 1,08 (3H, t, *J* 7,4 Hz).LCMS (ES+) 474 $(M+H)^+$, RT 3,64 minutos (*Método 4*).

EJEMPLO 10

(*S*)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

Siguiendo el proceso descrito para el *Ejemplo 5*, el *Compuesto Intermedio 19* (60 mg, 0,16 mmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (33 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,8 mmol) en NMP (1,2 mL) proporcionaron el *compuesto del título* (43 mg, 54%) en forma de un sólido pardo. δ_H (DMSO-d_6) 8,90 (2H, dd, *J* 5,7, 1,4 Hz), 8,54 (2H, d, *J* 14,7 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* 8,4, 1,6 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,5, 4,3 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,9, 6,3 Hz), 7,33 (1H, t, *J* 9,1 Hz), 5,98- 5,88 (1H, m), 3,92-3,75 (4H, m), 3,67-3,59 (2H, m), 3,16 (2H, t, *J* 8,5 Hz), 2,57 (3H, d, *J* 2,3 Hz), 1,67 (3H, d, *J* 6,7 Hz), 1,29 (9H, s). LCMS (ES+) 502 $(M+H)^+$, RT 3,04 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 11

4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazina-1-carboxilato de (*S*)-metilo

El *Compuesto Intermedio 20* (400 mg, 0,89 mmol) se disolvió en DCM (23 mL) y se añadió TFA (4,1 mL). La mezcla se agitó a r.t. durante 1,5 h y TFA y DCM en exceso se separaron en vacío. El residuo amarillo obtenido se basificó utilizando NaOH acuoso 0,2 M (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM/MeOH/NH_3 (95:4:1), dio una goma incolora (278 mg, 90%). δ_H ($CDCl_3$) 7,94 (1H, s), 7,52 (1H, dd, *J* 8,8, 6,1 Hz), 7,15 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 5,11 (1H, br s), 4,98 (1H, br s), 3,80-3,76 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,70-3,59 (2H, m), 3,56-3,42 (2H, m), 3,21-3,07 (2H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,40 Hz), 1,54 (3H, s). LCMS (ES+) 347 $(M+H)^+$. Una disolución de esta goma (55,6 mg, 0,161 mmol), 4-cloropirido[2,3-*d*]pirimidina (40 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,084 mL, 0,48 mmol) en *n*-butanol (1 mL) se calentó a 130 ºC bajo irradiación de microondas durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título* (41 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 9,05 (1H, dd, *J* 4,4, 1,8 Hz), 9,01 (1H, dd, *J* 8,3, 1,9 Hz), 8,88 (1H, d, *J* 6,9 Hz), 8,64 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,78 (1H, dd, *J* 8,9, 6,3 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* 8,2, 4,4 Hz), 7,33 (1H, t, *J* 9,1 Hz), 5,88-5,78 (1H, m), 3,79-3,57 (6H, m), 3,61-3,51 (3H, m), 3.21-3,09 (2H, m), 2,57 (3H, d, *J* 2,3 Hz), 1,62 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 478 $(M+H)^+$, RT 7,2 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 12

N-[(*R*)-1-{8-cloro-3-[(*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}pirrolidin-3-il]-2-hidroxiacetamida

3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-(+)-*terc.*-butilo (400 mg, 2,15 mmol), DCM (30 mL), DIPEA (2 mL) y cloruro de acetoxiacetilo (0,25 mL, 2,3 mmol) se reunieron a r.t. y se agitó durante 6 días. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó en vacío para dar un aceite de color tostado (747 mg). El producto bruto se reunió con MeOH (10 mL) y HCl 2M en dietil-éter (4 mL) y se agitó a r.t. durante 19 h. La mezcla de reacción se evaporó luego en vacío para dar una goma de color pardo (528 mg). El residuo resultante,el *Compuesto Intermedio 4* (400 mg, 1,17 mmol), *n*-butanol (14 mL) y DIPEA (2 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 13 días. La mezcla de reacción se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución

instantánea para dar una espuma blanquecina (325 mg). El producto se reunió con MeOH (10 mL) y HCl 2M en dietil-éter (6 mL) y se agitó a r.t. durante 19 h. La mezcla se evaporó para dar un sólido amarillo (326 mg). El compuesto intermedio de amina (sal de HCl, 50 mg) resultante se reunió con 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg) en *n*-butanol (5 mL) y DIPEA (1 mL) y se calentó en un tubo sellado a 160 ºC bajo irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (27 mg) en forma de un sólido amarillo. δ_H (DMSO-d_6) 8,96-8,88 (2H, m), 8,54 (2H, d, *J* 3,8 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* 8,5, 1,6 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,5, 4,3 Hz), 7,85-7,77 (2H, m), 7,40 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 5,90-5,82 (1H, m), 3,81-3,68 (2H, m), 3,40-3,13 (4H, m), 2,99-2,89 (2H, m), 2,87-2,79 (2H, m), 1,65 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 478 $(M+H)^+$, RT 2,28 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 13

N-[(*S*)-1-{7-fluoro-8-metil-3-[(*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-(-)-*terc*.-butilo (500 mg, 2,68 mmol), DCM (30 mL), DIPEA (2 mL) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,28 mL, 3,0 mmol) se reunieron a r.t. y se agitó durante 2 días. La reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó en vacío para dar un aceite pardo (866 mg). El producto en bruto se reunió con MeOH (10 mL) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitó a r.t. durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó luego en vacío para dar una goma de color pardo (746 mg). El compuesto bruto, el *Compuesto Intermedio 9* (500 mg, 1,48 mmol), *n*-butanol (16 mL) y DIPEA (2 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentó a 130 ºC durante 15 días. La mezcla de reacción se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% en isohexano, para dar un sólido de color tostado (779 mg). El producto se reunió con MeOH (10 mL) y HCl 2N en Et_2O (7 mL) y se agitó a r.t. durante 19 h. La mezcla de reacción se evaporó luego en vacío para dar un vidrio de color pardo (689 mg). El compuesto intermedio de amina (sal de HCl, 50 mg) resultante se reunió con 4-cloropirido [3,2-*d*]pirimidina (50 mg) en *n*-butanol (5 mL) y DIPEA (1 mL). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado bajo irradiación de microondas a 160 ºC durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (32 mg) en forma de un vidrio de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 8,94-8,90 (2H, m), 8,52 (1H, s), 8,42 (1H, d, *J* 6,4 Hz), 8,28-8,22 (1H, m), 8,17 (1H, dd, *J* 8,5, 1,6 Hz), 7,91 (1H, dd, *J* 8,5, 4,2 Hz), 7,56 (1H, dd, *J* 8,8, 6,4 Hz), 7,08 (1H, t, *J* 9,1 Hz), 6,00 (1H, t, *J* 7,2 Hz), 4,47-4,39 (1H, m), 4,02 (1H, dd, *J* 10,4, 6,8 Hz), 3,97-3,86 (2H, m), 3,70 (1H, dd, *J* 10.4, 6,9 Hz), 2,50 (3H, d, *J* 2,2 Hz), 2,32-2,22 (1H, m), 2,00-1,91 (1H, m), 1,65-1,55 (4H, m), 0,75-0,66 (4H, m). LCMS (ES+) 486 $(M+H)^+$, RT 8,15 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 14

Ácido (*S*)-2-(4-{8-cloro-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acético

El *Compuesto Intermedio 4* (700 mg, 2,05 mmol), éster etílico del ácido 2-(piperazin-1-il)acético (350 mg, 2,05 mmol), DME (10 mL) y DIPEA (1 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 120 ºC durante 14 días. La mezcla de reacción se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% en isohexano, para dar una goma transparente (504 mg). El producto se reunió con EtOH (5 mL) y HCl 2 M en dietil-éter (5 mL) y se agitó a r.t. durante 19 h. Se añadió una porción adicional de HCl 2 M en dietil-éter (5 mL) y la agitación se continuó durante otros 3 días. La mezcla de reacción se evaporó luego en vacío para dar un vidrio amarillo (533 mg). El compuesto intermedio de amina (sal de HCl, 60 mg) resultante se reunió con 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg) en *n*-butanol (6 mL) y DIPEA (1 mL). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado bajo irradiación de microondas a 160 ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató con una disolución de NaOH acuosa al 15% (0,4 mL) y se agitó a r.t. durante 22 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (35 mg) en forma de un sólido amarillo. δ_H (DMSO-d_6) 8,96-8,88 (2H, m), 8,54 (2H, d, *J* 3,8 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* 8,5, 1,6 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,5, 4,3 Hz), 7,85-7,77 (2H, m), 7,40 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 5,90-5,82 (1H, m), 3,78-3,70 (2H, m), 3,40-3,13 (4H, m), 2,97-2,90 (2H, m), 2.88- 2,80 (2H, m), 1,65 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 478 $(M+H)^+$, RT 7,2 minutos (*Método 3*).

EJEMPLO 15

1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il]-etanona

A una disolución del *Compuesto Intermedio 21* (130 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió HCl (5,0 mL; 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 h y después el exceso de disolvente se separó en vacío. El material resultante se disolvió en *n*-BuOH (2,5 ml), y se añadieron DIPEA (0,78 mg, 0,6 mmol) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 16 h y el disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (26 mg, 19%) en forma de n sólido blanquecino. δ_H ($CDCl_3$) 8,76 (1H, dd, *J* 4,27, 1,56 Hz), 8,59 (1H, s), 8,18-8,12 (2H, m), 7,73-7,68 (2H, m), 7,65-7,57 (2H, m), 7,30 (1H, t, *J* 7,82 Hz), 5,87-5,77 (1H, m), 3,98-3,62 (6H, m), 3,40-3,32 (1H, m), 3.31-3,24 (1H, m), 2,18 (3H, s), 1,71 (3H, d, *J* 6,73 Hz). LCMS (ES+) 462/464 $(M+H)^+$, RT 3,19 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 16

4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazina-1-carboxamida

El *Compuesto Intermedio 22* (50 mg, 0,151 rnmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (37,5 mg, 0,226 mmol), DIPEA (0,079 mL, 0,453 rnmol) y *n*-BuOH (1 mL) se reunieron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 140 ºC durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 20 mL). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró en vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (3,7 mg, 5%) en forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,82-8,77 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,07 (1H, dd, *J* 8,46, 1,52 Hz), 7,80 (1H, dd, *J* 8,46, 4,25 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* 8,92, 6,31 Hz), 7,22 (1H, t, *J* 9,13 Hz), 5,96 (2H, s), 5,82-5,75 (1H, m), 3,57-3,45 (4H, m), 3,44-3,37 (2H, m), 3,04-2,96 (2H, m), 2,47 (3H, d, *J* 2,24 Hz), 1,55 (3H, d, *J* 6,71 Hz). LCMS (ES+) 461 $(M+H)^+$, RT 2,50 minutos (*Método 2*)

EJEMPLO 17

(Ciclopropil)(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)metanona

A una disolución del *Compuesto Intermedio 9* (500 mg, 1,48 mmol) en NMP (6 mL) se añadieron (ciclopropil)(piperazin-1-il)metanona (455 mg, 2,95 mmol) y DIPEA (1,3 mL), y la mezcla se calentó a 140 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (150 mL) y agua (50 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se separó y se secó (cartucho de separación de fases), y el disolvente se separó en vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 10-20% en isohexano) dio un sólido beige (390 mg, 57%). A una disolución de este material (390 mg, 0,85 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (3 mL) y la disolución resultante se agitó a r.t. durante 15 minutos. Los disolventes se separaron en vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL), después se colocó en un cartucho SCX, se lavó (MeOH), se eluyó (amoniaco 7M en MeOH) y se concentró en vacío para proporcionar un sólido blanco (304 mg, 100%). A una porción de este material (60 mg, 0,17 mmol) en NMP (1,2 mL) se añadieron DIPEA (0,14 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (33 mg, 0,2 mmol). La disolución resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 150 ºC durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título* (51 mg, 61%) en forma de un sólido de color beige. δ_H (DMSO-d_6) 8,93-8,88 (2H, m), 8,54 (2H, d, *J* 11,51 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1,58 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,46, 4,25 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,94, 6,26 Hz), 7,33 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,91 (1H, m), 4,05-3,13 (8H, s), 2,58 (3H, m), 2,12-2,07 (1H, m), 1,67 (3H, d, *J* 6,71 Hz), 0,90-0,73 (4H, m). LCMS (ES+) 486 $(M+H)^+$, RT 2,78 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 18

Ácido (4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acético

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), 1-piperazinacetato de etilo (0,5 g), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (2 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 12 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-100% en isohexano). Se reunieron el material resultante, EtOH (7 ml) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitaron a r.t. durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido de color amarillo pálido. Una porción de este material (50 mg), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160 ºC durante 2 h. Disolución de NaOH al 15% (0,2 mL) se añadió a la mezcla de reacción, que se agitó a r.t. durante 3 días. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (38,1 mg) en forma de un vidrio de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 8,93-8,85 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1,58 Hz), 7,90 (1H , dd, *J* 8,46, 4,25 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* 8,91, 6,29 Hz), 7,30 (1H, t, *J* 9,11 Hz), 5,90-5,81 (1H, m), 3,76-3,65 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,25-3,17 (2H, m), 2,98-2,89 (2H, m), 2,88-2,79 (2H, m), 2,57 (3H, s), 1,64 (3H, d, *J* 6,69 Hz). LCMS (ES +) 476 $(M+H)^+$, RT 2,43 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 19

1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-hidroxietanona

El *Compuesto Intermedio 4* (700 mg, 2,05 mmol), hidrocloruro de 2-hidroxi-1-(piperazin 1-il)etanona (1,5 g, 8,30 mmol), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar una goma de color amarillo (318 mg). Se reunió este material, MeOH (5 mL) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitó a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar un vidrio amarillo. Una porción de este material (50 mg, 0,13 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (9 mg,

15%) en forma de un vidrio de color canela. δ_H (DMSO-d_6) 8,95 (1H, d, *J* 7,89 Hz), 8,89 (1H, dd, *J* 4,25, 1,58 Hz), 8,58-8,49 (2H, m), 8,15 (1H, dd , *J* 8,46, 1,58 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,82-7,77 (2H, m), 7,39 (1H, t, *J* 7,82 Hz), 5,90-5,81 (1H, m), 4.61 (1H, t, *J* 5,46 Hz), 4,20-4,15 (2H, m), 3,86-3,13 (8H, m), 1,64 (3H, d, *J* 6,73 Hz). LCMS (ES+) 478/480 $(M+H)^+$, RT 3,04 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 20

1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona

El *Compuesto Intermedio 4* (700 mg, 2,05 mmol), 2-(dimetilamino)-1-(piperazin-1-il)-etanona (500 mg), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 10 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar un sólido de color crema (610 mg). Se reunió este material, MeOH (6 mL) y HCl 2M en Et_2O (6 mL) y se agitó a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (22,2 mg, 37%) en forma de un vidrio de color canela. δ_H (DMSO-d_6) 8,97 (1H, d, *J* 7,89 Hz), 8,89 (1H, dd, *J* 4,25, 1,59 Hz), 8,54 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,15 (1H, dd, *J* 8,46, 1,59 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,82-7,76 (2H, m), 7,39 (1H, t, *J* 7,82 Hz), 5,91-5,81 (1H, m), 3,94-3,07 (10H, m), 2,21 (6H, s), 1,64 (3H, d, *J* 6,72 Hz). LCMS (ES +) 505/507 $(M+H)^+$, RT 1,96 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 21

1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperidina-4-carboxamida sal del ácido fórmico

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), 4-piperidinacarboxamida (0,5 g), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 12 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar una goma transparente (823 mg). Se reunió este material, MeOH (10 mL) y HCl 2M en Et_2O (7 mL) y se agitó a r.t. durante 24 h. La mezcla se concentró en vacío para dar un sólido de color amarillo. Una porción de este material (60 mg), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (17,5 mg) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 8,90 (1H, dd, *J* 4,26, 1,56 Hz), 8,85 (1H, d, *J* 7,99 Hz), 8,52 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,40 (1H, s, HCOOH), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1,56 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,46, 4,25 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* 8,92, 6,33 Hz), 7,36-7,24 (2H, m), 6,82 (1H, s), 5,89-5,80 (1H, m), 4,16-4,08 (1H, m), 3,70-3,61 (1H, m), 3,21-3,13 (1H, m), 2,78-2,29 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,42-2,32 (1H, m), 1,99-1,78 (4H, m), 1,65 (3H, d, *J* 6,71 Hz). LCMS (ES+) 460 $(M+H)^+$, RT 3,19 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 22

Ácido 1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperidina-4-carboxílico

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), 4-piperidincarboxilato de metilo hidrocloruro (500 mg, 2,78 mmol), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 12 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc). Se reunió el material resultante, MeOH (10 mL) y HCl 2M en Et_2O (6 mL) y se agitó a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para dar una espuma de color canela. Una porción de este material (50 mg), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160 ºC durante 2 h. Disolución de NaOH al 15% (0,2 mL) se añadió a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (15,3 mg) en forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,93-8,83 (2H, m), 8,52 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,16 (1H, dd, *J* 8,46, 1,55 Hz), 7,89 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* 8,90, 6,35 Hz), 7,29 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,88-5,79 (1H, m), 4,08-3,99 (1H, m), 3,63-3,54 (1H, m), 3,28-3,19 (1H, m), 2,86-2,77 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,54-2,45 (1H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,97-1,80 (3H, m), 1,65 (3H, d, *J* 6,71 Hz). LCMS (ES +) 461 $(M+H)^+$, RT 2,31 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 23

1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), metilamida del ácido piperidina-4-carboxílico (426 mg, 3 mmol), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (3 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 20 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar un sólido blanco. Se reunió este material, MeOH (10 mL) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitó a r.t. durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (40,1 mg, 71%) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 8,93-8,83 (2H, m), 8,52 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,17 (1H, dd, *J* 8,47, 1,54 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,80 (1H, m), 7,70 (1H, dd, *J* 8,91, 6,34 Hz), 7,29 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,86-5,79 (1H, m), 4,17-4,07 (1H, m), 3,70-3,62 (1H, m), 3,18- 3,10 (1H, m), 2,73 (1H, t, *J* 11,87 Hz), 2,64 (3H, d, *J* 4,51 Hz), 2,56 (3H, s), 2,42-2,32 (1H, m), 2,04-1,76 (4H, m), 1,65 (3H, d, *J* 6,72 Hz). LCMS (ES+) 474 $(M+H)^+$, RT 3,86 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 24

2-(dimetilamino)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona sal del ácido fórmico

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), 2 (dimetilamino)-1-(piperazin-1-il)etanona (500 mg), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (2 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 13 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar un sólido blanco. Se reunió este material, MeOH (8 mL) y HCl 2M en Et_2O (4 mL) y se agitó a r.t. durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (28 mg, 43%) en forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,92-8,89 (2H, m), 8,55 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,37 (1H, s, HCOOH), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1,56 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,46, 4,25 Hz), 7,73 (1H, dd, *J* 8,91, 6,29 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,94-5,85 (1H, m), 3,95-3,86 (1H, m), 3,80-3,68 (3H, m), 3,58-3,57 (2H, m), 3,26-3,12 (4H, m), 2,57 (3H, s), 2,24 (6H, s), 1,66 (3H, d, *J* 6,72 Hz). LCMS (ES+) 503 $(M+H)^+$, RT 2,04 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 25

1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona

El *Compuesto Intermedio 4* (700 mg, 2,05 mmol), 2-(dimetilamino)-1-(piperazin-1-il)-etanona (500 mg), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 10 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar un sólido de color crema (610 mg). Se reunió este material, MeOH (6 mL) y HCl 2M en Et_2O (6 mL) y se agitó a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 130 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (26 mg, 43%) en forma de un vidrio de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 9,14 (1H, s), 8,96 (1H, d, *J* 6,86 Hz), 8,71 (1H, d, *J* 5,61 Hz), 8,64 (1H, s), 8,47-8,40 (2H, m), 7,87-7,80 (2H, m), 7,42 (1H, t, *J* 7,82 Hz), 5,89-5,80 (1H, m), 3.94- 3,10 (10H, m), 2,24 (6H, s), 1,66 (3H, d, *J* 6,70 Hz). LCMS (ES+) 505/507 $(M+H)^+$, RT 2,61 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 26

1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), metilamida del ácido piperidina-4-carboxílico (426 mg, 3 mmol), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (3 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 20 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar un sólido blanco. Se reunió este material, MeOH (10 mL) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitó a r.t. durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (31,6 mg, 56%) en forma de un vidrio de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 9,13 (1H, s), 8,90 (1H, d, *J* 6,93 Hz), 8,70 (1H, d, *J* 5,61 Hz), 8,60 (1H, s), 8,46 (1H, d, *J* 5,69 Hz), 8,30 (1H, s), 7,80-7,71 (2H, m), 7,29 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,85-5,76 (1H, m), 4,21-4,14 (1H, m), 3,71-3,63 (1H, m), 3,17 (1H, t, *J* 12,47 Hz), 2,71 (1H, t, *J* 11,21 Hz), 2,63 (3H, d, *J* 4,51 Hz), 2,57 (3H, s), 2,41-2,31 (1H, m), 2,00-1,75 (4H, m), 1,63 (3H, d, *J* 6,70 Hz). LCMS (ES+) 474 $(M+H)^+$, RT 3,54 minutos (*Método 1*)

EJEMPLO 27

2-(dimetilamino)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), 2 (dimetilamino)-1-(piperazin-1-il)etanona (500 mg), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (2 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 13 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar un sólido blanco. Se reunió este material, MeOH (8 mL) y HCl 2M en Et_2O (4 mL) y se agitó a r.t. durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (20,3 mg, 34%) en forma de un vidrio de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 9,13 (1H, s), 8,93 (1H, d, *J* 6,95 Hz), 8,70 (1H, d, *J* 5,59 Hz), 8,63 (1H, s), 8,45 (1H, d, *J* 5,67 Hz), 8,36 (1H, s), 7,78 (1H, dd, *J* 8,93, 6,30 Hz), 7,33 (1H, t, *J* 9,13 Hz), 5,90-5,81 (1H, m), 3,94-3,06 (10H, m), 2,57 (3H, s), 2,24 (6H, s), 1,65 (3H, d, *J* 6,68 Hz). LCMS (ES+) 503 $(M+H)^+$, RT 3,11 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 28

1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-piperidina-4 carboxamida

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), 4-piperidinacarbozamida (0,5 g), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 12 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar una goma transparente (823 mg). Se reunió este material, MeOH (10 mL) y HCl 2M en Et_2O (7 mL) y se agitó a r.t. durante 24 h. La mezcla se concentró en vacío para dar un sólido amarillo. Una porción de este material (50 mg), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (16,7 mg, 30%) en forma de un sólido de color canela. δ_H (DMSO-d_6) 9,13 (1H, s), 8,91 (1H, d, *J* 6,96 Hz), 8,70 (1H, d, *J* 5,61 Hz), 8,60 (1H, s), 8,46 (1H, d, *J* 5,69 Hz), 8,30 (1H, s), 7,74 (1H, dd, *J* 8,91, 6,34 Hz), 7,34-7,23 (2H, m), 6,82 (1H, s), 5,84 -5,76 (1H, m), 4.21-4,13 (1H, m), 3,71-3,62 (1H, m), 3,23-3,11 (1H, m), 2,72 (1H, t, *J* 11,88 Hz), 2,57 (3H, m), 2,41-2,31 (1H, m), 1,97-1,73 (4H, m), 1,63 (3H, d, *J* 6,69 Hz). LCMS (ES+) 460 $(M+H)^+$, RT 3,42 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 29

Ácido (4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acético

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), 1-piperazinacetato de etilo (0,5 g), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (2 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 12 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-100% en isohexano). Se reunieron el material resultante, EtOH (7 ml) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitaron a r.t. durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido de color amarillo pálido. Una porción de este material (50 mg), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 3 días. Disolución de NaOH al 15% (0,2 mL) se añadió a la mezcla de reacción, que se agitó a r.t. durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (26,7 mg) en forma de un vidrio de color pardo claro. δ_H (DMSO-d_6) 9,12 (1H, s), 8,91 (1H, d, *J* 6,97 Hz), 8,70 (1H, d, *J* 5,61 Hz), 8,61 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J* 5,70 Hz), 8,33 (1H, s), 7,76 (1H, dd, *J* 8,90, 6,33 Hz), 7,30 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,87-5,78 (1H, m), 3,76-3,67 (2H, m), 3,27-3,16 (4H, m), 2,93-2,85 (2H, m), 2,84-2,74 (2H, m), 2,57 (3H, s), 1,62 (3H, d, *J* 6,67 Hz). LCMS (ES+) 476 $(M+H)^+$, RT 2,45 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 30

1-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida

El *Compuesto Intermedio 4* (700 mg, 2,06 mmol), metilamida del ácido piperidina-4-carboxílico (426 mg, 3 mmol), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (3 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 10 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar un sólido blanco. Se reunió este material, MeOH (10 mL) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitó a r.t. durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (49,5 mg, 87%) en forma de un vidrio de color pardo. δ_H

(DMSO-d_6) 8,91 (2H, m), 8,52 (2H, m), 8,17 (1H, d, *J* 8,47 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,47, 4,24 Hz), 7,79 (3H, m), 7,38 (1H, t, *J* 7,80 Hz), 5,88-5,80 (1H, m), 4.21-4.15 (1H, m), 3,74-3,66 (1H, m) , 3.21-3.14 (1H, m), 2,81-2,72 (1H, m), 2,64 (3H, d, *J* 4,48 Hz), 2,42-2,33 (1H, m), 2,05-1,78 (4H, m), 1,66 (3H, d, *J* 6,69 Hz). LCMS (ES+) 476/478 $(M+H)^+$, RT 2,49 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 31

1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-piperidin-4-ol

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), 4-hidroxipiperidina (300 mg, 3 mmol), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (3 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 14 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar una goma transparente. Se reunió este material, MeOH (6 mL) y HCl 2M en Et_2O (6 mL) y se agitó a r.t. durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (49,1 mg, 95%) en forma de un sólido de color canela. δ_H (DMSO-d_6) 8,90 (1H, dd, *J* 4,25, 1,58 Hz), 8,80 (1H, d, *J* 7,98 Hz), 8,53 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1,58 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* 8,91, 6,34 Hz), 7,28 (1H, t, *J* 9,13 Hz), 5,89-5,81 (1H, m), 4,72 (1H, d, *J* 4,14 Hz), 3,92 (1H, d, *J* 12,64 Hz), 3,74 (1H, s), 3,51 (1H, d, *J* 12,66 Hz), 3,33-3,25 (1H, m), 2,88 (1H, t, *J* 11,14 Hz), 2,56 (3H, s), 2,06-1,98 (1H, m), 1,95-1,87 (1H, m), 1,80-1,59 (5H, m). LCMS (ES+) 433 $(M+H)^+$, RT 3,96 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 32

1-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-piperidin-4-ol

El *Compuesto Intermedio 4* (700 mg, 2,06 mmol), 4-hidroxipiperidina (300 mg, 3 mmol), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (3 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar un aceite transparente. Se reunió este material, MeOH (10 mL) y HCl 2M en Et_2O (4 mL) y se agitó a r.t. durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (43,4 mg, 83%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d_6) 8,93-8,87 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1,57 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,82-7,76 (2H, m), 7,37 (1H, t, *J* 7,81 Hz), 5.89- 5,80 (1H, m), 4,74 (1H, d, *J* 4,24 Hz), 3,98 (1H, d, *J* 12,71 Hz), 3,79-3,71 (1H, m), 3,55 (1H, d, *J* 12,75 Hz), 3,36-3,28 (1H, m), 2,92 (1H, t, *J* 11,17 Hz), 2,06-1,98 (1H, m), 1.96-1,88 (1H, m), 1.82-1,71 (1H, m), 1,71-1,60 (4H, m). LCMS (ES+) 435/437 $(M+H)^+$, RT 3,24 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 33

2-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acetamida

El *Compuesto Intermedio 4* (700 mg, 2,06 mmol), hidrocloruro de 2-(piperazin-1-il)acetamida (500 mg), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar una goma transparente. Se reunió este material, MeOH (6 mL) y HCl 2M en Et_2O (4 mL) y se agitó a r.t. durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (37,2 mg, 65%) en forma de un vidrio de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 8,95-8,88 (2H, m), 8,53 (2H, s), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1,57 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,84-7,78 (2H, m), 7,40 (1H, t , *J* 7,81 Hz), 7,31 (1H, s), 7,18 (1H, s), 5,90-5,81 (1H, m), 3,80-3,71 (2H, m), 3,29-3,21 (2H, m), 3,04- 2,95 (2H, m), 2,83-2,75 (2H, m), 2,73-2,65 (2H, m), 1,65 (3H, d, *J* 6,72 Hz). LCMS (ES+) 477/479 $(M+H)^+$, RT 3,09 minutos (*Método 1*).

EJEMPLO 34

2-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), bis(hidrocloruro) de *N*-metil-2-(piperazin-1-il)acetamida (500 mg), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 30 días. La mezcla de

reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar una goma transparente. Se reunió este material, MeOH (5 mL) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitó a r.t. durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar un sólido beige. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 120 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (38 mg, 65%) en forma de un vidrio de color canela. δ_H (DMSO-d_6) 8,92-8,83 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1,56 Hz) , 7,90 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,80-7,68 (2H, m), 7,31 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,90-5,81 (1H, m), 3,76-3,68 (2H, m), 3,26-3,17 (2H, m), 3,08-2,99 (2H, m), 2,81-2,73 (2H, m), 2,71-2,63 (5H, m), 2,58 (3H, s), 1,64 (3H, d, *J* 6,71 Hz). LCMS (ES+) 489 $(M+H)^+$, RT 2,48 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 35

2-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida

El *Compuesto Intermedio 4* (700 mg, 2,06 mmol), bis(hidrocloruro) de *N*-metil-2-(piperazin-1-il)acetamida (500 mg), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 30 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar una espuma blanquecina. Se reunió este material, MeOH (5 mL) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitó a r.t. durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar un sólido beige. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (44,5 mg, 76%) en forma de un vidrio de color canela. δ_H (DMSO-d_6) 8,95-8,88 (2H, m), 8,53 (2H, d, *J* 1,51 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* 8,47, 1,57 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,47, 4,25 Hz), 7,83-7,78 (3H, m), 7,40 (1H, t, *J* 7,81 Hz), 5,90-5,81 (1H, m), 3,81-3,72 (2H, m), 3,29-3,21 (2H, m), 3,09-2,98 (2H, m), 2,81-2,73 (2H, m), 2,71-2,63 (5H, m), 1,65 (3H, d, *J* 6,72 Hz). LCMS (ES+) 491/493 $(M+H)^+$, RT 1,86 minutos (*Método 2*).

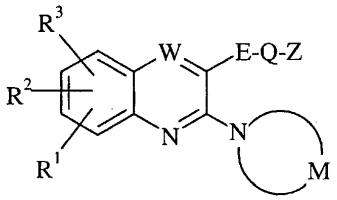
EJEMPLO 36

2-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acetamida

El *Compuesto Intermedio 9* (700 mg, 2,06 mmol), hidrocloruro de 2-(piperazin-1-il)acetamida (500 mg), *n*-BuOH (10 mL) y DIPEA (4 mL) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 30 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar una goma transparente. Se reunió este material, MeOH (5 mL) y HCl 2M en Et_2O (5 mL) y se agitó a r.t. durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar un sólido beige. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmol), *n*-BuOH (6 mL), DIPEA (1 mL) y 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) se reunieron en un tubo sellado y se calentaron a 130 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (46,5 mg, 82%) en forma de un vidrio de color pardo. δ_H (DMSO-d_6) 8,93-8,85 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,17 (1H, dd, *J* 8,46, 1.56 Hz), 7,90 (1H, dd, *J* 8,46, 4,25 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* 8,91, 6,33 Hz), 7,34-7,26 (2H, m), 7,17 (1H, s), 5,90-5,82 (1H, m), 3,75-3,66 (2H, m), 3.26-3.17 (2H, m), 3,00 (2H, s), 2,82-2,74 (2H, m), 2,73-2,65 (2H, m), 2,58 (3H, s), 1,64 (3H, d, *J* 6,71 Hz). LCMS (ES +) 475 $(M+H)^+$, RT 1,91 minutos (*Método 2*).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(I)

en donde

E representa una cadena de alquileno C_{1-4} lineal o ramificada, opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de trifluorometilo, heterocicloalquilo C_{3-7}, arilo, oxo, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{2-6}-carbonil-alcoxi(C_{1-6}), aminocarbonil-alcoxi(C_{1-6}), trifluorometoxi, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil(C_{1-6})amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo y dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo;

Q representa oxígeno, azufre, N-R^4 o un enlace covalente;

Z representa un resto heteroarilo bicíclico que consiste en dos anillos aromáticos condensados de seis miembros, conteniendo el resto heteroarilo Z al menos un átomo de nitrógeno y estando enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, estando el resto heteroarilo Z opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil(C_{1-6})amino, arilamino, alcoxi C_{1-6}-arill-alquil(C_{1-6})amino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-6}-carbonilo, heterocicloalquil C_{3-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}-aminosulfonilo y dialquil (C_{1-6})aminosulfonilo;

M representa el residuo de un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros, saturado, que contiene un átomo de nitrógeno y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, pero que no contiene más de un átomo de O o S, de cuyo anillo monocíclico M es el residuo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6}, heteroarilo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C_{1-6}-alquilo(C_{1-6}), alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfonilo, hidroxi, hidroxi-alquilo(C_{1-6}), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, cicloalquil (C_{3-7})carbonilo, heterocicloalquil(C_{3-7})carbonil-alquilo(C_{1-6}), carboxi, carboxi-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{2-6}-carbonilo, alcoxi C_{2-6}-carbonil-alquilo(C_{1-6}), amino, amino-alquilo(C_{1-6}), alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, fenilamino, piridinilamino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, hidroxi-alquil(C_{1-6})carbonilamino, cicloalquil(C_{3-7})carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil (C_{1-6})aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})aminocarbonil-alquilo(C_{1-6}), hidroxi-alquil(C_{1-6})carbonilo, dialquil(C_{1-6})-amino-alquil(C_{1-6})carbonilo, aminocarbonil-alquilo(C_{1-6}) y alquil(C_{1-6})aminocarbonil-alquilo(C_{1-6});

W representa C-R^5 o N;

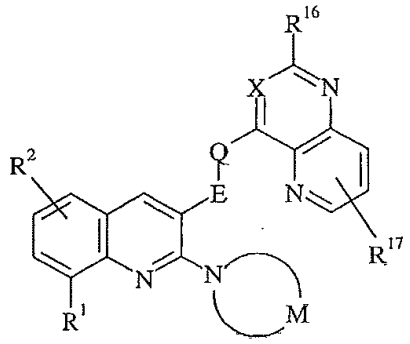
R^1, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, cicloalquil C_{3-7}-alquilo(C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo(C_{1-6}), aril-alquilo(C_{1-6}), heteroarilo-alquilo(C_{1-6}), hidroxi, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil-C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, alquil C_{2-6} carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}-aminosulfonilo o dialquil (C_{1-6})-aminosulfonilo;

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

R^5 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde Z representa quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pirido-pirimidinilo o pteridinilo, cuyos todos grupos están enlazados al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, y cualquiera de cuyos grupos pueden esta opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil-C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, arilamino, alcoxi C_{1-6}-arill-alquil(C_{1-6})amino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-6}-carbonilo, heterocicloalquil C_{3-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}-aminosulfonilo y dialquil (C_{1-6})-aminosulfonilo.

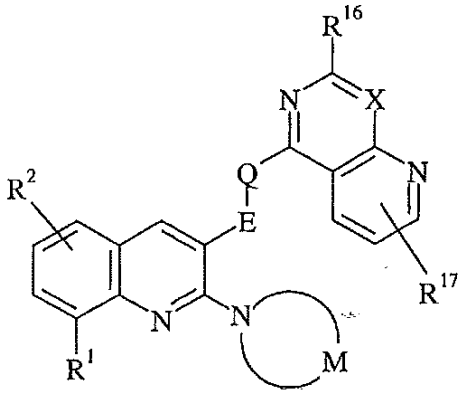
3. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIA) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(IIA)

en donde E, Q, M, R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1;
X representa N o CH; y
R^{16} y R^{17} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino o dialquil(C_{1-6})amino.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIB) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(IIB)

en donde E, Q, M, R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1; y
X, R^{16} y R^{17} son como se definen en la reivindicación 3.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde E representa metileno o (metil)metileno.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Q representa N-R^4, en que R^4 es como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde M representa el residuo de un anillo monocíclico seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y piperazin-1-ilo, cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de heteroarilo, hidroxi, hidroxi-alquilo(C_{1-6}), oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil(C_{1-6})carbonilo, dialquil(C_{1-6})amino-alquil(C_{1-6})carbonilo, cicloalquil(C_{3-7})carbonilo, carboxi, carboxi-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil(C_{1-6})carbonilamino, cicloalquil(C_{3-7})carbonilamino, aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo(C_{1-6}), alquil(C_{1-6})aminocarbonilo y alquil(C_{1-6})aminocarbonil- alquilo(C_{1-6}).

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el resto del que M es el residuo se selecciona de 3-(hidroxiacetilamino)pirroliidin-1-ilo, 3-(ciclopropilcarbonilamino)pirroliidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)piperidin-1-ilo, 4-(metilaminocarbonil)piperidin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(pirazin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*.-butilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(hidroxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilo, 4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(metoxicarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(aminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo y 4-

(metilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6}.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^2 representa hidrógeno o halógeno.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:
(*S*)-4-{8-cloro-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il]piperazin-2-ona;
(*S*)-2-(4 {8-cloro-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanol;
(*S*)-4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona;
(*S*)-4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il]piperazin-2-ona;
(*S*)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;
(*S*)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(1,5-naftiridin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;
(*S*)-*N*-(1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
(*S*)-*N*-(1-{7-fluoro-8-metil-2-[4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
(*S*)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)propan-1-ona;
(*S*)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;
4-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazina-1-carboxilato de (*S*)-metilo;
N-[(*R*)-1-{8-cloro-3-[(*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}pirrolidin-3-il]-2-hidroxiacetamida;
N-[(*S*)-1-{7-fluoro-8-metil-3-[(*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida;
ácido (*S*)-2-(4-{8-cloro-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acético;
1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il]-etanona;
4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazina-1-carboxamida;
(ciclopropil)(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)metanona;
ácido (4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acético;
1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;
1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperidina-4-carboxamida sal del ácido fórmico;
ácido 1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperidina-4-carboxílico;
1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida;
2-(dimetilamino)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona sal del ácido fórmico;
1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida;
2-(dimetilamino)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;
1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-piperidina-4 carboxamida;
ácido (4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acético;
1-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida;
1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-piperidin-4-ol;
1-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-piperidin-4-ol;
2-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acetamida;
2-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida;
2-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida; y
2-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acetamida.

12. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente o solvato del mismo, para uso en terapia.

13. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente o solvato del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno para el cual está indicada la administración de un inhibidor de PI3K selectivo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente o solvato del mismo, en asociación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente o solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno para el cual está indicada la administración de un inhibidor de PI3K selectivo.