(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 529 205**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10707924 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2406258**

(54) Título: **Derivados de pirimidina como inhibidores de mTOR**

(30) Prioridad:

13.03.2009 EP 09155143
10.02.2010 US 303252 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2015

(73) Titular/es:

CELLZOME LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS , GB

(72) Inventor/es:

LYNCH, ROSEMARY;
CANSFIELD, ANDREW;
NIBLOCK, HELEN SARAH;
HARDY, DANIEL;
SCANLON, JANE ELIZABETH;
ADREGO, RITA y
RAMSDEN, NIGEL

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina como inhibidores de mTOR

La presente invención se refiere a una clase novedosa de inhibidores de quinasa, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para modular la actividad de la proteína quinasa para modular actividades celulares tales como la transducción de señales, la proliferación, y la secreción de citocinas. Más específicamente, la invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la actividad quinasa, en particular, la actividad de mTOR, y las rutas de transducción de señales relacionadas con las actividades celulares como las mencionadas anteriormente. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, alérgicos, o enfermedades proliferativas tales como el cáncer y a los procesos para preparar dichos compuestos.

Las quinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y tienen papeles clave en todos los aspectos de la fisiología de las células eucariotas. Especialmente, las proteínas quinasas y las quinasas lipídicas participan en acontecimientos de señalización que controlan la activación, crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos tales como factores de crecimiento, citoquinas o quimioquinas. En general, las proteínas quinasas se clasifican en dos grupos, las que fosforilan preferentemente restos de tirosina y las que fosforilan preferentemente restos de serina y/o treonina.

Una actividad inapropiadamente elevada de la proteína quinasa está implicada en muchas enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunes/inflamatorias. Esto se puede producir tanto directa como indirectamente por fallos en los mecanismos de control debidos a mutaciones, la expresión en exceso o la activación inadecuada de la enzima. En todos estos casos, se espera que la inhibición selectiva de la quinasa tenga un efecto beneficioso.

mTOR ("diana de rapamicina en mamíferos", conocida también como FRAP o RAFT1) se ha convertido recientemente en el centro de atención de esfuerzos destinados al descubrimiento de fármacos (Tsang y col., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). Se ha descubierto que la proteína mTOR es la diana farmacológica del efecto inmunosupresor de la rapamicina, un fármaco que se usa para evitar el rechazo de trasplantes. La rapamicina trabaja a través de un mecanismo de función de ganancia mediante la unión a la proteína intracelular "Proteína de unión a FK-506 de 12 kDA" (FKBP12) para generar un complejo fármaco-receptor que a continuación se une, e inhibe, mTOR. De esta manera, rapamicina induce la formación del complejo ternario que consiste en rapamicina y las dos proteínas FKBP12 y mTOR.

La proteína mTOR es una quinasa grande de 289 kDA que se encuentra en todos los organismos eucariotas secuenciados hasta ahora (Schmelzle y Hall, 2000, Cell 103, 253-262). La secuencia del dominio del extremo carboxi "quinasa relacionada con (PI3K) de la fosfatidilinositol 3-quinasa" (PIKK)" está muy conservada entre especies y presenta actividad serina y treonina quinasa, pero no actividad detectable de la quinasa lípida. El dominio PIKK intacto es necesario para todas las funciones conocidas de mTOR. El dominio de unión FKBP12-rapamicina (FRB) se localiza cerca del dominio PIKK y forma un bolsillo hidrófobo que se une a la rapamicina unida a FKBP12. El dominio FRB no parece inhibir la actividad enzimática del dominio de la quinasa directamente. Una explicación es que FKBP12-rapamicina evita la interacción de mTOR con sus sustratos debido al impedimento estérico. El extremo N de mTOR consiste en aproximadamente 20 repeticiones en tándem de 37 a 43 aminoácidos denominadas repeticiones HEAT. Las repeticiones HEAT interaccionan con ligandos de proteínas tales como Raptor.

mTOR puede formar al menos dos complejos de proteínas distintos, mTORC1 y mTORC2. En el complejo de proteína mTORC1, mTOR interactúa con las proteínas Raptor y mLSTB/GβL y regula el crecimiento celular fosforilando efectores tales como p70S6K y 4E-BP1 para promover la traducción del ARNm y la síntesis de proteínas. El complejo mTORC1 es responsable de las señales de sensibilización de los nutrientes (por ejemplo, la disponibilidad de aminoácidos) junto con la señalización de la insulina. Se puede inhibir la actividad de mTOR en mTORC1 mediante la rapamicina.

El segundo complejo de proteínas, mTORC2, consiste en las proteínas mTOR, Rictor, mLST8/GβL y Sin1 y está implicado en la organización de la actina. mTORC2 se describió originalmente como insensible a rapamicina. Una publicación reciente ha demostrado que rapamicina afecta a la función de mTORC2 tras un tratamiento prolongado a través de un mecanismo indirecto interfiriendo el ensamblaje del complejo de proteínas mTORC2 (Sarbassov y col., 2006, Molecular Cell 22, 159-168).

La función biológica de mTOR es la de un regulador central de varias señales extracelulares e intracelulares, incluyendo factores de crecimiento, nutrientes, energía y estrés. La activación de mTOR inducida por factores de crecimiento y hormonas (por ejemplo, insulina) está mediada por las quinasas PI3, Akt, y el complejo de proteínas de la esclerosis tuberosa (TSC). Por ejemplo, mTOR actúa como un regulador central de la proliferación celular, la angiogénesis, y el metabolismo celular (Tsang y col., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124)). Además de sus efectos inmunosupresores, rapamicina (Sirolimus) es un potente inhibidor de la proliferación de las células vasculares

de la musculatura lisa y ha recibido autorización de la FDA como fármaco anti-restenosis utilizado en prótesis endovasculares para arterias coronarias. Además, se ha observado que rapamicina muestra una actividad antitumoral en diversos modelos *in vitro* y en animales (Faivre y col., 2006. Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8): 671-688).

Debido al potencial terapéutico de la rapamicina, varias empresas farmacéuticas comenzaron a desarrollar análogos de rapamicina para aumentar las propiedades farmacocinéticas de la molécula (Tsang y col., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). Por ejemplo, CCI779 (temsirolimus) representa un derivado de éster más soluble en agua de rapamicina para la formulación intravenosa y oral. CCI779 tiene una actividad antitumoral tanto solo como en combinación con agentes citotóxicos en líneas celulares. RAD001 (everolimus) es un derivado de hidroxietil éter de rapamicina que se ha desarrollado para la administración oral. AP23573 (deferolimus) se ha desarrollado para la administración tanto oral como intravenosa.

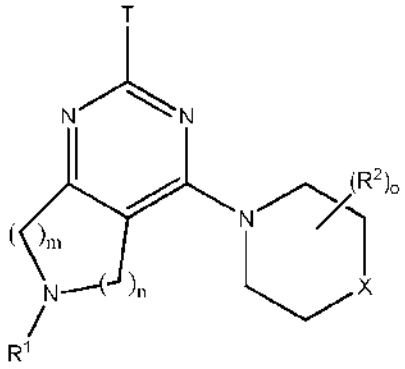
En general, los derivados de rapamicina actúan a través del mismo mecanismo molecular, la inducción del complejo ternario rapamicina-FKBP12-mTOR. Se puede imaginar que la función de mTOR podría inhibirse igualmente o incluso de forma más eficaz mediante inhibidores de la función quinasa. Por ejemplo, esto podría conseguirse identificando compuestos que interactúan con el bolsillo de unión a ATP del dominio de la quinasa mTOR. Por ejemplo, Torin1 es un inhibidor de mTOR potente y selectivo competitivo para ATP que se une directamente a ambos complejos de mTOR y afecta negativamente el crecimiento y la proliferación celular de forma más eficaz que la rapamicina (Thoreen y col., 2009. J Biol Chem. 2009 Jan 15. [Publicación electrónica pendiente de impresión]; PMID: 19150980; Feldman y col., 2009. PLOSBiology 7(2):e38).

Se describen además enfermedades y trastornos asociados con la inhibición de mTOR, por ejemplo, en los documentos WO-A 2008/116129, WO-A 2008/115974, WO-A 2008/023159, WO-A 2009/007748, WO-A 2009/007749, WO-A 2009/007750, WO-A 2009/007751.

Se han notificado algunos inhibidores de mTOR en la bibliografía que pueden ser útiles en el campo médico, por ejemplo, como agentes anticancerosos (Faivre y col., 2006. Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8): 671-688). En el documento WO-A 2008/116129 se describen análogos de imidazol pirimidina como inhibidores mixtos de las quinasas mTOR y PI3K. En el documento WO-A 2008/115974 se describen análogos de pirazol pirimidina como inhibidores mixtos de las quinasas mTOR y PI3K. Otros derivados de pirimidina que son compuestos activos para la quinasa mTOR y/o enzima PI3K se describen en los documentos WO-A 2008/023159, WO-A 2009/007748, WO-A 2009/007749, WO-A 2009/007750, WO-A 2009/007751, WO-A 2010/014939.

Aunque se conocen en la técnica inhibidores de mTOR, existe necesidad de proporcionar inhibidores de mTOR adicionales que tengan al menos parcialmente propiedades farmacéuticamente relevantes más eficaces, tales como actividad, selectividad, y propiedades ADMET.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



(I)

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

X es O; o S;

m es 1; 2; o 3;

n es 1; 2; o 3;

R^1 es H; $C(O)R^3$; $C(O)OR^3$; $C(O)N(R^3R^{3a})$; $S(O)_2N(R^3R^{3a})$; $S(O)N(R^3R^{3a})$; $S(O)_2R^3$; $S(O)R^3$; T^1; o alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^4, que son iguales o diferentes;

R^3, R^{3a} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; T^1; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^4, que son iguales o diferentes;

R^4 es halógeno; CN; $C(O)OR^5$; OR^5; $C(O)R^5$; $C(O)N(R^5R^{5a})$; $S(O)_2N(R^5R^{5a})$; $S(O)N(R^5R^{5a})$; $S(O)_2R^5$; $S(O)R^5$;

$N(R^5)S(O)_2N(R^{5a}R^{5b})$; $N(R^5)S(O)N(R^{5a}R^{5b})$; SR^5; $N(R^5R^{5a})$; NO_2; $OC(O)R^5$; $N(R^5)C(O)R^{5a}$; $N(R^5)S(O)_2R^{5a}$; $N(R^5)S(O)R^{5a}$; $N(R^5)C(O)N(R^{5a}R^{5b})$; $N(R^5)C(O)OR^{5a}$; $OC(O)N(R^5R^{5a})$; o T^1;

R^5, R^{5a}, R^{5b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

T^1 es cicloalquilo C_{3-7}; heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo, en el que T^1 está opcionalmente sustituido con uno o más R^6, que son iguales o diferentes;

R^6 es halógeno; CN; $C(O)OR^7$; OR^7; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$;

$S(O)_2N(R^7R^{7a})$; $S(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2R^7$; $S(O)R^7$; $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$; SR^7; $N(R^7R^{7a})$; NO_2; $OC(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^{7a}$; $N(R^7)S(O)^2R^{7a}$; $N(R^7)S(O)R^{7a}$; $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)C(O)OR^{7a}$; $OC(O)N(R^7R^{7a})$; o alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^8, que son iguales o diferentes;

R^7, R^{7a}, R^{7b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R^8 es halógeno; CN; $C(O)OR^9$; OR^9; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9; $N(R^9R^{9a})$; NO_2; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{93}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; o $OC(O)N(R^9R^{9a})$;

R^9, R^{9a}, R^{9b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

o es 1; 2; 3; o 4;

Cada R^2 es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H; halógeno; CN; $C(O)OR^{10}$; OR^{10a}; oxo (=O $C(O)R^{10}$; $C(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2R^{10}$; $S(O)R^{10}$; $N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$; $N(R^{10})S(O)N(R^{10a}R^{10b})$; SR^{10}; $N(R^{10a}R^{10a})$; NO_2; $OC(O)R^{10}$; $N(R^{10})C(O)R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)R^{10a}$; $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$; $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$; $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}, que son iguales o diferentes;

R^{10}, R^{10a}, R^{10b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R^{11} es halógeno; CN; $C(O)OR^{12}$; OR^{12}; $C(O)R^{12}$; $C(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2R^{12}$; $S(O)R^{12}$; $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})S(O)N(R^{12a}R^{12b})$; SR^{12}; $N(R^{12}R^{12a})$; NO_2; $OC(O)R^{12}$; $N(R^{12})C(O)R^{12a}$; $N(R^{12})S(O)_2R^{12a}$; $N(R^{12})S(O)R^{12a}$; $N(R^{12})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})C(O)OR^{12a}$; o $OC(O)N(R^{12}R^{12a})$;

R^{12}, R^{12a}, R^{12b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

T es fenilo; o heterociclo aromático de 5 a 6 miembros, en el que T está sustituido con $N(R^{13a})C(O)N(R^{13b}R^{13})$ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^{14}, que son iguales o diferentes;

R^{14} es halógeno; CN; $C(O)OR^{15}$; OR^{15}; $C(O)R^{15}$; $C(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2R^{15}$; $S(O)R^{15}$; $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$; SR^{15}; $N(R^{15}R^{15a})$; NO_2; $OC(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)R^{15a}$; $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$; o alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes; R^{13a}, R^{13b}, R^{15}, R^{15a}, R^{15b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R^{13} es H; T^2; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{16}, que son iguales o diferentes;

R^{16} es halógeno; CN; $C(O)OR^{17}$; OR^{17}; $C(O)R^{17}$; $C(O)N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)_2N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)_2R^{17}$; $S(O)R^{17}$; $N(R^{17})S(O)_2N(R^{17a}R^{17b})$; $N(R^{17})S(O)N(R^{17a}R^{17b})$; SR^{17}; $N(R^{17}R^{17a})$; NO_2; $OC(O)R^{17}$; $N(R^{17})C(O)R^{17a}$; $N(R^{17})S(O)_2R^{17a}$; $N(R^{17})S(O)R^{17a}$; $N(R^{17})C(O)N(R^{17a}R^{17b})$; $N(R^{17})C(O)OR^{17a}$; $OC(O)N(R^{17}R^{17a})$; o T^2;

R^{17}, R^{17a}, R^{17b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

Opcionalmente, R^{13}, R^{13b} están unidos junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar al menos el átomo de nitrógeno como un heteroátomo de anillo que contiene de un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros; o anillo heterobicíclico de 8 a 11 miembros, en el que el anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros; y el anillo heterobiciclilo de 8 a 11 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{18}, que son iguales o diferentes;

T^2 es cicloalquilo C_{3-7}; heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo, en el que T^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{18}, que son iguales o diferentes;

R^{18} es halógeno; CN; $C(O)OR^{19}$; OR^{19}; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^{19}$; $C(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2R^{19}$; $S(O)R^{19}$; $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$; SR^{19}; $N(R^{19}R^{19a})$; NO_2; $OC(O)R^{19}$; $N(R^{19})C(O)R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)R^{19a}$; $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$; $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$; o alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}, que son iguales o diferentes;

R^{19}, R^{19a}, R^{19b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R^{20} es halógeno; CN; $C(O)OR^{21}$; OR^{21}; $C(O)R^{21}$; $C(O)N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)_2R^{21}$; $S(O)R^{21}$; $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$; $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$; SR^{21}; $N(R^{21}R^{21a})$; NO_2; $OC(O)R^{21}$; $N(R^{21})C(O)R^{21a}$; $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$; $N(R^{21})S(O)R^{21a}$; $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$; $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$; o $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$;

R^{21}, R^{21a}, R^{21b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

En caso de que una variable o sustituyente pueda seleccionarse entre un grupo de diferentes variantes y dicha variable o sustituyente aparezca más de una vez en las variantes respectivas, pueden ser iguales o diferentes.

Los compuestos de la presente invención muestran, en general, buenas propiedades farmacéuticamente relevantes. Sorprendentemente, se ha descubierto que compuestos preferidos de fórmula (I), en la que T es fenilo y que tienen una sustitución de F en el anillo fenilo en posición meta relativa al grupo urea, de los que no se espera que tengan sucesos genotóxicos aunque se sabe generalmente en la técnica que contienen un grupo fenilurea, pueden formar metabolitos genotóxicos.

Dentro del significado de la presente invención, los términos se usan como se indica a continuación:

"Alquilo" significa una cadena de carbono de cadena lineal o ramificada. Cada hidrógeno de un carbono del alquilo puede estar reemplazado por un sustituyente.

"Alquilo C_{1-4}" se refiere a una cadena de alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo, si está presente al final de una molécula: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, o, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_2)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$, cuando dos restos de una molécula están engarzados por el grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono del alquilo C_{1-4} puede estar reemplazado por un sustituyente.

"Alquilo C_{1-6}" se refiere a una cadena de alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo, si está presente al final de una molécula: alquilo C_{1-4}, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo; *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$, cuando dos restos de una molécula están engarzados por el grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono del alquilo C_{1-6} puede estar reemplazado por un sustituyente.

"Cicloalquilo C_{3-7}" o "anillo cicloalquilo C_{3-7}" se refiere a una cadena de alquilo cíclica que tiene 3 - 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo. Cada hidrógeno de un carbono del cicloalquilo puede estar reemplazado por un sustituyente.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere generalmente que el halógeno sea flúor o cloro.

"Heterociclilo de 4 a 7 miembros" o "heterociclo de 4 a 7 miembros" se refiere a un anillo con 4, 5, 6 o 7 átomos de anillo que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está totalmente, parcialmente o insaturado) en el que al menos un átomo del anillo hasta 4 átomos del anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), oxígeno y nitrógeno (incluyendo $=N(O)-$) y en el que el anillo está engarzado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Son ejemplos para heterociclos de 4 a 7 miembros, azetidina, oxetano, tietano, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, diazepano, azepina u homopiperazina.

"heterobiciclilo de 8 a 11 miembros" o "heterobiciclo de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema heterocíclico de dos anillos con de 8 a 11 átomos de anillo, en el que al menos un átomo del anillo está compartido por ambos anillos y que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está totalmente, parcialmente o insaturado) en el que al menos un átomo del anillo hasta 6 átomos del anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo $-S(O)-$, $-S(O)_2-$),

oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está engarzado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Son ejemplos para heterobiciclo de 8 a 11 miembros, indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, bencimidazol, bencimidazolina, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, isoquinolina, decahidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroisoquinolina, benzacepina, purina o pteridina. El término heterobiciclo de 8 a 11 miembros también incluye estructuras espiro de dos anillos como 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano o heterociclos enlazador por puentes como 8-aza-biciclo[3.2.1]octano.

"Heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros" o "heterociclo aromático de 5 a 6 miembros" se refiere a un heterociclo obtenido a partir de ciclopentadienilo o benceno, en los que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, - $S(O)_2$-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-). Son ejemplos para tales heterociclos, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piranio, piridina, piridazina, pirimidina, triazol, tetrazol.

Son compuestos preferidos de fórmula (I) aquellos compuestos en los que uno o más restos contenidos en los mismos tienen los significados que se dan más adelante, siendo todas las combinaciones definiciones de sustituyente preferido un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula (I), la presente invención también incluye todas las formas tautoméricas y estereoisoméricas y mezclas de las mismas en todas las relaciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes que se mencionan más adelante tienen independientemente el siguiente significado. De este modo, uno o más de estos sustituyentes pueden tener uno o más de los significados preferidos que se dan más adelante.

Preferentemente, X es O.

Preferentemente, m y n son independientemente 1 o 2.

Preferentemente, m + n = 2 o 3.

Preferentemente, o es 1 o 2. Más preferentemente, o es 1.

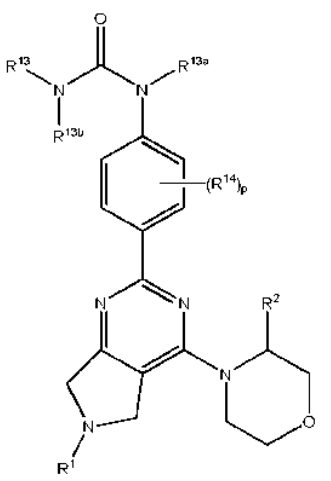
Preferentemente, T es fenilo; piridina; pirimidina; piridazina; o pirazina (más preferentemente, fenilo; o piridina; incluso más preferentemente, fenilo), en el que T está sustituido con $N(R^{13a})C(O)N(R^{13b}R^{13})$ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^{14}, que son iguales o diferentes.

Preferentemente, R^{13a}, R^{13b} son H.

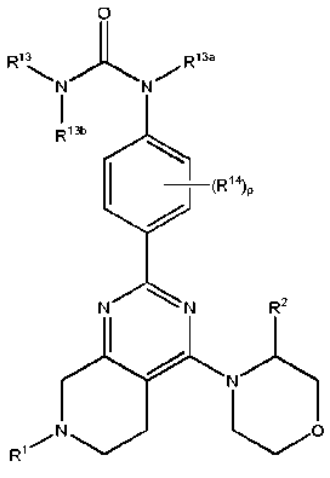
Preferentemente, T está sustituido únicamente con $N(R^{13a})C(O)N(R^{13b}R^{13})$. En una realización preferida adicional, T está sustituido adicionalmente con uno o dos R^{14}, que son iguales o diferentes, más preferentemente un R^{14}. En caso de que T esté sustituido con uno o dos (preferentemente uno) R^{14}, se prefiere que al menos un R^{14} esté meta sustituido en relación al grupo $N(R^{13a})C(O)N(R^{13b}R^{13})$.

Preferentemente, R^{14} es un sustituyente de flúor.

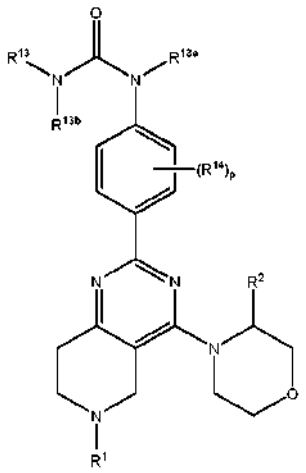
Son compuestos preferidos de fórmula (I) aquellos, en los que X, m, n, o, T están seleccionados para dar la fórmula (Ia), (Ib) o (Ic)



(Ia)



(Ib)



(Ic)

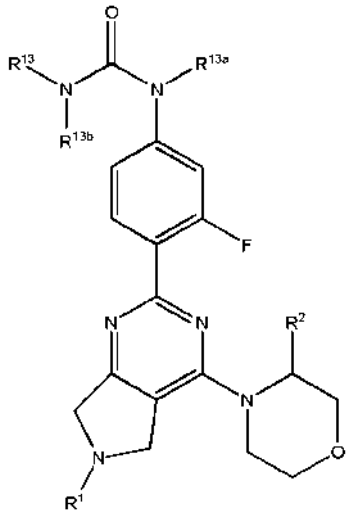
,

en las que p es 0, 1, o 2.

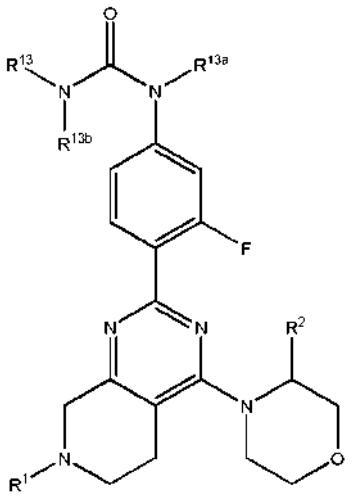
Son incluso más preferidos, compuestos de fórmula (Ia).

En una realización preferida, p es 0. En otra realización preferida, p es 1 o 2, más preferentemente 1.

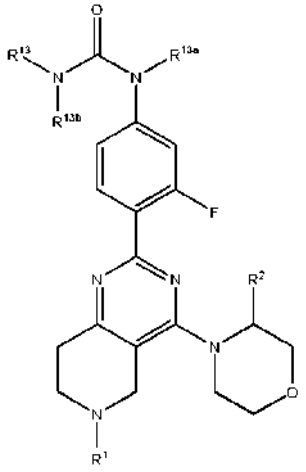
Son compuestos incluso más preferidos de fórmula (I) aquellos, en los que X, m, n, o, T, R^{14} están seleccionados para dar la fórmula (Id), (Ie) o (If)



(Id)



(Ie)



(If)

Son incluso más preferidos, compuestos de fórmula (Id).

Preferentemente, R^1 es H; $C(O)R^1$; $S(O)_2R^3$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; $C(O)OR^3$; $C(O)NHR^3$; T^1 opcionalmente sustituido; o CH_2-T^1 opcionalmente sustituido. Más preferentemente, R^1 es H; $C(O)R^3$; $S(O)_2R^3$; alquilo C_{1-6} sin sustituir; $C(O)OR^3$; T^1 opcionalmente sustituido; o CH_2-T^1 opcionalmente sustituido.

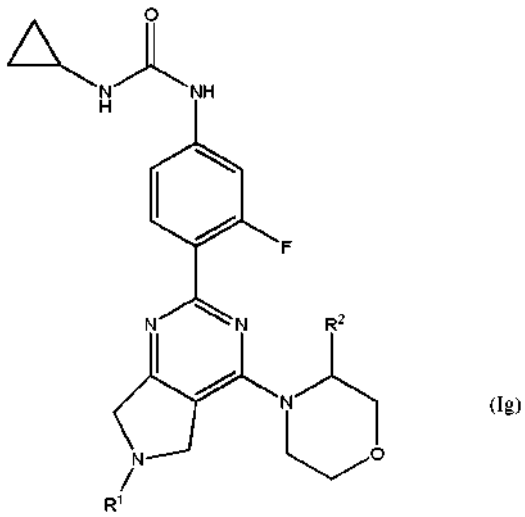
R^3 es preferentemente H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; T^1 opcionalmente sustituido; o CH_2-T^1 opcionalmente sustituido.

Preferentemente, T^1 es fenilo; o cicloalquilo C_{3-7} y en el que T^1 está opcionalmente sustituido con uno o más R^6, que son iguales o diferentes.

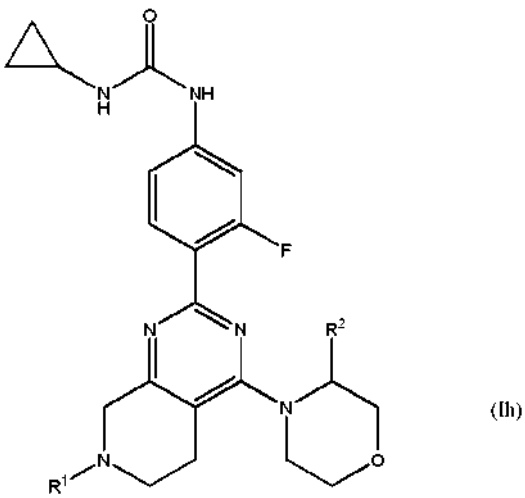
Preferentemente, R^2 es metilo o hidrógeno.

Preferentemente, R^{13} es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; T^1 opcionalmente sustituido; o CH_2-T^1 opcionalmente sustituido. Más preferentemente, es R^{13} H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; o T^1 opcionalmente sustituido. Incluso más preferentemente, R^{13} es H; alquilo C_{1-6} sin sustituir; ciclopropilo; o CH_2-ciclopropilo. Incluso más preferentemente, R^{13} es H; alquilo C_{1-6} sin sustituir; o ciclopropilo. Incluso más preferentemente, R^{13} es ciclopropilo; etilo; fluoroetilo; o hidroxietilo. Incluso más preferentemente, R^{13} es ciclopropilo.

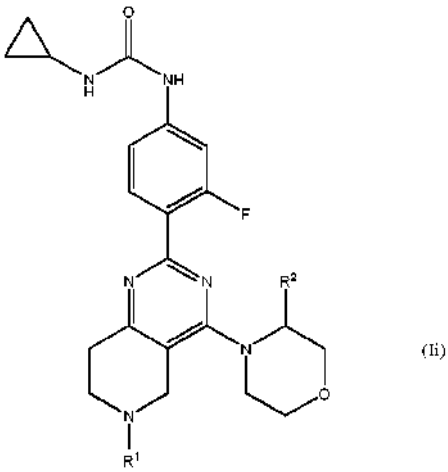
Son compuestos incluso más preferidos de fórmula (I) aquellos, en los que X, m, n, o, T, R^{13}, R^{13a}, R^{13b}, R^{14} están seleccionados para dar la fórmula (Ig), (Ih) o (Ii)



(Ig)



(Ih)



(Ii)

Son incluso más preferidos compuestos de fórmula (Ig).

También son objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que algunos o todos de los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos.

Son seleccionados compuestos preferidos adicionales de la presente invención entre el grupo que consiste en

(S)-1-(4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5SH-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(R) -1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S) -1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7, 8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
(S)-1-etil-3-(4-(6-(4-fluorobencil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-(4-fluorobenzoil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobencil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobenzoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-N-etil-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida;
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropil urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-neopentil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-etil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(7-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3- etilurea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-etil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-neopentil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-propilurea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-iso-propilurea;
(S)-1-(3-hidroxipropil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(3-metoxipropil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclobutil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(7-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7, 8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-(4-(7-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropi lurea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

(S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-neopentil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-etil-3-(4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
(S)-1-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea;
(S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7, 8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo;
N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida;
(S)-1-(6-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-metilo;
1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-metilo;
(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
(S)-N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-N-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(piridin-3-il)acetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-(3-(dimetilamino)propanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
1-etil-3-(4-(7-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de metilo;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de etilo;
1-((4-(7-acetil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-((4-(6-acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(3-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-etil-3-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-il)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-(2,5-difluoro-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-etil-3-(3-metil-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-(3-hidroxifenil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(2-aminoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(2-amino-2-oxoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
ácido
(S)-2-(3-(4-(6-(etoxicarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)ureido)acético;
2-(5-(3-etilureido)pirazin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-etil urea;
4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(4-(hidroximetil)fenil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-(piridin-4-il)ureido)fenil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;

4-(2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-metilo;
(S)-1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-etilurea;
2-(4-(3-(2-acetamidoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(2-(metilamino)-2-oxoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperidin-4-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-4-oxobutan-amida;
4-((2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperidin-4-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-N-(4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-4-oxobutil)acetamida;
ácido (S)-4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)butanoico;
(S)-N-(3-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-3-oxo-propil)-N-metilacetamida;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-ureidopropanoil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(2,6-difluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-(2,3-difluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
2-(4-(3-etilureido)-2,5-difluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-etilureido)-2,6-difluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
1-etil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-etilurea;
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-((4-(6-acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-etilurea;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
1- ((4-(6-acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo;

(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo;
(S)-2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-etilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-metilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
1-((3-fluoro-4-(6-isopropil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
1-((3-fluoro-4-(6-isopropil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
(S)-1-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
(S)-1-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
(R)
-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
(R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y metabolitos de los mismos.

Cuando puede aparecer tautomerismo, como, por ejemplo, tautomerismo ceto-enol, de compuestos de la fórmula general (I), las formas individuales, como, por ejemplo, la forma ceto y enol, están comprendidas por separado y juntas en forma de mezclas en cualquier relación. Lo mismo se aplica para estereoisómeros, como, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmeros.

Especialmente, compuestos de fórmula (I), en la que el anillo morfolino o tiomorfolino está sustituido con un R^2 en la posición 3 están abarcados por la presente invención como isómeros o enantiómeros o mezclas de los mismos en relación al centro de carbono quiral respectivo.

Si se desea, pueden separarse isómeros por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para enantiómeros usando, por ejemplo, fases estacionarias quirales. Además, pueden aislarse enantiómeros convirtiéndolos en diastereoisómeros, es decir, acoplando con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación posterior de los diastereoisómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Pueden caracterizarse y diferenciarse formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) usando una diversidad de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros de Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes).

En caso de que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales utilizables farmacéuticamente. Por tanto, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, en forma de sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, pueden presentarse y pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de

hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos para el experto en la materia. Si los compuestos de la fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas de acuerdo con la fórmula (I) pueden obtenerse por procedimientos habituales que son conocidos para el experto en la materia, como, por ejemplo, poniendo en contacto estos con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula (I) que, debido a baja compatibilidad fisiológica, no nos directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

A lo largo de la invención, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el correspondiente compuesto, vehículo o molécula es adecuada para su administración a seres humanos. Preferentemente, este término significa que ha recibido autorización de un organismo regulador como la EMA (Europa) y/o la FDA (EE.UU.) y/o cualquier otro organismo regulador nacional para uso en animales, preferentemente en seres humanos.

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de acuerdo con la invención.

Si se desea, se pueden ensayar los efectos de los compuestos reivindicados sobre la actividad de mTOR, por ejemplo usando mTOR etiquetado con un epítopo expresado transitoriamente en una línea de células de mamíferos tal como HEK293 que se hace inmunoprecipitar con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la etiqueta del epítopo (Knight y col. 2004, Bioorganic and Medicinal Chemistry 12, 4749-4759). Otro ensayo emplea la proteína mTOR enriquecida a partir de células o lisados tisulares usando métodos convencionales de purificación de proteínas. En este ensayo, se usa una proteína de fusión con GST de la quinasa P70 S6 como sustrato. Se detecta la fosforilación de P70 S6 usando un anticuerpo fosfoespecífico primario (dirigido contra la treonina 389 fosforilada) y un anticuerpo secundario unido a enzima en un ensayo ELISA (documento US-A 2004/0191836).

De acuerdo con la presente invención, la expresión "mTOR" o "quinasa mTOR" significa la proteína mTOR (Tsang y col., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). El gen que codifica mTOR se encuentra en el locus 1p36.2 del mapa del cromosoma humano y se expresa ampliamente en tejidos humanos.

Como se muestra en los ejemplos, se ensayaron los compuestos de la invención para su establecer su selectividad para mTOR en comparación con otras quinasas. Tal como se muestra, todos los compuestos ensayados se unen a mTOR de manera más selectiva que las quinasas PI3Kd o DNA-PK (véase la tabla 4 siguiente). En consecuencia, se considera que los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o el tratamiento de las enfermedades y trastornos asociados con mTOR, por ejemplo, trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, o alérgicos, o enfermedades proliferativas, rechazo al trasplante, enfermedad de hospedador frente a injerto, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas o enfermedades neurodegenerativas.

Además, se espera que los compuestos preferidos de la presente invención de fórmula (I), donde T es fenilo y tiene una sustitución F del anillo fenilo en la posición meta con respecto al grupo urea no tengan características genotóxicas.

Se utilizan datos de toxicología genética como sustitutos de los datos de carcinogenicidad a largo plazo durante el desarrollo temprano. El objetivo del ensayo de genotoxicidad es identificar los fármacos candidatos potencialmente peligrosos. Los resultados de los ensayos de toxicidad genética junto con los datos agudos y subcrónicos se usan como base para homologar los ensayos clínicos de los fármacos candidatos. Con pocas excepciones, los compuestos mutagénicos se apartan del desarrollo. Las sustancias que deterioran el ADN no se pueden desarrollar como compuestos farmacéuticos salvo en algunas situaciones en las que se producen necesidades médicas no satisfechas, diagnósticos que suponen una amenaza para la vida, o una expectativa de vida corta. Por lo tanto, el ensayo de toxicología genética, por ejemplo, en el ensayo Ames, en el descubrimiento y la optimización de fármacos sirve para identificar mutágenos y eliminarlos del desarrollo (Custer y Sweder, 2008. Current Drug metabolism 9, 978-985).

El ensayo Ames de mutagenicidad en Salmonella/microsoma (ensayo de Salmonella; ensayo Ames) es un ensayo normalizado de mutación inversa bacteriana a corto plazo diseñado para detectar un amplio intervalo de sustancias químicas que pueden producir daño genético que conduce a mutaciones génicas. El ensayo emplea algunas cepas de Salmonella dependientes de histidina, donde cada una de ellas incluye diferentes mutaciones en diversos genes del operón de histidina (Mortelmans y Zeiger 2000, Mutation Research 455, 29-60).

Es sabido en la técnica que los compuestos que contienen restos de fenil urea pueden formar metabolitos de anilina que se pueden metabolizar adicionalmente para formar compuestos genotóxicos.

Los correspondientes metabolitos potenciales de anilina de los compuestos de la presente invención con y sin un grupo flúor en posición meta con respecto al grupo urea se han sintetizado y ensayado en el ensayo de Ames con y sin fracción S9 de hígado de rata (véase más adelante, Ejemplo 196). El metabolito de anilina potencial no sustituido (compuesto metabolito del ejemplo 137) es Ames positivo cuando se ensaya con fracción S9 de hígado de rata. Como

se muestra en el ejemplos, la sustitución con un grupo flúor en posición orto con respecto al grupo amino da como resultado un metabolito que es Ames positivo con el extracto metabólico S9. Sorprendentemente, una sustitución F del anillo fenilo en la posición meta con respecto al grupo amino es Ames negativa con extracto metabólico S9. Si se forma en el organismo el metabolito de anilina sustituido con meta-flúor, no se espera que se convierta adicionalmente en una molécula genotóxica, incluso si se administra en un tratamiento a largo plazo de enfermedades crónicas tal como enfermedades inflamatorias.

Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo con un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más composiciones farmacéuticas diferentes.

"Composición farmacéutica" significa uno o más principios activos, y uno o más principios inertes que constituyen el portador, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada premezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o el vehículo con el que se administra el agente terapéutico. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, incluyendo pero sin limitarse a aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un portador preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía oral. Una solución salina y una disolución acuosa de dextrosa son portadores preferidos cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las disoluciones acuosas de dextrosa y las disoluciones de glicerol se emplean preferentemente como portadores líquidos para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoesterato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche en polvo desnatada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también pueden incluir cantidades pequeñas de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y portadores tradicionales tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir portadores normalizados tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de portador con el fin de proporcionar la forma para la administración adecuada al paciente. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más compuestos adicionales como principios activos similares a uno o más compuestos de fórmula (I) no siendo son el primer compuesto en la composición o los inhibidores de mTOR. Los compuestos bioactivos adicionales pueden ser esteroides, antagonistas del leucotrieno, ciclosporina o rapamicina.

Los compuestos de la presente invención o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptables y el resto de agente(s) farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede tener lugar por separado o secuencialmente en cualquier orden. Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con el resto de componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, convenientemente de la manera conocida para dichos compuestos en la técnica.

Se incluye además en la presente invención que el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) se administra junto con otro fármaco o agente farmacéuticamente activo y/o que la composición farmacéutica de la invención comprende además dicho fármaco o agente farmacéuticamente activo.

En este contexto, el término "fármaco o agente farmacéuticamente activo" incluye un fármaco o agente farmacéutico que estimulará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo investigado, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico.

"Combinada" o "en combinación" o "combinación" debe entenderse como una administración simultánea funcional, donde alguno o todos los compuestos se pueden administrar por separado, en diferentes formulaciones, diferentes modos de administración (por ejemplo, subcutánea, intravenosa u oral) y diferentes tiempos de administración. Los compuestos individuales de dichas combinaciones se pueden administrar tanto de manera secuencial en composiciones farmacéuticas separadas así como en composiciones farmacéuticas combinadas.

Por ejemplo, en la terapia de la artritis reumatoide, se contempla la combinación con otros agentes quimioterapéuticos o anticuerpos. Los ejemplos adecuados de agentes farmacéuticamente activos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención y sus sales para el tratamiento contra la artritis reumatoide incluyen: inmunosupresores tales como amtolmetin guacilo, mizoribina y rimexolona; agentes anti-TNFα tales como etanorcept, infliximab, Adalimumab, Anakinra, Abatacept, Rituximab inhibidores de la tirosina quinasa tales como leflunomida; antagonistas de la kalikreína tales como subreum; agonistas de la interleuquina 11 tales como oprelvekina; agonistas del interferón beta 1; agonistas del ácido hialurónico tales como NRD-101 (Aventis); antagonistas del receptor de la interleuquina 1 tales como anakinra; antagonistas de CD8 tales como clorhidrato de amiprilosa; antagonistas de la proteína del precursor beta amiloide tales como reumacon; inhibidores de la metaloproteasa de matriz tales como cipemastat y otros fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades (DMARD) tales como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, hidroxicoroquina, auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de oro sodio y penicilamina.

En particular, el tratamiento definido en el presente documento se puede aplicar como tratamiento único o puede implicar, además de los compuestos de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencionales. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer. Los agentes adecuados que se van a usar en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, tal como se usa en oncología médica como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno melfalano, clorambucilo, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas del tipo 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas del tipo de la adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina epirrubicina, Idarrubicina mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca del tipo de la vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides del tipo paclitaxel y taxótero); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas de tipo etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecinas);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por defecto del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, Letrozol vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de la quinasa c-Src del tipo 4-(6-cloro- 2,3 -metilendioxianilino)-7- [2-(4-metilpiperazin- 1 -il)etoxi] -5 -tetrahidropiran- 4-iloxi-quinazolina (AZD0530) y N-(2-cloro-6-metil- fenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin- 4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825), e inhibidores de la metaloproteinasa de tipo marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de la uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo trastuzumab dirigido contra-erbB2 [Herceptin™] y el anticuerpo cetuximab dirigido contra erbB1 [C225]); dichos inhibidores incluyen también, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD 1839), Λ/1-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033) e inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib), inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de las serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de la señalización celular mediante las quinasas MEK y/o Akt;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo bevacizumab dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (Avastin™^{M}) e inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como 4-(4-bromo-2-fiuoroanilino)-6-metoxi-7-(1 -metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 comprendido en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 comprendido en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documentos WO 98/35985) y SU1 1248 (sunitinib; documento WO 01/60814, y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina αvβ3 y la angiostatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 99/02166;

(vii) tratamientos de sentido contrario, por ejemplo, los que se dirigen a las dianas citadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un agente de sentido contrario dirigido contra ras;

(viii) soluciones de tratamiento génico, incluyendo soluciones para sustituir genes anómalos tales como p53 anómalo BRCA1 o BRCA2 anómalos, soluciones GDEPT (tratamiento de profármaco enzimático dirigido contra gen) tales como usando la citosina desaminasa, enzima timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y soluciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como un tratamiento génico de resistencia multifármacos; y (ix) soluciones inmunoterapéuticas, que incluyen soluciones ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, soluciones para disminuir la anergia de los linfocitos T, soluciones usando células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, soluciones usando líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y soluciones usando anticuerpos antiidiotípicos.

Se describen tratamientos combinados adicionales en el documento WO-A 2009/008992.

Por consiguiente, los compuestos individuales de dichas combinaciones se pueden administrar en composiciones farmacéuticas tanto secuencialmente como en forma separada así como de forma simultánea en composiciones farmacéuticas combinadas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, topica, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y de la gravedad de las dolencias que se están tratando y de la naturaleza del principio activo. Se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

En el uso práctico, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar como el principio activo en una premezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo la intravenosa). En la preparación de las composiciones para una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elíxires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria más ventajosa, en cuyo caso, se emplean obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas normalizadas. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje del compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente un 2 por ciento y aproximadamente un 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos se pueden administrar también por vía intranasal, por ejemplo, como gotas líquidas o pulverizaciones.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares pueden contener también un aglutinante tal como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma farmacéutica unitaria es una cápsula, esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes otros materiales diversos como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden revestir con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elíxir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente endulzante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también por vía parenteral. Se pueden preparar disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclados adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Se pueden preparar también dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso ordinarias, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación en otro momento de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que se pueda administrar fácilmente mediante una jeringuilla. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y tiene que conservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, rectal, topica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral.

La dosificación eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto concreto empleado, el modo de administración, la dolencia que se está tratando y la gravedad de la dolencia que se está tratando. Una persona experta en la materia puede dilucidad fácilmente dicha dosificación.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá normalmente de numerosos factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la dolencia precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la ruta de administración. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, artritis reumatoide (AR), estará generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de receptor (mamífero) por día y más normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad diaria real estaría normalmente entre 70 y 700 mg y esta cantidad puede administrarse en una única dosis por día o más normalmente en varias (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis cada día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una de sus sales, profármacos o metabolitos farmacéuticamente aceptables, como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) per se. Se prevé que serían adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de las otras dolencias referidas anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico estimulará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo investigado, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico.

Además, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento, curación, prevención, o mejora potenciada de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término incluye también en su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con mTOR.

En el contexto de la presente invención, una enfermedad o trastorno asociado con mTOR se define como una enfermedad o trastorno en el que está implicado mTOR.

En una realización preferida, las enfermedades o trastornos asociados con mTOR son trastornos o enfermedades inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, o alérgicos o un rechazo al trasplante o una enfermedad de hospedador frente a injerto.

En consecuencia, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención para su uso en un método de tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, o alérgicos o un rechazo al trasplante o una enfermedad de hospedador frente a injerto.

De acuerdo con la presente invención, una enfermedad autoimmune es una enfermedad que está al menos parcialmente provocada por una reacción inmune del organismo frente a sus propios componentes, por ejemplo, proteínas, lípidos o ADN.

En una realización preferida, la enfermedad autoimmune es seleccionada entre el grupo que consiste de artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (EII; enfermedad de Crohns y colitis ulcerosa), psoriasis, lupus sistémico eritematoso (LSE), y esclerosis múltiple (EM).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria debilitante progresiva crónica, que afecta aproximadamente a un 1 % de la población mundial. La AR es una artritis poliarticular simétrica que afecta principalmente a las articulaciones pequeñas de las manos y los pies. Además de inflamación en el sinovio, el revestimiento de la articulación, el frente agresivo de tejido denominado pannus invade y destruye las estructuras articulares (Firestein 2003, Nature 423:356 (-361).

La enfermedad inflamatoria del intestino (EII) se caracteriza por una recaída crónica de la inflamación intestinal. La EII se subdivide en fenotipos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn implica de forma más frecuente el íleon y el colon terminal, es transmural y discontinua. Por el contrario, en la colitis ulcerosa, la inflamación es continua y limitada a las capas de la mucosa rectal y colónica. En aproximadamente el 10 % de los casos circunscritos al recto y al colon, no se puede hacer una clasificación definitiva de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerosa y se designan como 'colitis indeterminadas'. Ambas enfermedades incluyen la inflamación extraintestinal de la piel, los ojos, o las articulaciones. Las lesiones inducidas por neutrófilos se pueden prevenir mediante el uso de inhibidores de la migración de neutrófilos (Asakura y col., 2007, World J Gastroenterol. 13(15): 2145-9).

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 2 % de la población. Se caracteriza por ronchas en la piel con costras rojas, que se encuentran usualmente en el cuello cabelludo, los codos, y las rodillas, y puede estar asociada con artritis grave. Las lesiones se producen por una proliferación e infiltración anómala de células inflamatorias en la dermis y la epidermis (Schon y col., 2005, New Engl. J. Med. 352:1899-1912).

El lupus sistémico eritematoso (LSE) es una enfermedad inflamatoria crónica generada por la activación de linfocitos B mediada por linfocitos T, que da como resultado glomerulonefritis e insuficiencia renal. El LSE se caracteriza en sus etapas iniciales por la expansión de células con memoria aurorreactivas dureaderas (D'Cruz y col., 2007, Lancet 369(9561):587-596).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica inflamatoria y desmielinante. Se ha considerado como un trastorno autoinmune mediado por linfocitos T auxiliares CD4+ de tipo 1, pero recientes estudios han indicado un papel de otras células inmunes (Hemmer y col., 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3,291-301).

La enfermedad de hospedador frente a injerto (GVDH) es una complicación mayor en el trasplante alogénico de médula ósea. GVDH está producido por linfocitos T del donante que reconocen y reaccionan a diferencias de los receptores en el sistema del complejo de histocompatibilidad, dando como resultado una morbilidad y mortalidad significativas.

El rechazo al trasplante (rechazo al trasplante del aloinjerto) incluye, sin limitación, rechazo al aloinjerto agudo y crónico posterior a, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea. Se sabe que los linfocitos T juegan un papel central en la respuesta inmune específica de rechazo del aloinjerto.

En una realización preferida adicional, la enfermedad o trastorno asociado con mTOR es una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

Las enfermedades y trastornos asociados especialmente con mTOR son trastornos o enfermedades proliferativas, especialmente cáncer.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

El cáncer comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y la diseminación incontroladas de células anómalas. Todos los tipos de cánceres implican generalmente alguna anomalía en el control del crecimiento, la división y la supervivencia celular, dando como resultado el crecimiento de células malignas. Los factores clave que contribuyen a dicho crecimiento de células malignas son la independencia de las señales del crecimiento, insensibilidad a las señales anticrecimiento, elusión de la apoptosis, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, invasión y metástasis de tejidos, e inestabilidad del genoma (Hanahan y Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100, 57-70).

Normalmente, los cánceres se dividen en cánceres hematológicos (por ejemplo leucemias y linfomas) y cánceres sólidos tales como sarcomas y carcinomas (por ejemplo cánceres del cerebro, mama, pulmón, colon, estómago, hígado, páncreas, próstata, ovario).

Especialmente, se espera que para los cánceres en los que la ruta de transducción de señales PI3K/Akt está activada, por ejemplo, debido a la inactivación del supresor tumoral PTEN o a la activación de mutaciones en PIK3A, el gen que codifica la subunidad p110a (p110alfa) de la fosfoinositida-3 quinasa catalítica, respondan al tratamiento con inhibidores de mTOR (Garcia-Echeverria y Sellers, 2008, Oncogene 27, 5511-5526). Los ejemplos de cánceres con una elevada incidencia de mutaciones PTEN y/o activación de PI3K/Akt son el carcinoma endometrial, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, hepatocarcinoma, cáncer de ovarios, carcinoma de tiroides, cáncer de células renales, cáncer de mama, cáncer de próstata y tumores estromales gastrointestinales (GIST). Los resultados más prometedores con los inhibidores de mTOR se han obtenido en el

carcinoma de células renales (CCR), linfoma de células del manto y cánceres endometriales (Faivre y col., 2006. Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8): 671-688). Además, los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para el tratamiento de leucemias que incluyen la LLA y la LMC), mieloma múltiple y linfomas.

mTOR juega un importante papel en la angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos para proporcionar oxígeno y nutrientes a las células en crecimiento y división. En este contexto, mTOR controla la producción de proteínas HIF1-α e HIF1-β, que son subunidades del factor inducible por hipoxia (HIF), un factor de transcripción que controla la expresión de genes cuyos productos juegan un papel en la angiogénesis, la proliferación celular, la motilidad y la supervivencia. Dos importantes proteínas inducidas por HIF son los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la angiopoyetina-2. Se ha notificado recientemente que un inhibidor de mTOR de molécula pequeña puede reducir el crecimiento tumoral, la angiogénesis tumoral y la permeabilidad vascular (Xue y col., 2008. Cancer Research 68(22): 9551-9557).

Además de la tumorigénesis, existe evidencia de que mTOR juega un papel en los síndromes de harmatoma. Recientes estudios han demostrado que las proteínas supresoras tumorales tales como TSC1, TSC2, PTEN y LKB1 controlan estrechamente la señalización de mTOR. La pérdida de estas proteínas supresoras tumorales conduce a un conjunto de dolencias de hamartoma como resultado de una elevada señalización de mTOR (Rosner y col., 2008. Mutation Research 659(3):284-292). Los síndromes con un vínculo molecular establecido para la desregulación de mTOR incluyen el síndrome de Peutz_Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), síndrome de Proteus, enfermedad de Lhermitte-Duclos y esclerosis tuberosa (TSC). Los pacientes con estos síndromes desarrollan característicamente tumores hamartomatosos benignos en múltiples órganos. Otras proteínas supresoras tumorales que afectan la actividad de mTOR son VHL, NF1 y PKD cuya pérdida puede estimular la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de tipo 1, y la enfermedad del riñón poliquístico, respectivamente.

Las enfermedades o trastornos proliferativos comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento de la multiplicación celular. Un ejemplo es la restenosis producida por el sobrecrecimiento de las células vasculares de la musculatura lisa (VSM) tras la angioplastia coronaria con prótesis endovasculares. Para evitar este problema, se han desarrollado prótesis endovasculares que eluyen un fármaco que inhibe el crecimiento de las células VSM. Las prótesis endovasculares revestidas de rapamicina reducen eficazmente la restenosis y han recibido la aprobación de la FDA (Serruys y col., 2006. N. Engl. J. Med. 354(5): 483-95).

En una realización preferida adicional, la enfermedad o trastorno asociado con mTOR es un enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

Recientes estudios han desvelado un papel de mTOR en las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, se ha asociado una elevada actividad de la quinasa mTOR con la hipertrofia cardiaca (agrandamiento del corazón), que es un factor de riesgo principal para la insuficiencia cardiaca. Al nivel celular, la hipertrofia cardiaca se caracteriza por un aumento en el tamaño celular y una síntesis de proteínas potenciada. Aunque existen varios estímulos hipertróficos, tales como neurohormonas y factores de crecimiento peptídicos, y varias cascadas de proteínas quinasas están implicadas en la hipertrofia cardiaca, es probable que todas las fórmulas de estímulos hipertróficos activen la maquinaria general de traducción de proteínas de una manera dependiente de mTOR. De manera remarcable, la inhibición de mTOR por la rapamicina previene la hipertrofia cardiaca en numerosos modelos de ratones transgénicos. Además, la hipertrofia cardiaca inducida por estrés es dependiente de mTOR en ratones. Estos resultados indican que mTOR es crucial para el sobrecrecimiento cardiaco en exceso anómalo, y que los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertrofia cardiaca humana (Tsang y col., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124).

Las enfermedades metabólicas que se pueden tratar con los inhibidores de mTOR comprenden la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, y la obesidad (Tsang y col., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). La diabetes de tipo 1 está producida por la pérdida de la producción de insulina debida a la destrucción de las células β pancreáticas. Los estudios clínicos que utilizan un régimen inmunosupresor que contiene rapamicina para evitar el rechazo de los trasplantes de islotes han mostrado una eficacia significativa en pacientes diabéticos de tipo 1. La diabetes de tipo 2 surge cuando la secreción de insulina de las células β pancreáticas es insuficiente para compensar la resistencia periférica de la insulina (o insensibilidad a la insulina) en el músculo esquelético, hígado y adipocitos. Los datos recientes indican que la activación sostenida de la señalización de mTOR es un acontecimiento crucial que vuelve al sustrato de los receptores de la insulina (IRS) insensible a la insulina. Además, se ha demostrados que la rapamicina restaura la sensibilidad de IRS a la insulina (Shah y col., 2004. Curr. Biol. 14(18): 1650-1656). Por lo tanto, los inhibidores de mTOR son potencialmente útiles en la gestión de la diabetes de tipo 2. La obesidad es una enfermedad metabólica con un riesgo para la salud que aumenta sostenidamente a nivel mundial. Recientes evidencias sugieren que mTOR juega un papel en el metabolismo de los lípidos. Durante la adipogénesis, la expresión de mTOR aumenta drásticamente desde apenas detectable en preadipocitos hasta muy diferenciada en adipocitos completamente diferenciados, y la rapamicina inhibe la diferenciación de los adipocitos (Yeh y col., 1995. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92(24): 11086-90).

Recientes informes sugieren que se pueden usar inhibidores de mTOR para tratar enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, de Alzheimer y de Parkinson. La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo producido por una forma mutante de la proteína huntingtina con repeticiones de glutamina anómalamente largas en el extremo amino. La proteína mutante se agrega en las células neuronales y puede producir daño y toxicidad en las células nerviosas. La rapamicina atenúa la acumulación de huntingtina y la muerte celular, y protege contra la degeneración en modelos animales de la enfermedad de Huntington (Ravikumar y col., 2004. Nat Genet. 36(6): 585-95). Además, la rapamicina induce una respuesta autofágica que se ha sugerido que juega un papel en el aclaramiento de los agregados de huntingtina.

Se producen también agregados de proteínas intracelulares en otras enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer. La proteína Tau se encuentra frecuentemente en cerebros de pacientes con Alzheimer y se cree que contribuye a la formación de ovillos neurofibrilares (por ejemplo en taupatías tales como demencia fronto-temporal). En un modelo de mosca, la rapamicina reduce la concentración de la proteína tau y disminuye la toxicidad producida por la acumulación de tau (Berger y col., 2006. Hum Mol Genet. 2006 Feb 1; 15(3): 433-42). Por lo tanto, los inhibidores de mTOR pueden ser útiles en la prevención de la acumulación de proteína tau tóxica en pacientes con Alzheimer.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con la acumulación y la agregación de proteínas plegadas de manera incorrecta. La prevención de la agregación o la desagregación de proteínas mal plegadas puede proporcionar un beneficio terapéutico retrasando o previniendo la progresión de la EP. El sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) es un mecanismo de degradación importante que actúa sobre proteínas agregadas. Se ha notificado que rapamicina proporciona neuroprotección contra la muerte celular neuronal dopaminérgica inducida por el inhibidor del proteasoma lactacistina. Se ha sugerido que el efecto de la rapamicina está parcialmente mediado por la potenciación de la autofagia a través de la degradación potenciada de las proteínas incorrectamente plegadas (Pan y col., 2008. Neurobiol., Dis. 32(1): 16-25). Por tanto, los compuestos que pueden mejorar la autofagia pueden representar una estrategia prometedora para tratar pacientes con la EP.

En una realización preferida adicional, la enfermedad o el trastorno asociados con mTOR es una enfermedad asociada a autofagia.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a autofagia.

La autofagia es un proceso dependiente de lisosomas mediante el cual las proteínas o los orgánulos dañados en una célula se degradan (Mizushima y col., 2008. Nature 451(7182):1069-75). Durante este proceso, un autofagosoma con una doble membrana encierra el componente de la célula que se va a degradar. A continuación, el autofagosoma se fusiona con un lisosoma que, por ejemplo, degrada proteínas que conducen a una recirculación de los de aminoácidos. La autofagia está principalmente implicada en la degradación de proteínas de larga duración, agregados de proteínas, y orgánulos celulares y otros componentes celulares. Además de su función fisiológica, la autofagia podría aprovecharse para el tratamiento de una variedad de enfermedades producidas por agregados de proteínas plegadas de manera incorrecta, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, Alzheimer o Parkinson. Se describe autofagias adicionales asociadas a enfermedades en el documento WO-A2009/049242.

Un compuesto que induce la autofagia se refiere a un compuesto que induce la autofagia en una célula. Una enfermedad asociada a autofagia en una célula se refiere a una enfermedad que se puede tratar mediante la inducción de la autofagia. Se ha mostrado recientemente que un inhibidor de la quinasa mTOR competitivo para ATP puede inducir la autofagia (Thoreen y col., 2009. J. Biol. Chem. 284(12): 8023-32). De manera interesante, inhibidores de la quinasa mTOR competitivos para ATP parece que inducen la autofagia más eficazmente que rapamicina en células de mamíferos. En su conjunto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para inducir la autofagia en células y para tratar enfermedades asociadas con autofagia.

Otro aspecto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y trastornos asociados con mTOR.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o de una de sus sales para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos o enfermedades inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, o alérgicos o un rechazo al trasplante o una enfermedad de hospedador frente a injerto.

Otro aspecto más de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

Otro aspecto más de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

Otro aspecto más de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a autofagia.

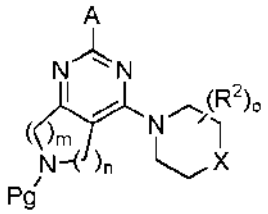
En el contexto de estos usos de la invención, las enfermedades y los trastornos asociados con mTOR son como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "que trata" o "tratamiento" se refiera a todos los procesos, donde puede haber una ralentización, interrupción, detención, o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Los pacientes mamíferos preferidos son pacientes humanos.

Todas las realizaciones descritas anteriormente con respecto a la composición farmacéutica de la invención también se aplican al primer o segundo uso médico o procedimiento anterior de la invención.

En general, pueden prepararse compuestos de la presente invención de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)

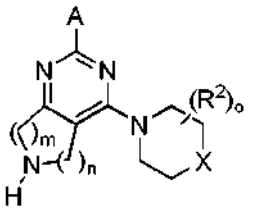


(III)

en la que Pg es un grupo protector adecuado; A es un grupo saliente adecuado; y m, n, o, X, R^2 tienen el significado que se ha indicado anteriormente

(a1) con un compuesto de fórmula T-X^0, en la que X^0 es un grupo funcional de ácido borónico o éster boronato adecuado y T tiene el significado que se ha indicado anteriormente, en una reacción de Suzuki para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es Pg; o

(a2) desproteger el compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (IV)

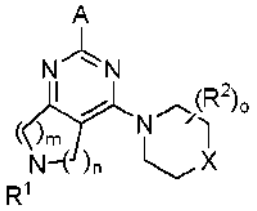


(IV)

y

(b1) opcionalmente, desproteger el producto de la etapa (a1) para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es H, seguido de la etapa opcional de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es H, con un compuesto de fórmula R^1-X^1, en la que X^1 es un grupo saliente adecuado y R^1 se define como se ha indicado anteriormente excluyendo a H, para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es distinto de H; o

(b2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula R^1-X^1, en la que X^1 es un grupo saliente adecuado y R^1 se define como se ha indicado anteriormente excluyendo a H, para dar un compuesto de fórmula (V),



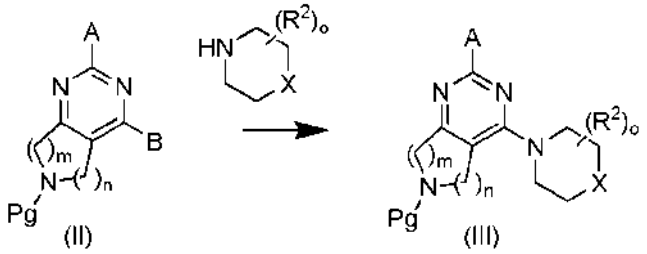
(V)

seguido de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula T-X^0, en la que X^0 es un grupo funcional de ácido borónico o éster boronato adecuado y T tiene el significado que se ha indicado anteriormente, en una reacción de Suzuki para dar un compuesto de fórmula (I).

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (III) haciéndolo reaccionar con un compuesto T-X^0 en una reacción de Suzuki (a1). Un grupo A adecuado puede ser cloro. En caso de que la estructura química de Pg, como Boc, esté abarcadado por la definición de R^1, el compuesto respectivo ya representa un compuesto de la presente invención. Si no, se requiere al menos una etapa adicional (b1) que representa la etapa de desprotección que da como resultado un compuesto de la presente invención, en el que R^1 es H. Opcionalmente, dicho compuesto puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-X^1 para dar un compuesto de la presente invención, en el que R^1 se da como se ha definido anteriormente, excluyendo a H.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (III) puede desprotegerse en una etapa (a2) dando como resultado un compuesto de fórmula (IV), seguido de reacción con un compuesto de fórmula R^1-X^1 para dar el compuesto (V), que después se hace reaccionar con T-X^0 para dar un compuesto de la presente invención.

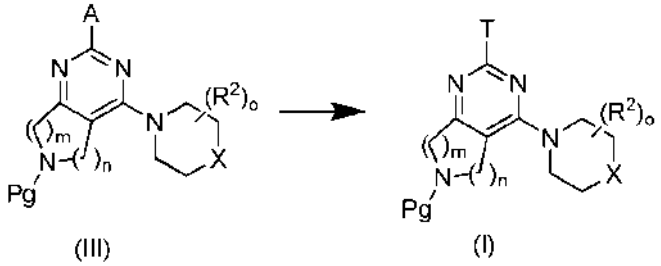
Más específicamente, únicamente a modo de ejemplo, el procedimiento para la preparación de un compuesto de la presente invención puede comprender las etapas de



(II) (III)

Esquema 1

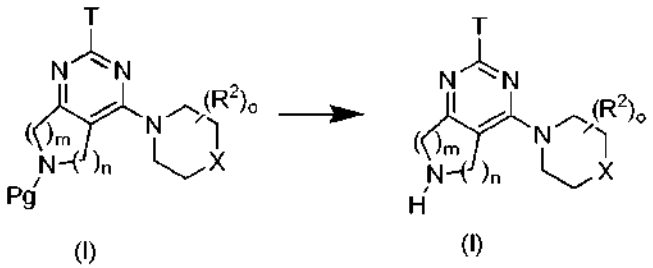
Los compuestos de fórmula (II), en la que Pg representa un grupo protector adecuado (por ejemplo Boc) y A y B son grupos salientes adecuados (por ejemplo Cl) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por un experto en la materia. Los compuestos de fórmula (III) pueden sintetizarse mediante la reacción de compuestos de fórmula (II) con una morfolina o tiomorfolina adecuadamente sustituida, habitualmente en presencia de una base de amina terciaria orgánica (por ejemplo DIPEA) en una diversidad de disolventes posibles. La morfolina o tiomorfolinas están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por un experto en la materia.



(III) (I)

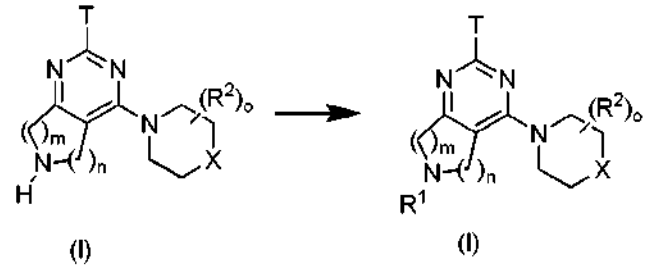
Esquema 2

Los compuestos de fórmula (III) pueden hacerse reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un derivado de ácido borónico o éster boronato adecuado de T, en el que T es como se ha definido anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I), en la que Pg es R^1. Como alternativa, el grupo T puede introducirse inicialmente introduciendo un derivado de amina aromática o amina heteroaromática en condiciones de acoplamiento de Suzuki y posterior conversión en una urea por procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.



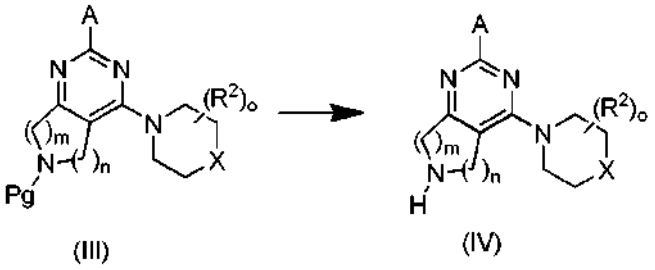
Esquema 3

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es H pueden generarse a partir de compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es Pg mediante la retirada del grupo protector Pg. Por ejemplo, cuando Pg es Boc, entonces puede conseguirse la desprotección usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo con HCl o TFA en un disolvente orgánico). Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es H pueden aislarse en forma de sales o como una base libre.



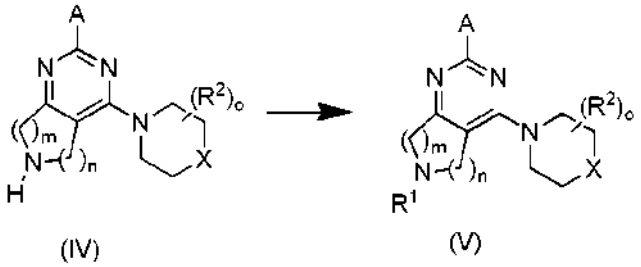
Esquema 4

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es H pueden derivatizarse usando procedimientos convencionales para generar una amplia gama de compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es como se ha definido anteriormente (excepto H). Los compuestos sin sustituir de fórmula (I) (R^1 = H) pueden hacerse reaccionar en condiciones adecuadas con haluros de alquilo para dar compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los compuestos sin sustituir de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar en condiciones adecuadas con aldehídos o cetonas en condiciones de aminación reductora para dar los compuestos sustituidos respectivos de fórmula (I). Los compuestos sin sustituir de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar en condiciones adecuadas con ácidos carboxílicos o cloruros carboxílicos de ácidos para dar compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es $C(O)R^3$ como se ha definido anteriormente. Los compuestos sin sustituir de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar en condiciones adecuadas con cloruros de sulfonilo para dar compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es $S(O)_2R^3$ como se ha definido anteriormente. Los compuestos sin sustituir de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar en condiciones adecuadas con isocianatos para dar compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es $C(O)N(R^3R^{3a})$ como de ha definido anteriormente. Los compuestos sin sustituir de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar en condiciones adecuadas con cloroformiatos para dar compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es $C(O)OR^3$ como se ha definido anteriormente.



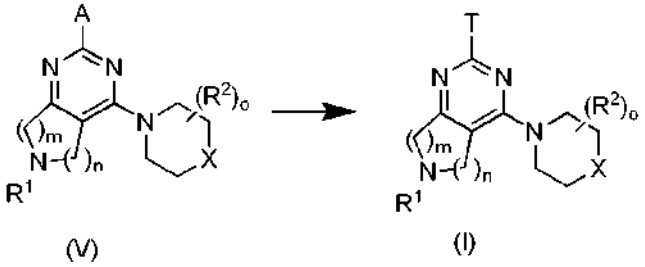
Esquema 5

Como alternativa, el orden de las etapas de síntesis puede modificarse como se describe más adelante. Los compuestos de fórmula (IV) pueden generarse a partir de compuestos de fórmula (III) mediante la retirada del grupo protector Pg. Por ejemplo, cuando Pg es Boc, entonces la desprotección puede conseguirse usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo con HCl o TFA en un disolvente orgánico). Los compuestos de fórmula (IV) pueden aislarse en forma de sales o como base libre.



Esquema 6

Los compuestos de fórmula (IV) pueden derivatizarse de una manera similar a la descrita para compuestos de fórmula (I) con R^1 = H anterior para dar compuestos de fórmula (V).



Esquema 7

Los compuestos de fórmula (V) pueden hacerse reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un derivado de ácido borónico o éster boronato adecuado de T, en el que T es como se ha definido anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I). Como alternativa, el grupo T puede introducirse inicialmente introduciendo un derivado de amina aromática o amina heteroaromática en condiciones de acoplamiento de Suzuki y posterior conversión en una urea por procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Los compuestos de fórmula (V) pueden aislarse si fuera adecuado en forma de sales o como base libre.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por uno de los procedimientos descritos anteriormente o de una manera análoga, así como mediante el uso de procedimientos bien conocidos en la técnica. Para un practicante en la técnica, es evidente que las reacciones anteriores pueden comprender etapas de protección y/o activación adicionales dependiendo de la naturaleza química de sustituyentes adicionales.

Se apreciará que nuevos intermedios descritos en el presente documento forman otra realización de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 Niveles de citoquinas en el modelo de ratón dirigido contra CD3
El experimento se llevó a cabo tal como se describe en el ejemplo 194. Se trataron los animales con los compuestos de ensayo o los controles de vehículos tal como se describe en la Tabla 9.

Figura 2 Hipersensibilidad de tipo retardado en ratones
El experimento se llevó a cabo tal como se describe en el ejemplo 195. el aumento en el grosor de la oreja tras la inyección del estímulo de la hemocianina de lapa californiana (KLH) se expresa. * p<0,05, ***p<0,001, ANOVA con el ensayo posterior de Bonferroni, en comparación con el grupo del vehículo.

Ejemplos

Abreviaturas:

uma	Unidades de masa atómica
Boc	Carboxilato de *terc*-butilo
a	Ancho
salmuera	Solución acuosa saturada de cloruro sódico
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
CD_3OD	Metanol deuterado
CPME	Ciclopentil metil éter
d	Doblete
d_6-DMSO	Dimetilsulfóxido
DCM	Diclorometano
dd	Doblete doble
DIPEA	Diisopropiletilamina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et_3N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Hora(s)
H_2O	Agua
HCl	Cloruro de hidrógeno
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
CLEM	Cromatografía líquida con espectrometría de masas
m	Multiplete

(continuación)

MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
ml	Mililitros
mmol	Milimolar
mp-TsOH	Ácido p-toluenosulfónico soportado por resina de poliestireno
Na_2CO_3	Carbonato sódico
Na_2SO_4	Sulfato sódico
$NaHCO_3$	Hidrogenocarbonato sódico
NH_3	Amoniaco
ºC	Grados Celsius
$Pd(PPh_3)_2(Cl)_2$	Cloruro de bistrifenilfosfino-paladio (II)
Prep.	Preparativa
PTFE	Poli(tetrafluoroeteno)
c	Cuadruplete
qn	Quintuplete
Tr	Tiempo de retención
s	Singlete
sat	Saturado
sept	Septuplete
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
uM	Micromolar

Procedimientos analíticos

Se realizaron análisis en un sistema Agilent 1100 con las siguientes condiciones.

Disolventes:	A = Agua con ácido fórmico al 0,1 %
	B = Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %
Temperatura:	40 ºC
Longitud de onda:	254 nm y 210 nm

Se recogieron datos de espectrometría de masas en un modo de ionización por electronebulización positivo de 150 y 700 uma.

Procedimiento A

Columna: Phenomenex Gemini-C18, 4,6 x 150 mm; 5 micrómetros

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	95,0	5,0
11,00	5,0	95,0
13,00	5,0	95,0
13,01	95,0	5,0
14,00	95,0	5,0

Caudal: 1 ml/min

Procedimiento B

Columna: Phenomenex Gemini-C18, 3,0 x 30 mm; 3 micrómetros

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	95,0	5,0
3,00	5,0	95,0
4,50	5,0	95,0
4,60	95,0	5,0
5,00	95,0	5,0

Caudal: 1,2 ml/min

Procedimiento C

Columna: Phenomenex Gemini-C18, 4,6 x 150 mm; 5 micrómetros

Disolventes: C = Agua con amoniaco al 0,1 %

D = (95 %: 5 %, de acetonitrilo:agua) con amoniaco al 0,1 %

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	% de C	% de D
0,00	95,0	5,0
11,00	0,0	95,0
13,00	0,0	95,0
13,01	95,0	5,0
14,00	95,0	5,0

Caudal: 1 ml/min

Procedimiento D

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 3,0 x 30 mm; 3 micrómetros

Disolventes: C = Agua con amoniaco al 0,1 %

D = (95 %: 5 %, de acetonitrilo:agua) con amoniaco al 0,1 %

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	% de C	% de D
0,00	95,0	5,0
3,00	0,0	100,0
4,50	0,0	100,0
4,60	95,0	5,0
6,00	95,0	5,0

Caudal: 1,2 ml/min

Se realizó un análisis alternativo en un sistema Waters uPLC-SQD

Temperatura: 40 ºC

Longitud de onda: Detección de matriz de fotodiodos 210-400 nm

Los datos de espectrometría de masas se recogieron en modo positivo o negativo, barrido para masas entre 150 y 700 uma.

Procedimiento E

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 micrómetros

Disolventes: A1 = Agua con ácido fórmico al 0,1 %

B1 = Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	% de A1	% de B1
0,00	95,0	5,0
0,20	95,0	5,0
1,00	5,0	95,0
1,50	5,0	95,0
1,70	95,0	5,0
2,70	95,0	5,0

Caudal: 0,5 ml/min

Procedimiento F

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 30 mm; 1,7 micrómetros

Disolventes: A2 = Agua con amoniaco al 0,1 %

B2 = Acetonitrilo con amoniaco al 0,1 %

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	% de A2	% de B2
0,00	95,0	5,0
0,20	95,0	5,0
1,00	5,0	95,0
1,50	5,0	95,0
1,70	95,0	
2,70	95,0	5,0

Caudal: 0,5 ml/min

Espectros de RMN

Se obtuvieron espectros de RMN en una máquina Brucker DPX400.

Condiciones de CLEM preparativa

Se purificaron muestras en un sistema Waters - ZQ prep usando las siguientes condiciones:

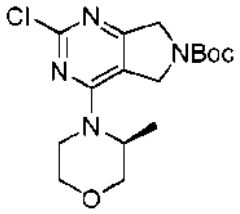
Columna:	Phenomenex Gemini C18, 100 x 30 mm, 5 µm
Disolventes:	pH bajo A = Agua + Ácido fórmico al 0,1 % B = (Acetonitrilo al 95 %: Agua al 5 %) + Ácido fórmico al 0,1 % pH alto C = Agua con amoniaco al 0,1 % D = (95 %: 5 %, de acetonitrilo:agua) con amoniaco al 0,1 %
Caudal:	35 ml/min
Temperatura:	Temperatura ambiente
Longitud de onda:	Matriz de fotodiodos 190-600 nm.
Espec. de masas:	Los datos de espec. de masas se recogieron en modo positivo y negativo, de 150 a 700 uma, usando modos de presión atmosférica e ionización por electronebulización.
Condiciones de gradiente:	Variables dependiendo del tiempo de retención de cada compuesto.

Purificación por cromatografía ultrarrápida

Generalmente, se realizó cromatografía ultrarrápida usando cartuchos de sílice Biotage Isolute Flash, utilizando un equipo Flash Master II o Flash Master Personal.

Intermedio 1

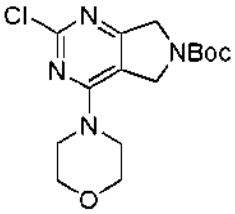
2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



A una solución de 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,61 g, 5,54 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,21 mmol) a temperatura ambiente (20 ºC) en DCM (10 ml) se le añadió 3-S-metilmorfolina (0,98 g, 9,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 35 ºC y se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con DCM y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se enjuagó (salmuera), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló por cromatografía ultrarrápida (sílice, 50 g, EtOAc al 0-30 % en éter de petróleo (40-60) durante 40 min) en forma de un sólido de color blanco (1,80 g, 5,07 mmol, rendimiento del 82 %).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 355, Tr = 2,81 min.

Intermedio 2

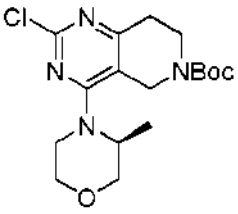
2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,44 mmol) y DIPEA (0,672 ml, 3,86 mmol) a temperatura ambiente (20 ºC) en DCM (7 ml) se le añadió morfolina (0,33 ml, 3,86 mmol). Después de 2 h, la reacción se diluyó con DCM y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se enjuagó (salmuera), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló por cromatografía ultrarrápida (sílice, 50 g, EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo (40-60) durante 25 min) en forma de un sólido de color blanco (0,63 g, 1,85 mmol, rendimiento del 54 %).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 341, Tr = 2,66 min.

Intermedio 3

2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

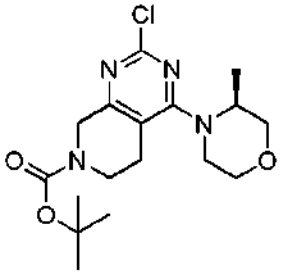


A una solución de 2,4-dicloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,29 mmol) y DIPEA (1,21 ml, 6,97 mmol) a temperatura ambiente (20 ºC) se le añadió 3-S-metilmorfolina (0,54 g, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 35 ºC y se agitó durante 48 h. La reacción se diluyó con DCM y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se enjuagó (salmuera), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló por cromatografía ultrarrápida (sílice, 50 g, EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo (40-60) durante 25 min) en forma de un sólido de color blanco (0,71 g, 1,92 mmol, rendimiento del 59 %).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 369, Tr = 2,78 min.

El enantiómero R se preparó usando el mismo procedimiento con 3R-metil morfolina.

Intermedio 4

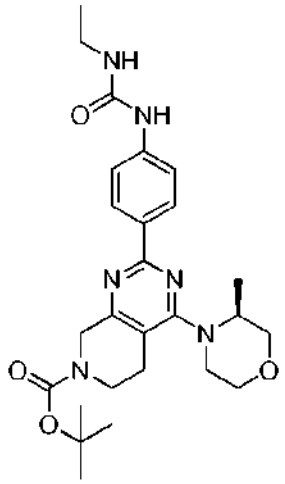
2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



A una solución de 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H) carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,25 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 3-(S)-metilmorfolina (0,329 g, 3,25 mmol), seguido de DIPEA (2,9 ml, 16,25 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 100 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40-60 de EtOAc al 10-50 %/Éter de petróleo) para dar un aceite incoloro (1,02 g, 84 %).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 369, Tr = 2,88 min.

Intermedio 5

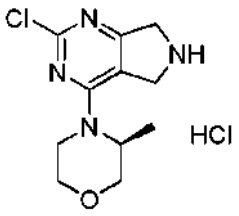
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



A una solución de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 4) (576 mg, 1,56 mmol) y éster pinacol del ácido 4-(3-etilureido)fenilborónico (498 mg, 1,72 mmol) en DME/EtOH/H_2O (12/5/3) (15 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_2(Cl)_2$ (55 mg, 0,078 mmol) y Na_2CO_3 (496 mg, 4,68 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 120 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40-60 de EtOAc al 20-50 %/éter de petróleo) para dar un sólido de color amarillo (460 mg, 59 %).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 497, Tr = 2,33 min.

Intermedio 6

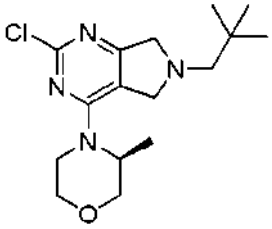
Clorhidrato de (S)-4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



Una solución de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 1) (200 mg, 0,56 mmol) en HCl 1 M en EtOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante una noche. El material se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 255, Tr = 0,66 min.

Intermedio 7

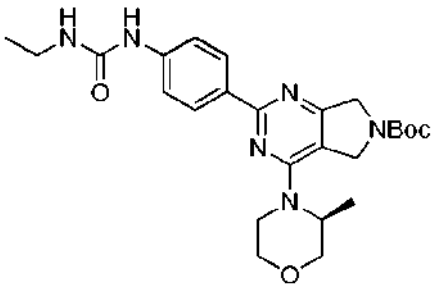
(S)-4-(2-cloro-6-neopentil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



Se agitó clorhidrato de (S)-4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 6) (163 mg, 0,56 mmol) en THF (2 ml) con pivaldehído (0,124 ml, 1,12 mmol) y trietilamina (0,234 ml, 1,68 mmol). Después de 1 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (237 mg, 1,12 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó (salmuera) y se concentró al vacío para dar un aceite de color naranja, que se usó en bruto.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 325, Tr = 1,56 min.

Ejemplo 1

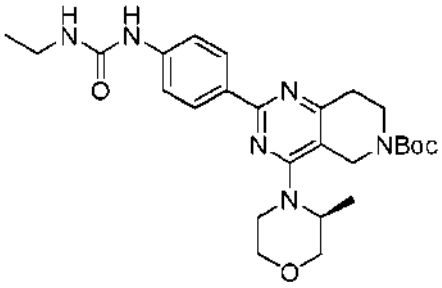
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando el intermedio 1 como material de partida. Purificado por CLEM prep (pH bajo). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,70 (s, 1H), 8,17 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,19 (t, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (d, 3H), 1,05 (t, 3H). CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 483, Tr = 8,88 min.

Ejemplo 2

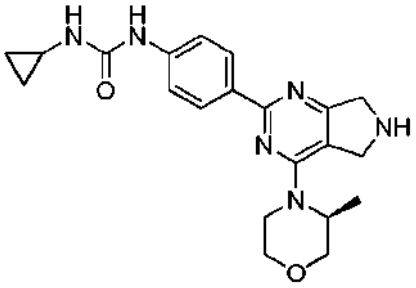
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido [4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando el intermedio 3 como material de partida. Purificado por CLEM prep (pH bajo). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,71 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,20 (t, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,88 (s a, 2H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,25 (s a, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 497, Tr = 7,06 min.

Ejemplo 3

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

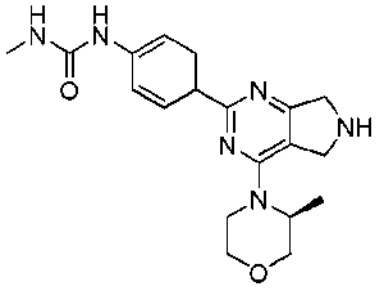


Etapa 1: Se preparó 2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo por el procedimiento descrito para el intermedio 5 usando el intermedio 1 y 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida

Etapa 2: A una solución en agitación de 2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,99 g, 1,99 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se adsorbió sobre un cartucho mp-TsOH (2,5 g, 3 mmol/g). El cartucho se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna) y el producto se eluyó con NH_3 7 M en MeOH. Las fracciones básicas se concentraron al vacío para dejar un sólido de color naranja pálido (0,46 g, 1,16 mmol, rendimiento del 58 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,59 (s a, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,51 (s a, 1H), 4,27 (dd, 2H), 4,11 (s a, 1H), 3,94-3,92 (m, 3H), 3,72 (d, 1H), 3,64 (dd, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 1,23 (d, 3H), 0,65-0,60 (m, 2H), 0,42-0,38 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 395, Tr = 4,97 min.

Ejemplo 4

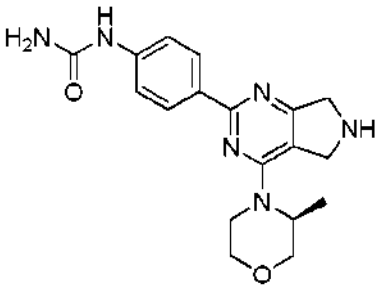
(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3 usando el intermedio 1 y 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida. El intermedio protegido con Boc se purificó por HPLC prep. (pH alto). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,77 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,10 (dd, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,26 (dd, 2H), 4,11 (s a, 1H), 3,96-3,93 (m, 3H), 3,72 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H) 3,31-3,26 (m, 3H), 2,64 (d, 3H), 1,24 (d, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 369, Tr = 4,63 min.

Ejemplo 5

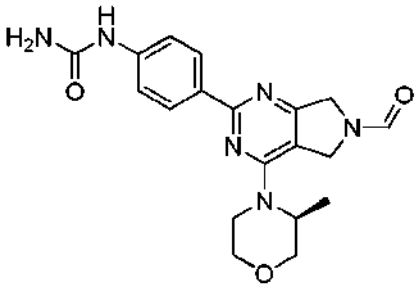
(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3 usando el intermedio 2 y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida. El intermedio protegido con Boc se purificó por HPLC prep. (pH alto).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,75 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 355, Tr = 4,31 min.

Ejemplo 6

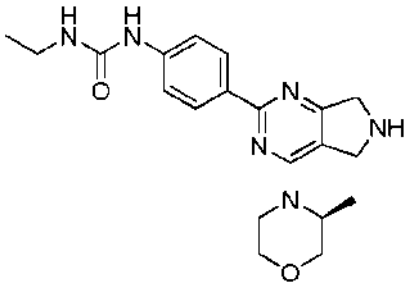
(S)-1-(4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Subproducto formado a partir del ejemplo 5 cuando se concentraron las fracciones de HPLC a partir de acetonitrilo, agua, solución de ácido fórmico con calentamiento al vacío. Purificado por HPLC (pH alto).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,89 (s, 1H), 8,19 (dd, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,00 (s a, 2H), 5,08 (dd, 1H), 4,85-4,72 (m, 2H), 4,49 (s a, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 1,27 (dd, 3H). CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 383, Tr = 1,70 min.

Ejemplo 7

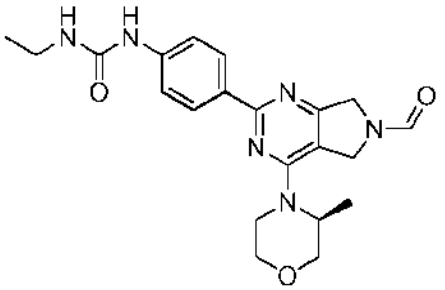
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3, etapa 2, usando el ejemplo 1 como material de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,17 (t, 1H), 4,35 (s a, 1H), 4,24 (dd, 2H), 4,09 (s a, 1H), 3,95-3,92 (m, 3H), 3,72 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 1,24 (d, 3H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 383, Tr = 4,79 min.

Ejemplo 8

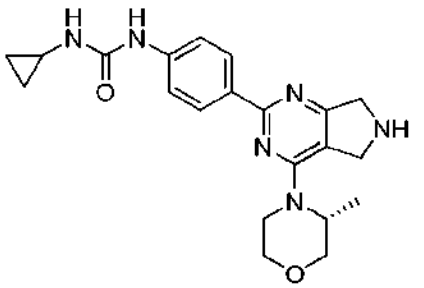
(S)-1-etil-3-(4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Subproducto formado a partir del ejemplo 7 cuando se concentraron las fracciones de HPLC a partir de acetonitrilo, agua, solución de ácido fórmico con calentamiento al vacío. Purificado por HPLC (pH alto).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,72 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,18 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,20 (t, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 2H), 1,26 (dd, 3H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 411, Tr = 6,39 min.

Ejemplo 9

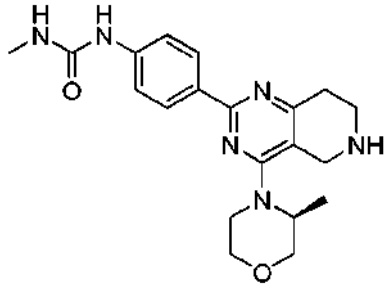
(R) -1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimientos como se han descrito para el ejemplo 3 usando R-(3)-metilmorfolina en la primera etapa.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,27 (dd, 2H), 4,36 (s a, 1H), 4,11 (s a, 1H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 1,23 (d, 3H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,42-0,38 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 395, Tr = 5,04 min.

Ejemplo 10

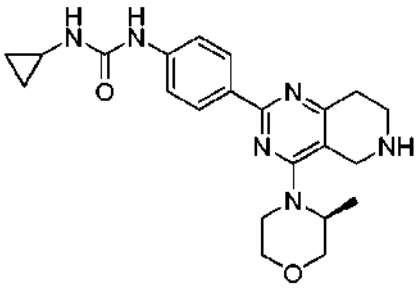
(S) -1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3 usando el intermedio 3 y 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida. El intermedio protegido con Boc se purificó por HPLC prep. (pH alto). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,75 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,08-6,06 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 4H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,73 (t, 1H), 2,65 (d, 3H), 1,21 (d, 3H). CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 383, Tr = 4,05 min.

Ejemplo 11

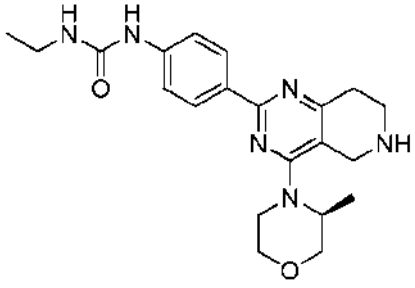
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3 usando el intermedio 3 y 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida. El intermedio protegido con Boc se purificó por HPLC prep. (pH bajo). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,57 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 1,21 (d, 3H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 409, Tr = 4,52 min.

Ejemplo 12

(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

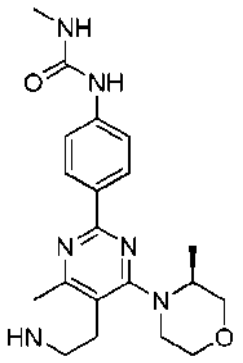


Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3, etapa 2, usando el ejemplo 2 como material de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,16 (t, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 3H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 1,20 (d, 3H), 1,05 (t, 3H).

CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 397, Tr = 4,46 min.

Ejemplo 13

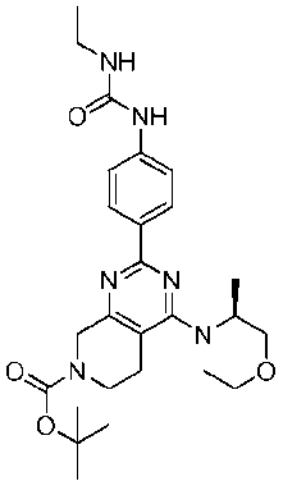
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3, etapa 2 usando el intermedio 5 como material de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,66 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,16 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,82 (d, 2H), 3,71 (dd, 1H) 3,62 (d, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,11 (quint., 2H), 2,88-2,98 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,55 (s a, 2H), 1,21 (d, 3H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 397, Tr = 5,01 min.

Ejemplo 13a

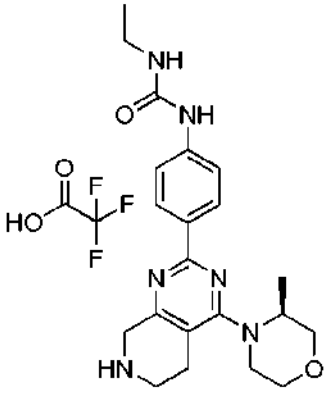
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



A una solución de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 4) (576 mg, 1,56 mmol) y éster pinacol del ácido 4-(3-etilureido)fenilborónico (498 mg, 1,72 mmol) en DME/EtOH/H_2O (12/5/3) (15 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_2(Cl)_2$ (55 mg, 0,078 mmol) y Na_2CO_3 (496 mg, 4,68 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 120 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40-60 de EtOAc al 20-50 %/éter de petróleo) para dar un sólido de color amarillo (460 mg, 59 %).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 497, Tr = 2,33 min.

Ejemplo 13b

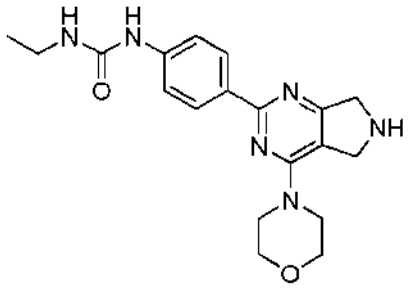
2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-etilo-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



A una solución en agitación de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 5) (2,72 g, 5,5 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió TFA (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en la cantidad mínima de MeOH y se precipitó en Et_2O para dar un sólido de color crema (2,35 g, 4,6 mmol, rendimiento del 84 %).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 497, Tr = 1,61 min.

Ejemplo 14

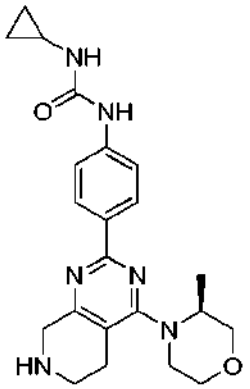
1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3 a partir del intermedio 2 y 1-etil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea. El intermedio protegido con Boc se purificó por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,66 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,16 (t a, 1H), 4,24 (s a, 2H), 3,92 (s a, 2H), 3,70-3,68 (m, 8H), 3,14-3,07 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 369, Tr = 4,79 min.

Ejemplo 15

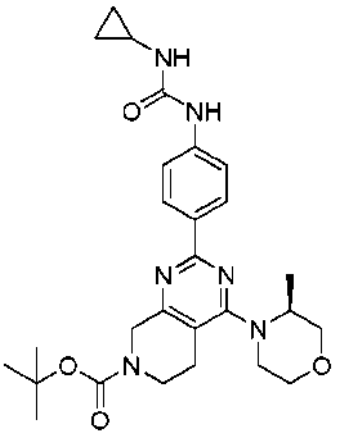
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea y el intermedio 4 como materiales de partida. Seguido por un procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3, etapa 2.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,54 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,82 (d, 2H), 3,70 (dd, 1H) 3,62 (d, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,42 (dd, 1H), 2,85-2,98 (m, 1H), 2,70-2,83 (m, 1H), 2,54 (c, 2H), 2,55 (s a, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,64 (ddd, 2H), 0,41 (ddd, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 409, Tr = 5,10 min.

Ejemplo 15a

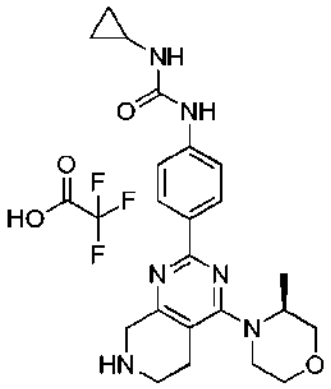
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 509, Tr = 2,43 min

Ejemplo 15b

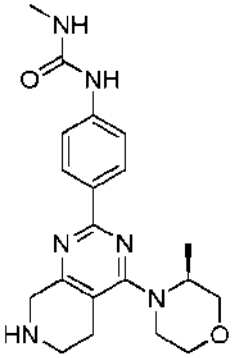
2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil) urea



A una solución en agitación de 2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin -7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (3,27 g, 6,43 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió TFA (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en la cantidad mínima de MeOH y se precipitó en Et_2O para dar un sólido de color amarillo pálido (498 mg, 0,95 mmol, rendimiento del 15 %).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 409, Tr = 1,65 min.

Ejemplo 16

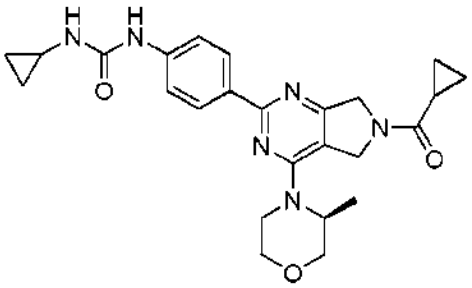
(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea y el intermedio 4 como materiales de partida. Seguido por un procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 3, etapa 2.
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,75 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,07 (c, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,70 (dd, 1H) 3,62 (d, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,42 (dd, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,55 (s a, 2H), 1,21 (d, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 383, Tr = 4,70 min.

Ejemplo 17

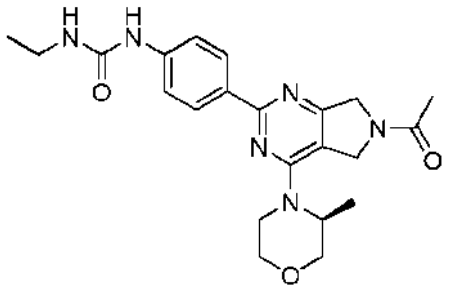
(S)-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea



A una solución en agitación de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) (150 mg, 0,38 mmol) en 2-metil THF (2 ml) y DMSO (1 ml) se le añadieron DIPEA (159 ul, 0,92 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (578 ul, 0,73 mmol) y EDC (139 mg, 0,73 mmol), seguido de HOBt (98 mg, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó por HPLC prep (pH bajo) para dar un sólido de color amarillo pálido (65 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 37 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,57 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,49 (dd, 2H), 6,47 (t, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,27 (t, 3H), 0,83-0,80 (m, 4H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 463, Tr = 7,30 min.

Ejemplo 18

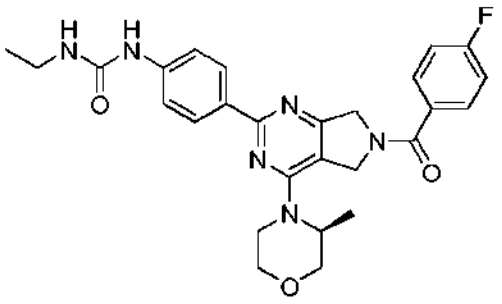
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



A una solución en agitación de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 7) (60 mg, 0,16 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió trietilamina (42 ul, 0,31 mmol) y cloruro de acetilo (71 ul, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío, después se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó por HPLC prep (pH bajo) para dar un sólido de color blanquecino (5,7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 9 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,70 (s, 1H), 8,18 (dd, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,20-6,17 (m, 1H), 4,99 (dd, 2H), 4,82-4,71 (m, 3H), 4,43 (s, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,08 (d, 3H), 1,27-1,25 (m, 3H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 425, Tr = 6,37 min.

Ejemplo 19

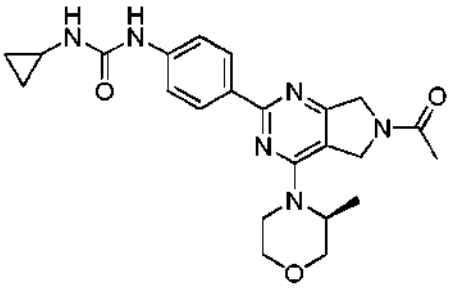
(S)-1-etil-3-(4-(6-(4-fluorobenzoil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando el ejemplo 7 y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,69 (d, 1H), 8,17 (dd, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,18 (t, 1H), 5,08-4,95 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 3H), 1,29-1,18 (m, 3H), 1,07-1,02 (m, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 505, Tr = 8,36 min.

Ejemplo 20

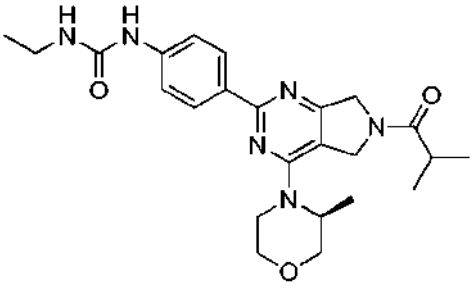
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 18 usando el ejemplo 3 como material de partida. Purificado por HPLC prep. (pH alto). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,60 (s, 1H), 8,19 (dd, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,49 (s a, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,83-4,71 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,08 (d, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,42-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 437, Tr = 6,56 min.

Ejemplo 21

(S)-1-etil-3-(4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

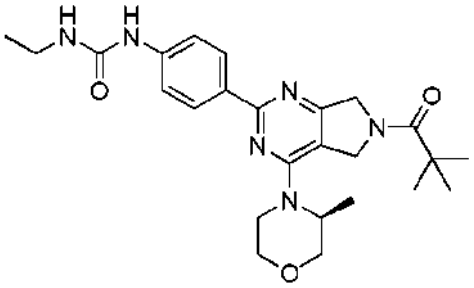


Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando el ejemplo 7 y ácido isobutírico como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,73 (s, 1H), 8,17 (dd, 2H), 7,48 (dd, 2H), 6,25-6,21 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,84-4,72 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,96 (d a, 3,75 (d, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,15-3,10 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 1,08-1,04 (m, 9H).

CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 453, Tr = 7,29 min.

Ejemplo 22

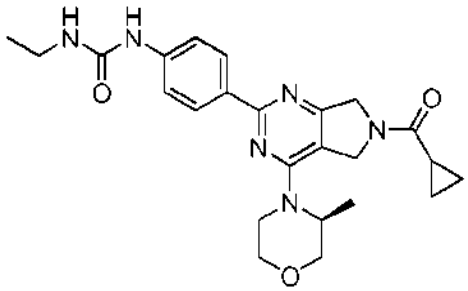
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando el ejemplo 7 y ácido piválico como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,19 (t, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 12H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 467, Tr = 8,00 min.

Ejemplo 23

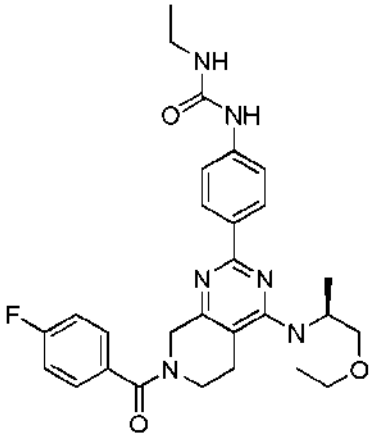
(S)-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3- etilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando el ejemplo 7 y ácido ciclopropanocarboxílico como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,68 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,19-6,16 (m, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85-4,73 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,06-1,88 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 3H), 1,06 (t, 3H), 0,82-0,80 (m, 4H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 451, Tr = 7,19 min.

Ejemplo 24

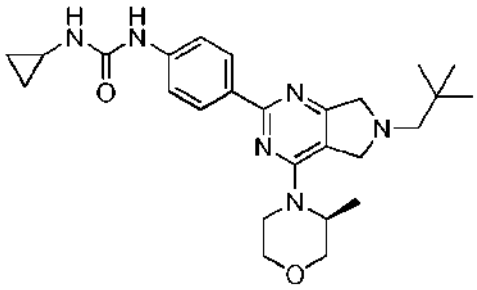
(S)-1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobenzoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando el ejemplo 13 y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida, DCM como disolvente y NEt_3 como base. Purificado por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5-10 % en DCM).
RMN ^1H ($CDCl_3/CD_3OD$) 8,17 (dd, 2H), 7,58 (s a, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,22 (t, 2H), 4,65 (s a, 1H), 4,16 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,64-3,78 (m, 4H), 3,57 (dd, 2H), 3,24 (c a, 2H), 2,80 (s a, 2H), 1,37 (d, 3H), 1,56 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 519, Tr = 7,71 min.

Ejemplo 25

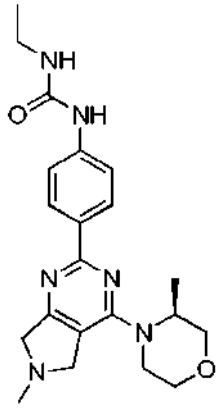
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-neopentil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Se agitó (S)-4-(2-cloro-6-neopentil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 7) (asumida 0,56 mmol) en CPME:EtOH:agua (7:3:2, recién mezclado, 2 ml) con 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (203 mg, 0,67 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (20 mg, 0,028 mmol) y Na_2CO_3 (89 mg, 0,84 mmol) en una corriente de nitrógeno durante 5 min, después se irradió en el microondas a 130 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc y se pasó a través de un cartucho de Celite. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (48 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 18 % en tres etapas).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,53 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,95-3,92 (m, 3H), 3,72 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H), 3,31 (td, 1H), 2,58-2,53 (m, 3H), 1,24 (d, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H). CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 465, Tr = 5,97 min.

Ejemplo 26

(S)-1-etil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

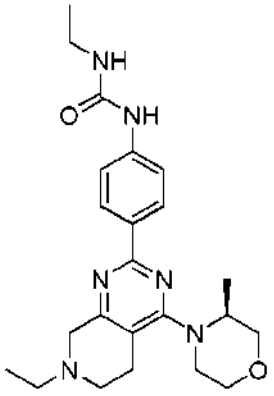


A una solución de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 7) (150 mg, 0,36 mmol) en THF (3 ml) se le añadió formaldehído acuoso al 37 % en peso (58 µl, 0,72 mmol) y Et_3N (149 µl, 1,07 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 1 h. Después de este periodo, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (152 mg, 0,72 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente (20 ºC) durante 18 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (pH bajo) para dar un material en forma de un sólido de color pardo (48 mg, 33 %).

RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,67 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,18 (t, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,02 (dd, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,72 (s a, 2H), 3,70 (s a, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 1,24 (d, 3H), 1,05 (t, 3H). CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 397, Tr = 5,09 min.

Ejemplo 27

(S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



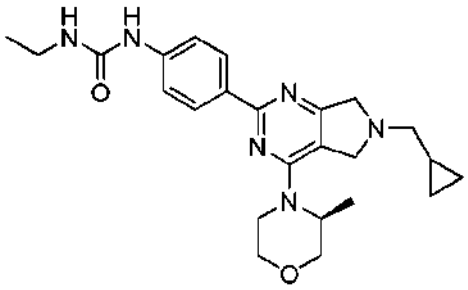
A una solución de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (130 mg, 0,33 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió bromoetano (29 µl, 0,39 mmol) y DIPEA (69 µl, 0,39 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 100 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-10 %/DCM) para dar un sólido de color pardo claro (79 mg, 57 %).

RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,32 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,82 (d, 2H), 3,73 (td, 1H) 3,67 (dd, 1H), 3,47-3,64 (m, 3H), 3,31 (quint., 2H), 2,67-2,85 (m, 3H), 2,53-2,67 (m, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).

CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 425, Tr = 5,14 min.

Ejemplo 28

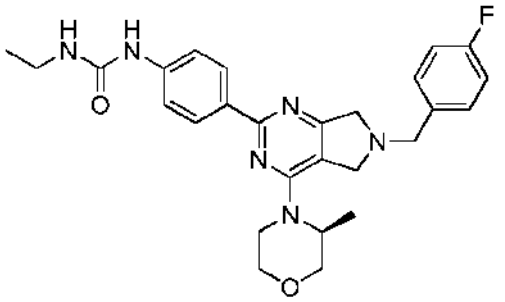
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 7 y 2-ciclopropilacetaldehído como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH alto).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,17 (t, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,14-4,04 (m, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,81 (s a, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,55 (d, 2H), 1,24 (d, 3H), 1,07-1,04 (m, 3H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,52-0,48 (m, 2H), 0,19-0,16 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 437, Tr = 5,45 min.

Ejemplo 29

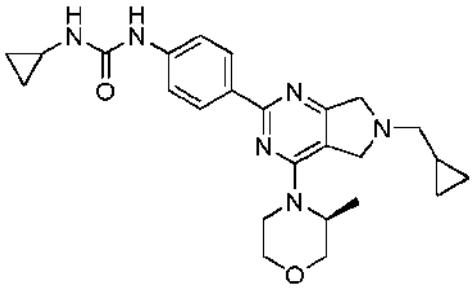
(S)-1-etil-3-(4-(6-(4-fluorobencil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 27 usando el ejemplo 7 y bromuro de 4-fluorobencilo como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,67 (s, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,18 (t, 1H), 4,33 (s a, 1H), 4,13- 3,99 (m, 3H), 3,93-3,87 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,13- 3,07 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 1,04 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 491, Tr = 6,15 min.

Ejemplo 30

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-neopentil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

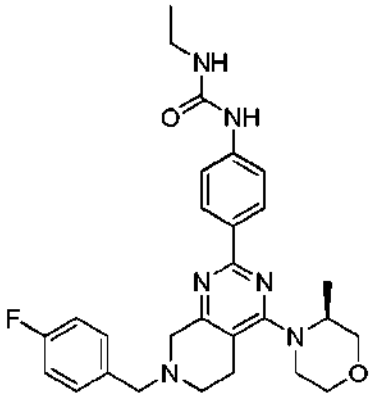


Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 3 y 2-ciclopropilacetaldehído como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,44 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 4,10 (dd, 3H), 3,94 (dd, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,50 (td, 1H), 3,32 (td, 1H), 2,57-2,54 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,00-0,90 (m, 1H),

0,66-0,62 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,20-0,16 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 449, Tr = 5,38 min.

Ejemplo 31

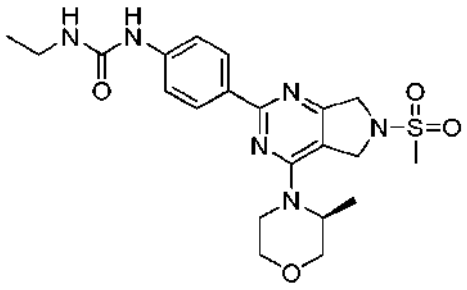
(S)-1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobencil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 13 y 4-fluorobenzaldehído como materiales de partida y DCM como disolvente. Purificado por cromatografía ultrarrápida (sílice, 10 g, EtOAc al 50-100 % en éter de petróleo (40-60)).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,29 (d, 2H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,03 (t, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,81 (dd, 1H) 3,56-3,78 (m, 7H), 3,57 (ddd, 1H), 3,31 (c, 2H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,67-2,74 (m a, 2H), 2,53-2,62 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,16 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 505, Tr = 6,13 min.

Ejemplo 32

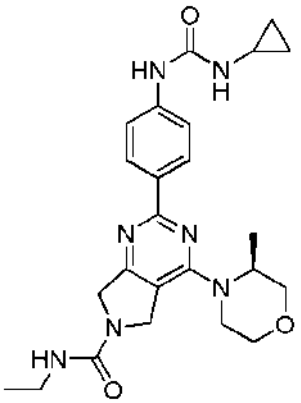
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



A una solución en agitación de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 7) (60 mg, 0,16 mmol) en MeCN (1,5 ml) se le añadió trietilamina (64 ul, 0,47 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (36 ul, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el producto se aisló por HPLC Prep (pH bajo) en forma de un sólido de color blanquecino / rosa (36 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 49 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,72 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,20 (t, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,50 (s a, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 461, Tr = 7,51 min.

Ejemplo 33

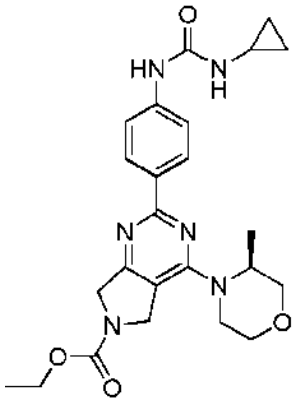
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-N-etil-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida



A una solución de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) (50 mg, 0,13 mmol) en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente (20 ºC) se le añadió isocianato de etilo (20 ul, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo sólido se trituró con éter. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar (32 mg, 55 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,48 (d , 2H), 6,45-6,41 (m, 2H), 4,71 (c, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,42 (2, 2H), 4,28-4,10 (m a, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,34 (t a, 1H), 3,13 (quint., 2H), 2,60-2,52 (m a, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,08 (t, 3H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 466, Tr = 2,03 min

Ejemplo 34

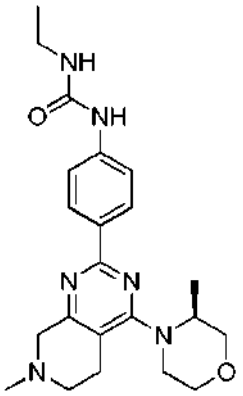
2-(4-(3-Ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



A una solución de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) (50 mg 0,13 mmol) en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente (20 ºC) se le añadió hidrogenocarbonato sódico (22 mg 0,26 mmol), seguido de cloroformiato de etilo (14 ul, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de un filtro PTFE de 1 micrómetro para secar y después se evaporó al vació para proporcionar (38 mg, 64 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,54 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 6,44 (d , 1H), 4,87-4,72 (m, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,38 (s a, 1H), 4,17-4,12 (m, 3H), 3,96 (d, 1H), 3,75 (d, 1H) 3,66 (d, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,34 (t, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 6H) 0,66-0,61 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 467, Tr = 2,26 min

Ejemplo 35

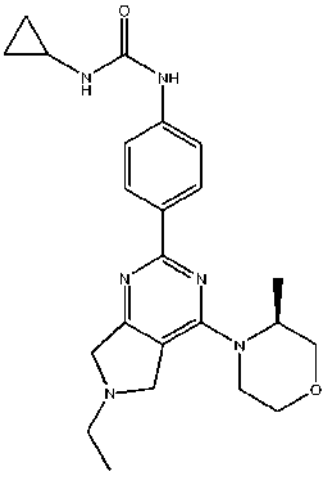
(S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 13 y formaldehído como materiales de partida. Purificado por cromatografía ultrarrápida (sílice, 10 g, MeOH al 5 % en DCM).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,33 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,95 (dt, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H) 3,68 (dd, 1H), 3,59-3,47 (m, 3H), 3,37-3,28 (m, 2H), 2,81-2,65 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,17 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 411, Tr = 5,13 min.

Ejemplo 36

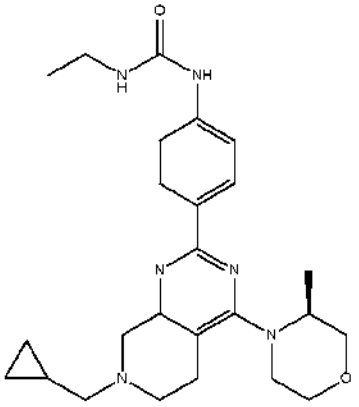
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-etil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 27 usando el ejemplo 3 y bromoetano como materiales de partida, Producto aislado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,55 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,47 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 4,08 (d, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,48 (td, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,45-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 423, Tr = 5,60 min.

Ejemplo 37

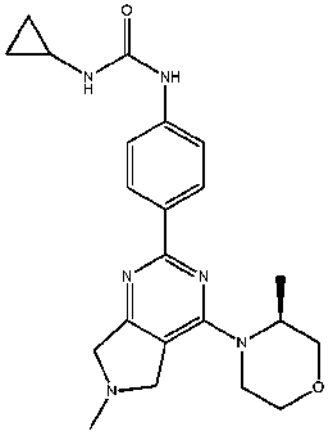
(S)-1-(4-(7-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 13 y 2-ciclopropilacetaldehído como materiales de partida y usando DCM como disolvente.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,33 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,73-3,57 (m, 3H) 3,56-3,50 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 2H), 1,31 (d, 3H), 1,16 (t, 3H), 1,05-0,94 (m, 1H), 0,60 (dd, 2H), 0,22 (dd, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 451, Tr = 5,51 min.

Ejemplo 38

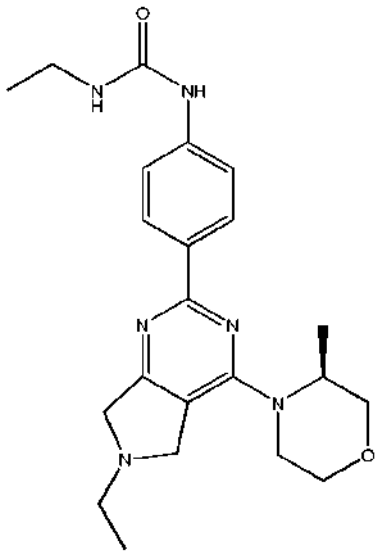
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 3 y formaldehído como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,44 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 4,12-3,95 (m, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,49 (td, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,44-038 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 409, Tr = 5,15 min.

Ejemplo 39

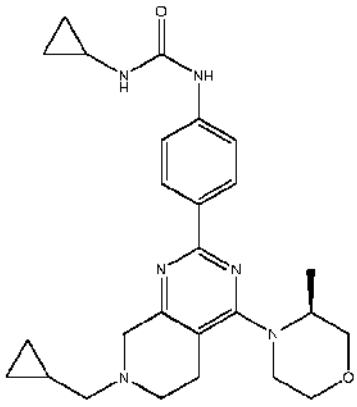
(S)-1-etil-3-(4-(6-etil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 27 usando el ejemplo 7 y bromoetano como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,33 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,16 (s a, 1H), 4,38 (c, 2H), 4,26 (s a, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,65 (td, 1H), 3,40 (td, 1H), 3,31 (c, 2H), 3,05 (c, 2H) 1,37-1,29 (m, 6H), 1,17 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 411, Tr = 5,19 min.

Ejemplo 40

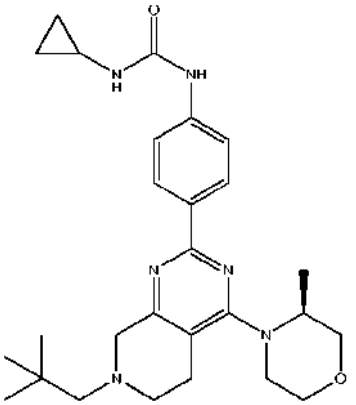
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 15 y ciclopropanocarboxaldehído como materiales de partida y DCM como disolvente.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,33 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,73-3,57 (m, 3H) 3,56-3,50 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,54-2,40 (m, 2H), 1,31 (d, 3H), 1,05-0,94 (m, 1H), 0,91-0,84 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H), 0,64-0,56 (m, 2H), 0,26-0,16 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 463, Tr = 5,57 min.

Ejemplo 41

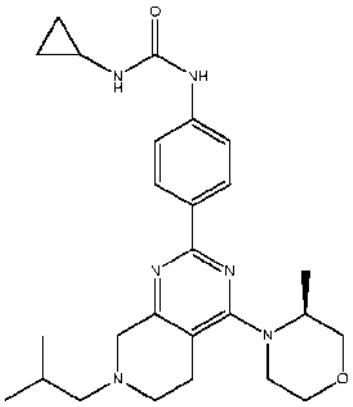
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-neopentil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 15 y pivaldehído como materiales de partida y DCM como disolvente.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,31 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,94 (dt, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 2H) 3,58-3,47 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,29 (s, 2H), 1,34 (d, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 479, Tr = 6,12 min.

Ejemplo 42

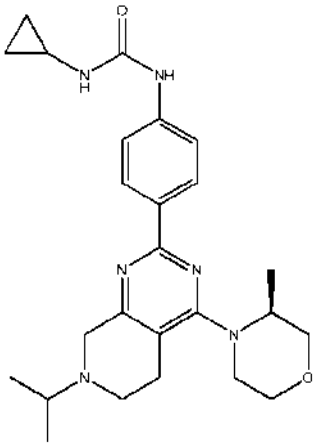
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 15 e iso-butiraldehído como materiales de partida y DCM como disolvente.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,31 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,94 (dt, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,78-3,62 (m, 3H), 3,61-3,47 (m, 3H) 2,79-2,67 (m, 3H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,30 (d, 2H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 0,96 (d, 6H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 465, Tr = 5,65 min.

Ejemplo 43

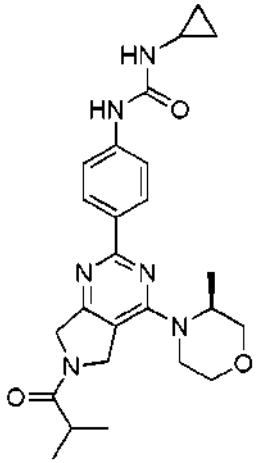
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 15 y acetona como materiales de partida y DCM como disolvente. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,32 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,95 (dt, 1H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,75-2,70 (m a, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 1,31 (d, 3H), 1,17 (d, 6H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 451, Tr = 5,50 min.

Ejemplo 44

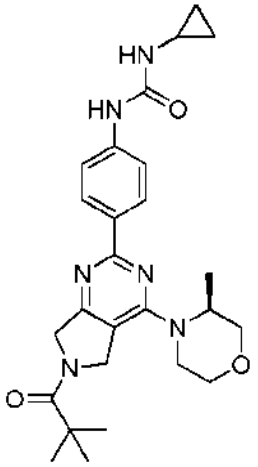
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando el ejemplo 3 y ácido isobutírico. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,59 (s, 1H), 8,19 (dd, 2H), 7,49 (dd, 2H), 6,50-6,48 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,84-4,72 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,17-1,09 (m, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,75 (s a, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (d, 6H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 465, Tr = 7,51 min.

Ejemplo 45

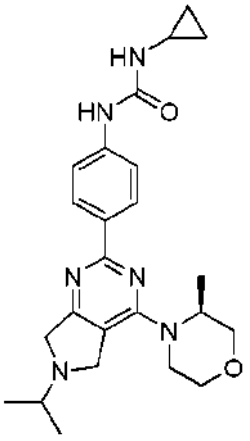
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando el ejemplo 3 y ácido piválico como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,86 (s a, 2H), 4,43 (s a, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,52 (td, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 12H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 479, Tr = 8,31 min.

Ejemplo 46

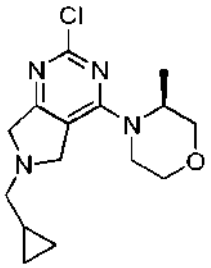
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando el ejemplo 3 y acetona como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,59 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,51 (d, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,03 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,81 (s a, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,50 (td, 1H), 3,32 (td, 1H), 2,58-2,76 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,13 (d, 6H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 437, Tr = 5,41 min.

Intermedio 8

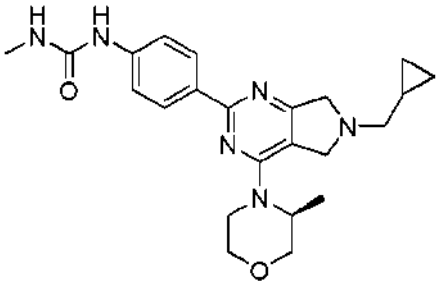
(S)-4-(2-cloro-6-(ciclopropilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



A una solución en agitación de clorhidrato de (S)-4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 6) (870 mg, 3,01 mmol) en dicloroetano, se le añadió ciclopropanocarboxaldehído (450 ul, 6,02 mmol) y Et_3N (840 ul, 6,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 45 minutos, antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (1,28 g, 6,02 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente (20 ºC) antes de repartir entre una solución saturada de $NaHCO_3$ y DCM. La fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (882 mg, rendimiento del 92 %).
RMN ^1H ($CDCl_3$) 4,08 (s a, 1H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,84-3,5 (dd, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,16 (d, 3H), 0,81-0,69 (m, 1H), 0,43-0,35 (m, 2H), 0,26-0,01 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 309, Tr = 1,26 min

Ejemplo 47

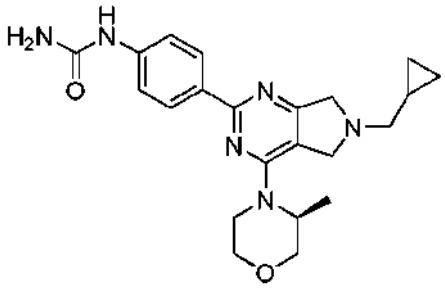
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metil- urea



A una solución de (S)-4-(2-cloro-6-(ciclopropilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil- morfolina (intermedio 8) (50 mg, 0,16 mmol) y 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (407 mg, 0,39 mmol) en DME/EtOH/H_2O (7:3:2) (5 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_2(Cl)_2$ (7 mg, 0,008 mmol) y Na_2CO_3 (26 mg, 0,24 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 130 ºC durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante CLEM prep. (pH bajo). El disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó de nuevo por cromatografía en columna Flash SCX2, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34,8 mg, rendimiento del 51 %).
RMN ^1H (CD_3OD) 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,57-4,45 (m, 3H), 4,23 (s a, 2H), 4,05-4,01 (dd, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,39 (d, 3H),1,26 (s a, 1H), 1,21-1,09 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 2H), 0,41-0,37 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 423, Tr = 5,29 min.

Ejemplo 48

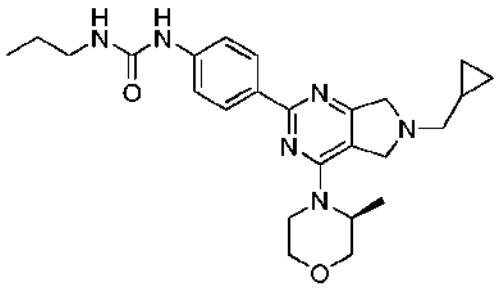
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47 usando el intermedio 8 y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida. Purificado por CLEM prep (pH alto) y (pH bajo).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,26 (s a, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 3,91 (d, 3H), 3,73-3,68 (d, 1H), 3,65-3,60 (dd, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H), 1,33 (d, 3H), 1,22-1,11 (m, 1H), 0,52-0,45 (m, 2H), 0,32-0,27 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 423, Tr = 4,78 min.

Ejemplo 49

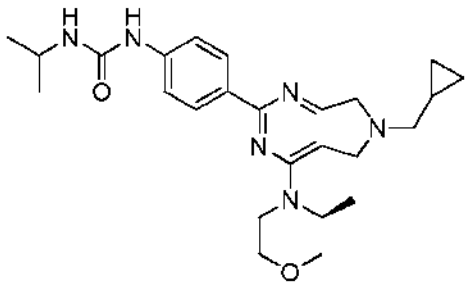
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-propilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47 usando el intermedio 8 y 1-propil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida. Purificado por CLEM prep (pH bajo).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,38 (s a, 1H), 8,12-8,07 (d, 2H), 7,38-7,32 (d, 2H), 4,43-4,28 (s a, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,60-3,44 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,65 (d, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,27 (d, 3H), 0,98-0,91 (m, 1H), 0,87 (t, 3H), 0,57-0,50 (m, 2H), 0,23-0,16 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 451, Tr = 5,98 min.

Ejemplo 50

(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-isopropilurea

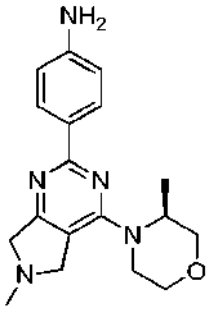


Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47 usando el intermedio 8 y 1-isopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida. Purificado por CLEM prep (pH bajo).

RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,09 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,41-4,29 (s a, 1H), 4,15-4,03 (m, 3H), 4,03-4,86 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 2,59 (d, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,14-1,11 (m, 1H), 1,06 (d, 6H), 0,97-0,87 (m, 1H), 0,55-0,47 (m, 2H), 0,21-0,14 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 451, Tr = 5,75 min

Intermedio 9

(S)-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina

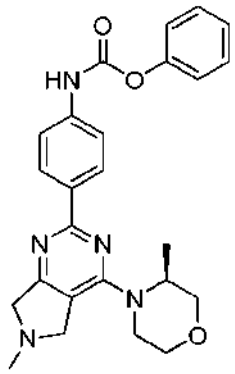


Etapa 1 Procedimiento como el intermedio 7 usando formaldehído como material de partida.

Etapa 2 Procedimiento como el intermedio 5, usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-15 %/DCM), para dar un aceite de color amarillo pálido (477 mg, 72 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,12 (d, 2H), 6,63 (d, 2H), 4,32-4,21 (s a, 1H), 4,11-3,89 (m, 4H), 3,87-3,74 (m, 4H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,27 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 325, Tr = 0,81 min

Intermedio 10

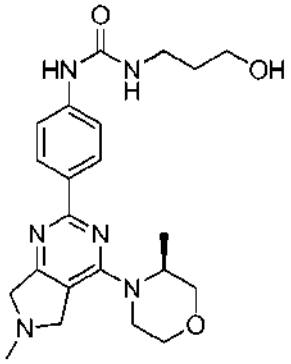
4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamato de (S)-fenilo



A una solución en agitación de (S)-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (intermedio 9) (311 mg, 0,96 mmol) y $NaHCO_3$ (120 mg, 1,43 mmmol) en THF seco, se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (133 µl, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 2 horas, antes de repartir la mezcla de reacción en bruto entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se redujo al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (425 mg, 100 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 446, Tr = 1,95 min.

Ejemplo 51

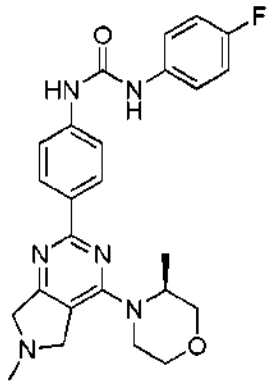
(S)-1-(3-hidroxipropil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



A una solución en agitación de 4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 2-il)fenilcarbamato de (S)-fenilo (intermedio 10) (50 mg, 0,12 mmol) en DMF seca, se le añadió Et_3N (51 µl, 0,36 mmol) y 3-aminopropan-1-ol (42 µl, 0,56 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó por CLEM prep. (pH alto) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (12,5 mg, 0,029 mmol, 26 %).
RMN ^1H (CD_3OD) 8,17 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,24-4,06 (m, 3H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,93-3,73 (m, 4H), 3,72-3,57 (m, 3H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,38 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 426, Tr = 4,70 min.

Ejemplo 52

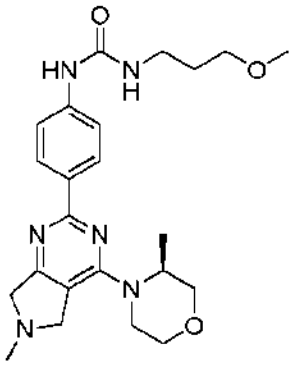
(S)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 51 usando el intermedio 10 y 4-fluoroanilina como materiales de partida. Purificado por CLEM prep. (pH alto).
RMN ^1H 8,35 (s a, 1H), 8,27, (d, 2H), 7,53, (d, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,17 (s a, 1H), 4,10-3,99 (m, 3H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 463, Tr = 6,21 min.

Ejemplo 53

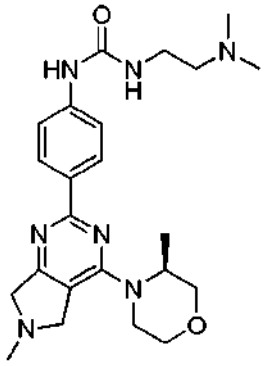
(S)-1-(3-metoxipropil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 51 usando el intermedio 10 y 3-metoxipropilamina como materiales de partida. Purificado por CLEM prep. (pH alto).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,38 (s a, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,49-4,40 (s a, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,39 (d, 3H), CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 440, Tr = 1,63 min.

Ejemplo 54

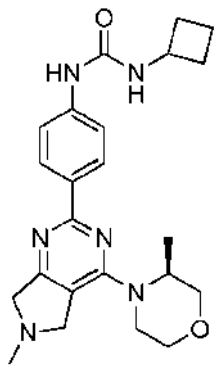
(S)-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 51 usando el intermedio 10 y N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina como materiales de partida. Purificado por CLEM prep. (pH alto).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,21 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,44 (s a, 1H), 4,24-4,06 (m, 3H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,92-3,73 (m, 4H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,39-3,33 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,39 (d, 3H)
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 439, Tr = 7,71 min.

Ejemplo 55

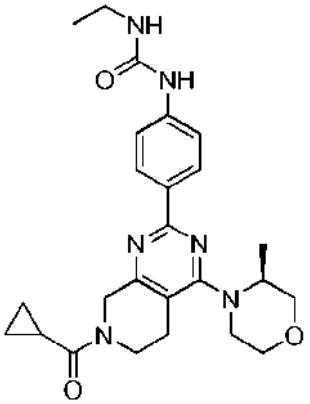
(S)-1-ciclobutil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 51 usando el intermedio 10 y ciclobutanamina como materiales de partida. Purificado por CLEM prep. (pH alto).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,36 (s a, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,48-4,32 (m, 3H), 4,31-4,19 (m, 1H), 4,19-3,97 (m, 4H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,38 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 422, Tr = 5,63 min.

Ejemplo 56

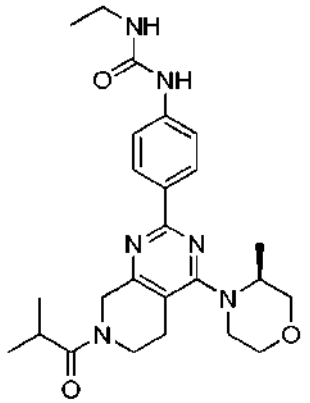
(S)-1-(4-(7-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3- etilurea



A una solución en agitación de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (100 mg, 0,20 mmol) en DCM se le añadió ^{i}Pr$_2$NEt (70 ul, 0,40 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (20 ul, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep., dando un sólido de color blanco (14 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 15 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,66 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,17 (t, 1H), 4,86 (dd a, 1H), 4,58 (dd a, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,98-3,34 (m, 8H), 3,12 (c, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 1,06 (t, 3H), 0,78-0,76 (m, 4H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 465, Tr = 6,46 min.

Ejemplo 57

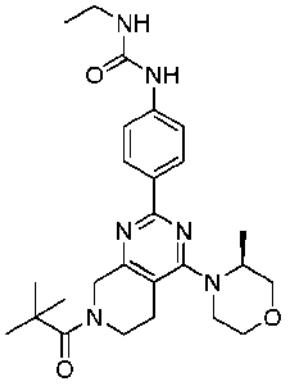
(S)-1-etil-3-(4-(7-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 56 usando la sal de TFA del ejemplo 13 y cloruro de isobutirilo como materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar un sólido de color blanco (19 mg, 0,04 mmol, rendimiento del 21 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,66 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,17 (t, 1H), 4,75-4,45 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,81-3,37 (m, 7H), 3,12 (c, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 1,08-1,03 (m, 9H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 467, Tr = 6,65 min.

Ejemplo 58

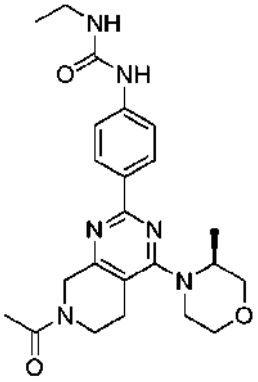
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 56 usando la sal de TFA del ejemplo 13 y cloruro de pivaloílo como materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar un sólido de color blanco (7 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 7 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,68 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,17 (t, 1H), 4,70-4,53 (m, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,89-3,38 (m, 10H), 3,12 (c, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 9H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 481, Tr = 7,01 min.

Ejemplo 59

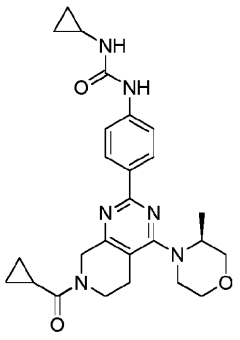
(S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 56 usando la sal de TFA del ejemplo 13 y cloruro de acetilo como materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar un sólido de color blanco (20 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 23 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,79 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,34-6,29 (m, 1H), 4,69-4,44 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,82-3,51 (m, 7H), 3,15-3,09 (c, 2H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 439, Tr = 5,95 min.

Ejemplo 60

(S)-1-(4-(7-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea

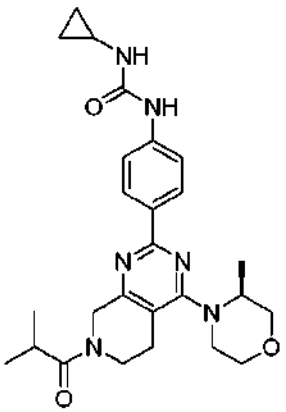


o

A una solución en agitación de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (106 mg, 0,26 mmol) en DCM se le añadió $^{i}Pr_2NEt$ (91 ul, 0,52 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (26 ul, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se trituró en Et_2O:MeOH (10:1) para dar un sólido de color blanco (69 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 58 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,94-4,48 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 4,01-3,38 (m, 8H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,27-1,26 (d, 3H), 0,79-0,77 (m, 4H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 477, Tr = 6,59 min.

Ejemplo 61

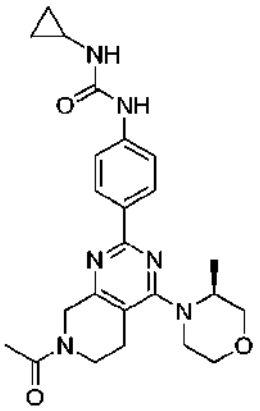
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 60 usando la sal de TFA del ejemplo 15 y cloruro de isobutirilo como materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró y se trituró en Et_2O:MeOH (10:1) para dar un sólido de color blanco (87 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 70 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,78-4,45 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,92-3,38 (m, 8H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,27-1,26 (d, 3H), 1,08 (m, 6H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 479, Tr = 6,78 min.

Ejemplo 62

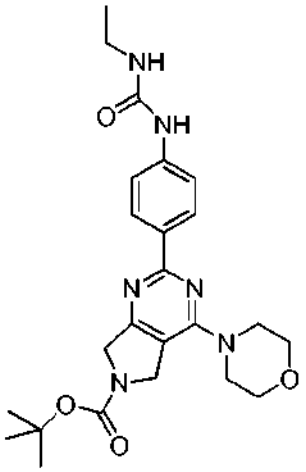
(S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 60 usando la sal de TFA del ejemplo 15 y cloruro de acetilo como materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró y se trituró en Et_2O:MeOH (10:1) para dar un sólido de color blanco (69 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 58 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,54 (s, 1H), 8,19 (dd, 2H), 7,50 (dd, 2H), 6,45 (t a, 1H), 4,70-4,44 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,64-3,53 (m, 4H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,75 (t a, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (t, 3H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 451, Tr = 6,05 min.

Ejemplo 63

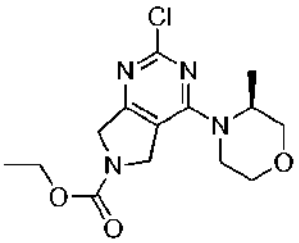
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 2) (300 mg, 0,88 mmol) y éster pinacol del ácido 4-(3-etilureido)fenilborónico (281 mg, 0,97 mmol) en CPME/EtOH/H_2O (7/2/3) (4,0 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_2(Cl)_2$ (31 mg, 0,04 mmol) y Na_2CO_3 (140 mg, 1,32 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 130 ºC durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40-60 de EtOAc al 0-40 %/éter de petróleo) para dar un sólido de color blanquecino (275 mg, 67 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,66 (s a, 1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 7,48 (d , 2H), 6,17 (t, 1H), 4,76 (s a, 2H), 4,43 (s a, 2H), 3,72 (s, 8H), 3,08-3,16 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 469, Tr = 8,44 min.

Intermedio 11

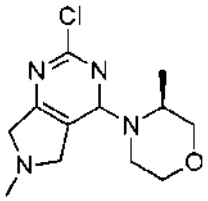
2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



Se disolvió clorhidrato de (S)-4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 6) (330 mg, 1,3 mmol) en THF seco con agitación y se trató con cloroformiato de etilo (136 ul, 1,4 mmol) y $NaHCO_3$ (218 mg, 2,6 mmol) a temperatura ambiente (20 ºC) durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de éter de petróleo al 0-100 %/acetato de etilo como eluyente, produciendo el compuesto del título (475 mg, 1,46 mmol, 41 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 327.329, Tr = 2,37 min.

Intermedio 12

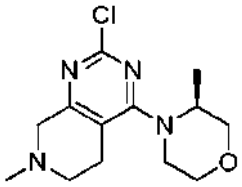
(S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



Procedimiento como el intermedio 8 usando clorhidrato (S)-4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 6) y formaldehído como materiales de partida.

Intermedio 13

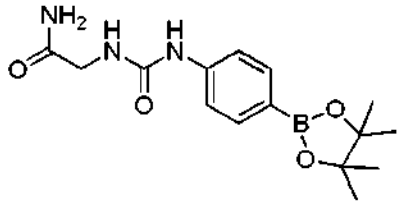
(S)-4-(2-cloro-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



Procedimiento como se ha descrito para 8 usando formaldehído (solución al 37 % en agua) y clorhidrato de (S)-4-(2-cloro-5,6,7,8- tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina como materiales de partida. La mezcla se repartió entre una solución saturada de $NaHCO_3$ y DCM. La fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se redujo al vacío, produciendo el compuesto del título (2,11 ug, 7,47 mmol, 78 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 283.285, Tr = 0,73 min

Intermedio 14

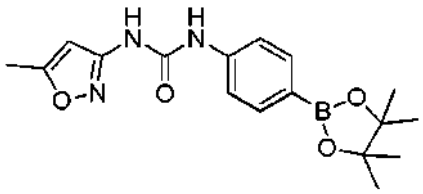
2-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)acetamida



Se disolvió 2-(4-isocianotofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (300 mg, 1,22 mmol) en THF seco y se agitó con clorhidrato de 2-aminoacetamida (108 mg, 1,46 mmol) y trietilamina (gotas) a 60 ºC durante una noche. La mezcla se redujo al vacío, produciendo el compuesto del título (345 mg, 1,08 mmol, 88 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 320, Tr = 2,19 min

Intermedio 15

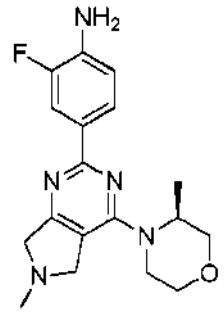
1-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea



Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (100 mg, 0,46 mmol) y trifosgeno (47 mg, 0,16 mmol) en una mezcla de piridina seca:DCM (4:1) y se agitaron a temperatura ambiente (20 ºC) en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió gota a gota 5-metilisoxazol-3-amina (49 mg, 0,50 mmol) disuelta en DCM seco, y se dejó en agitación durante una noche. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción, y se dejó en agitación durante 15 min antes de repartir entre agua y DCM. La fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título (155 mg, 0,45 mmol, rendimiento del 99 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 344, Tr = 2,89 min

Intermedio 16

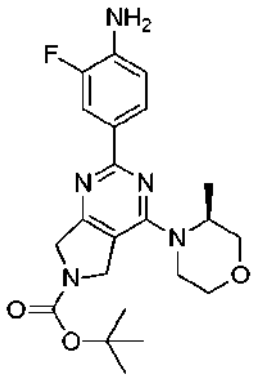
(S)-2-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina



Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como material de partida. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida SCX2, proporcionando el compuesto del título (139 mg, 0,40 mmol, 98 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 344, Tr = 1,51 min.

Intermedio 17

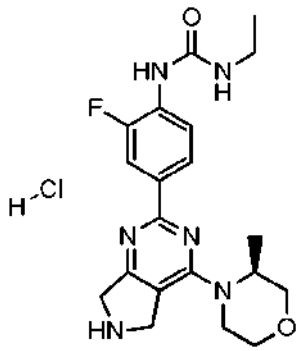
2-(4-amino-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



Procedimiento como en el intermedio 5, usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 1) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como materiales de partida. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40-60 de EtOAc al 0-80 %/éter de petróleo) para dar un sólido de color blanco (660 mg, 1,54 mmol, 22 %). CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 430, Tr = 2,62 min

Intermedio 18

Clorhidrato de (S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

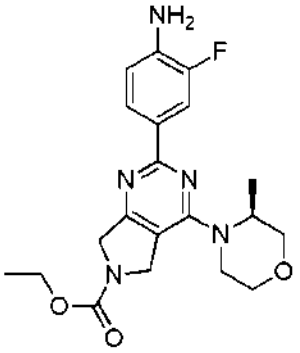


Etapa 1: A una solución en agitación de 2-(4-amino-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 17) (660 mg, 1,54 mmol) en THF se le añadió isocianato de etilo (183 µl, 2,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC hasta que el análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 40-60 de acetato de etilo al 0-100 %/éter de petróleo para dar un sólido de color amarillo (510 mg, 1,02 mmol, 66 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 501, Tr = 2,88 min

Etapa 2: Se agitó 2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (510 mg, 1,02 mmol) en una solución de HCl 4 M en dioxano (10 ml), y metanol (3 ml) hasta que el análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo claro (450 mg, 1,02 mmol, 100 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 401, Tr = 1,66 min

Intermedio 19

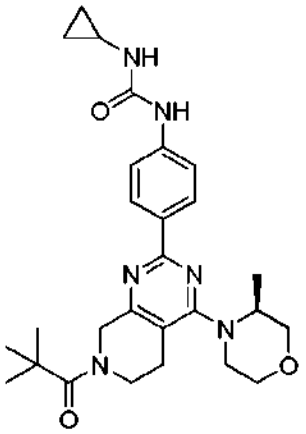
2-(4-Amino-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina como materiales de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida SCX2, proporcionando el compuesto del título (130 mg, 0,32 mmol, 88 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 402, Tr = 2,68 min.

Ejemplo 64

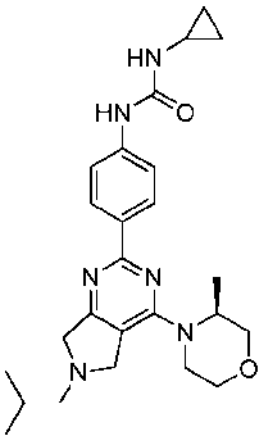
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como el ejemplo 18, usando (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 15) y cloruro de pivaloílo como materiales de partida
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,14 (s, 0,6H, formiato), 7,49 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 4,60 (dd a, 2H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 5H), 3,47-3,38 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,26 (s, 12H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,38 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 493,20, Tr = 7,65 min.

Ejemplo 65

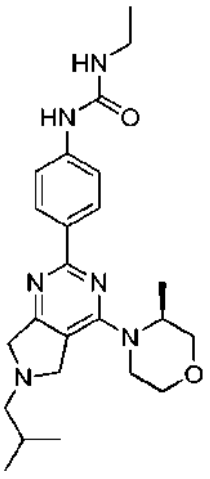
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26, usando (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H- pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) e iso-butiraldehído como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,10-3,91 (s a, 1H), 4,10-3,91 (m, 4H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H), 3,41-3,36 (c, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,46 (d, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,92 (d, 6H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 451, Tr = 5,72 min.

Ejemplo 66

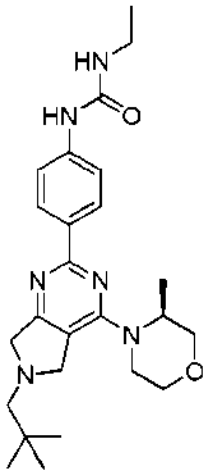
(S)-1-etil-3-(4-(6-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26, usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirro- lo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 7) e iso-butiraldehído como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,64 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,16 (t, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,11-4,07 (3H, m), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,06 (t, 3H), 0,92 (d, 6H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 439, Tr = 6,21 min.

Ejemplo 67

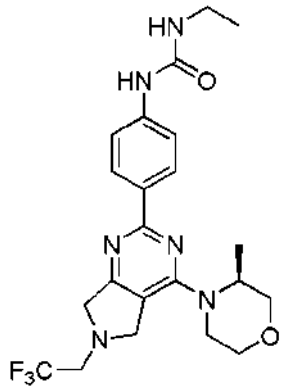
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-neopentil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirro- lo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 7) y pivaldehído como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,17 (t, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,97-3,92 (m, 3H), 3,72 (d, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,24 (d, 3H), 1,06 (t, 3H), 0,94 (d, 9H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 453, Tr = 6,53 min.

Ejemplo 68

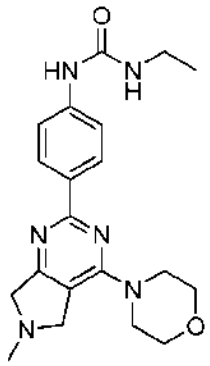
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



A una solución en agitación de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 7) (200 mg, 0,48 mmol) y Et_3N (133 µl, 0,95 mmol) en tolueno (1,5 ml) se le añadió sulfonato de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometano (91 µl, 0,95 mmol) y DMSO (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante una noche. La reacción se enfrió, se diluyó con metanol y se adsorbió sobre un cartucho mp-TsOH (2,5 g, 3 mmol/g). El cartucho se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna) y el producto se eluyó con NH_3 7 M en MeOH. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC prep. (pH bajo) para dar el producto deseado (2,1 mg, rendimiento del 0,9 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,39 (s, 2H), 8,19 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,43 (s a, 1H), 4,39-4,31 (m, 2H), 4,15 (s a, 1H), 4,07 (s a, 2H), 4,00 (dd, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,62 (td, 1H), 3,54-3,41 (m, 3H), 3,24 (c, 2H), 1,36 (d, 3H), 1,17 (t, 3H). CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 465, Tr = 7,44 min.

Ejemplo 69

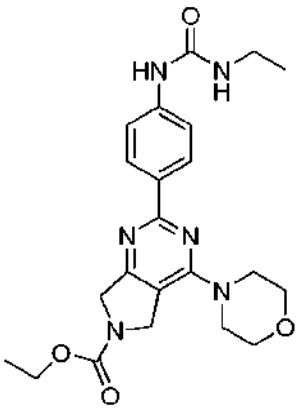
1- Etil-3-(4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 26 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 2-il)fenil)urea (ejemplo 14) y formaldehído como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,64 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,15 (t, 1H), 4,03 (s a, 2H), 3,74 (s a, 2H), 3,63-3,72 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 3,08-3,15 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 383, Tr = 4,68 min.

Ejemplo 70

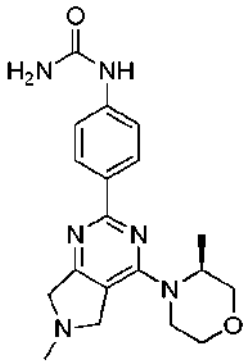
2-(4-(3-Etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 34 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 2-il)fenil)urea (ejemplo 14) y cloroformiato de etilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,71 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,20 (t, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,48 (d, 2H), 4,11-4,18 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 1,23-1,27 (m, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 441, Tr = 7,18 min.

Ejemplo 71

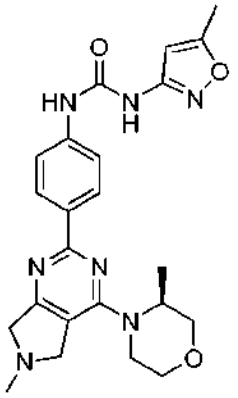
(S)-1-(4-(6-Metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 12) y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida. RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,74 (a, s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,92 (a, s, 2H), 4,39-4,29 (a, s, 1H), 4,12-3,88 (m, 4H), 3,77-3,62 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,17 (d, 3H), 1,25 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 369,10, Tr = 7,36 min.

Ejemplo 72

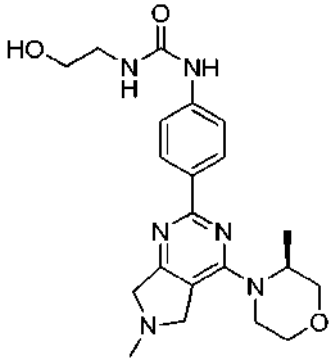
(S)-1-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea



Procedimiento como en el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 12) y 1-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 15) como materiales de partida.
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,20-8,174 (M, 3H), 7,46 (d, 2H), 6,32 (s a, 1H), 4,38-4,24 (m, 3H), 4,10-4,95 (m, 3H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,28 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 450,20, Tr = 5,78 min.

Ejemplo 73

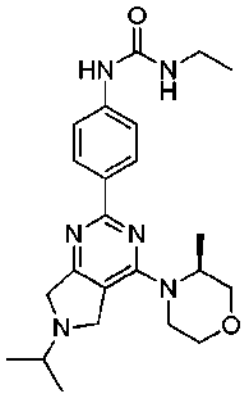
(S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 51 usando 4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamato de (S)-fenilo (intermedio 10) y 2-amino etanol.
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,08 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,37-4,26 (a, s, 1H), 4,11-3,95 (m, 3H), 3,93-3,86 (dd, 1H), 3,80-3,61 (m, 4H), 3,57-3,45 (m, 3H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,25 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 413,10, Tr = 4,59 min.

Ejemplo 74

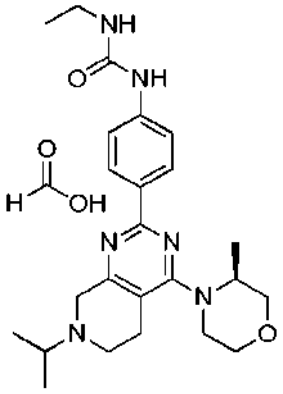
(S)-1-etil-3-(4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-SH-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el ejemplo 26, usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 2-il)fenil)urea (ejemplo 7) y acetona como materiales de partida. Purificación por HPLC prep (pH alto).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,64 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,16 (t, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,15-4,35 (m, 2H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,12 (m, 6H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 425, Tr = 5,57 min.

Ejemplo 75

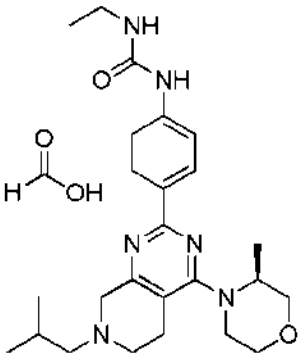
formiato de (S)-1-etil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el ejemplo 26 usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 13) y acetona como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 6,17 (t, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 6H), 3,43-3,36 (m, 1H bajo pico de agua), 3,15-3,08 (m, 2H), 3,12 (c, 2H), 2,87 (c, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,08-1,04 (m, 9H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 439,20, Tr = 5,39 min.

Ejemplo 76

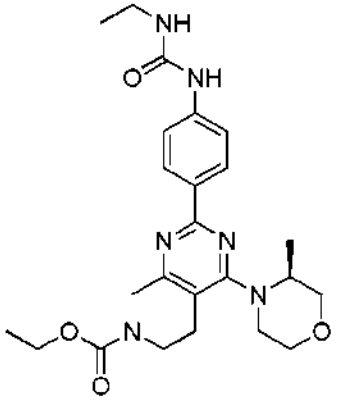
formiato de (S)-1-etil-3-(4-(7-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el ejemplo 26, usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 13) e isobutiraldehído como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 6,17 (t a, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 3H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 2H bajo pico de agua), 3,17-3,09 (m, 3H), 2,67-2,65 (m, 3H), 2,26-2,24 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,06 (m, 3H), 0,92 (d, 6H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 453,20, Tr = 5,69 min

Ejemplo 77

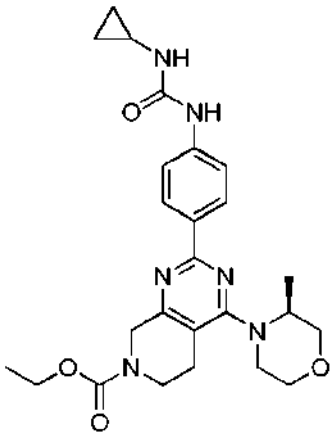
2-(4-(3-Etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo



Procedimiento como en el ejemplo 34 usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 13) y cloroformiato de etilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,66 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,17 (t a, 1H), 4,60-4,42 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,71-3,39 (m, 7H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 6H), 1,08-1,05 (m, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 469,20, Tr = 7,17 min.

Ejemplo 78

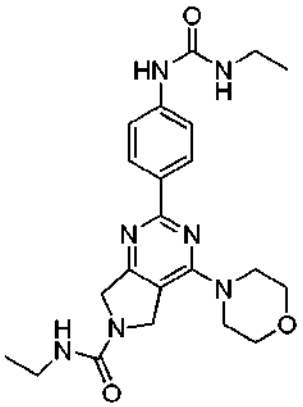
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo



Procedimiento como en el ejemplo 34, usando (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 15) y cloroformiato de etilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,44 (s a, 1H), 4,58-4,43 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 5H), 3,51-3,38 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 6H), 0,67-0,62 (2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 481,2, Tr = 7,39 min.

Ejemplo 79

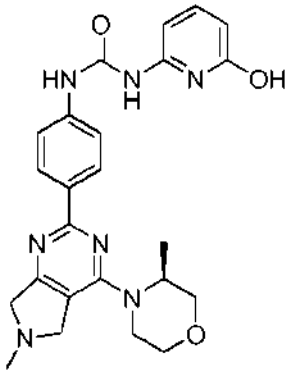
N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 33 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin- 2-il)fenil)urea (ejemplo 14) e isocianato de etilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,75 (s a, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,43 (t, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,72-4,74 (m, 2H), 4,42-4,44 (m, 2H), 3,32 (s a, 8H), 3,09-3,18 (m, 4H), 1,04-1,10 (c, 6H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 440, Tr = 6,24 min.

Ejemplo 80

(S)-1-(6-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

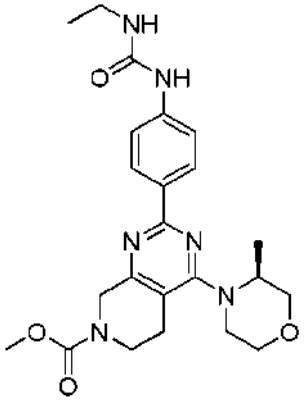


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para 15 usando 6-aminopiridin-2-ol como material de partida. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción, y se dejó en agitación durante 15 min antes de repartir con DCM. La fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se redujo al vacío, proporcionando el compuesto del título (90 mg, 0,25 mmol, rendimiento del 56 %).

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47 usando 1-(6-hidroxipiridin-2-il) -3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)fenil)urea y (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 12) como materiales de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y se redujo al vacío. El residuo se purificó por CLEM prep (pH alto), para dar el compuesto del título (7,9 mg, 0,017 mmol, 9,2 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,25 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 6,09 (t, 2H), 4,46 (a, s, 1H), 4,26-4,07 (m, 3H), 4,02 (dd, 1H), 3,94-3,74 (m, 4H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,38 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 462,10, Tr = 5,23 min.

Ejemplo 81

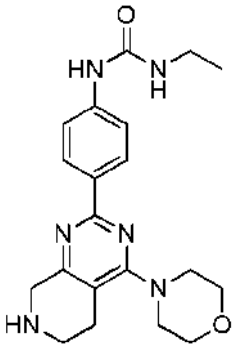
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-metilo



Procedimiento como en el ejemplo 34 usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 13) y cloroformiato de metilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,16 (t a, 1H), 4,57-4,43 (m, 2H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 8H), 3,50-3,32 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 455,2, Tr = 6,63 min.

Ejemplo 82

1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



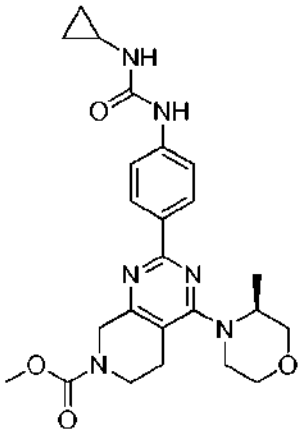
Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito en 2 usando 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4d]pirimidin-7(8H) carboxilato de *terc*-butilo y morfolina como materiales de partida.

Etapa 2: Procedimiento como en el intermedio 5 usando 2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo y pinacol éster del ácido 4-(3-etilureido)fenilborónico

Etapa 3: Procedimiento como en el ejemplo 3, etapa 2. Purificado usando un cartucho MP-TsOH, eluyendo con amoniaco 2 M en metanol. RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,69 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,47 (d , 2H), 6,18 (t, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,71-3,76 (m, 4H), 3,41-3,45 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 383, Tr = 4,88 min.

Ejemplo 83

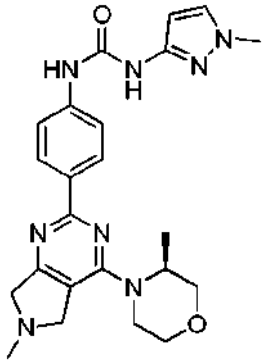
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)- carboxilato de (S)-metilo



Procedimiento como en el ejemplo 34, usando (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 15) y cloroformiato de metilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,56 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,47-6,46 (m, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,10-4,09 (m, 1H) 3,88-3,85 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 8H), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 467,2, Tr = 6,78 min.

Ejemplo 84

(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

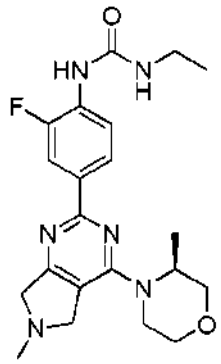


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito en 15, usando 1-metil-1H-pirazol-4-amina como material de partida. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción, y se dejó en agitación durante 15 min antes de repartir entre agua y DCM. La fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se redujo al vacío, proporcionando el compuesto del título (145 mg, 0,42 mmol, rendimiento del 93 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 343, Tr = 2,50 min.

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47 usando 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)fenil)urea y (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin -4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 12) como materiales de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por CLEM prep (pH alto), para dar el compuesto del título (19,4 mg, 0,043 mmol, 12 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,29 (a, s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,74 (a, s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,47 (s a, 1H), 4,63-4,51 (m, 2H), 4,42 (a, s, 1H), 4,22-4,21 (m, 2H), 4,13 (a, d, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 449,20, Tr = 4,98 min.

Ejemplo 85

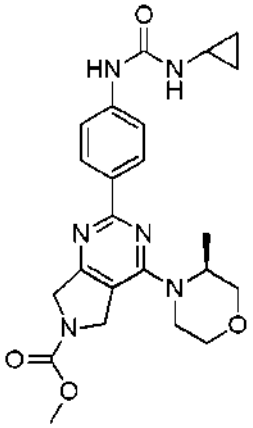
(S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



A una solución en agitación de (S)-2-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (intermedio 16) (139 mg, 0,40 mmol) en THF seco, se le añadió isocianato de etilo (70 µl, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó 40 ºC durante 48 horas, antes de retirar el disolvente al vacío. Después, el material en bruto se purificó por HPLC prep. (pH alto), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23,3 mg, 13,7 %). RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,17 (t, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 4,42 (a, s, 1H), 4,22-4,06 (m, 3H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,90-3,72 (m, 4H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,18 (t, 3H). CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 415,20, Tr = 5,30 min.

Ejemplo 86

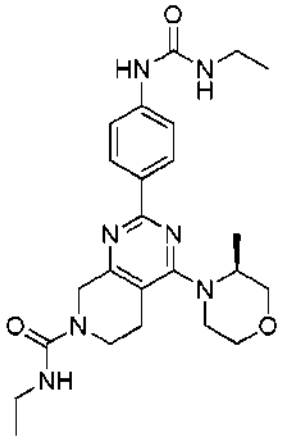
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo



A una solución de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) (103 mg, 0,26 mmol) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente (20 ºC) se le añadió cloroformiato de metilo (32 ul, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color naranja (18 mg, 15 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,55 (d , 2H), 6,54 (d, 1H) 4,95-4,78 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,44 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,81 (d, 1H) 3,71 (d, 1H), 3,56 (t, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 0,73-0,68 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 453, Tr = 7,36 min.

Ejemplo 87

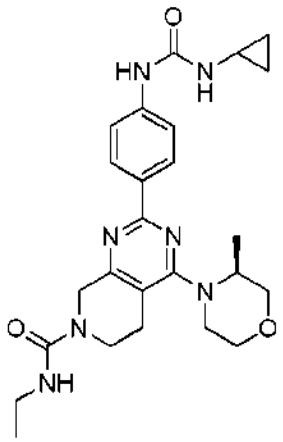
(S)-N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)- carboxamida



A una solución de clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 13 en forma de una sal clorhidrato) (99 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente (20 ºC) se le añadió DIPEA (44 ul, 0,26 mmol), seguido de isocianato de etilo (22 ul, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo (55 mg, 47 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,71 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,47 (d , 2H), 6,69 (t, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,49 (c, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,74-3,55 (m, 5H), 3,15-3,06 (m, 4H), 2,63-2,62 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (t, 3H), 1,04 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 468, Tr = 6,06 min.

Ejemplo 88

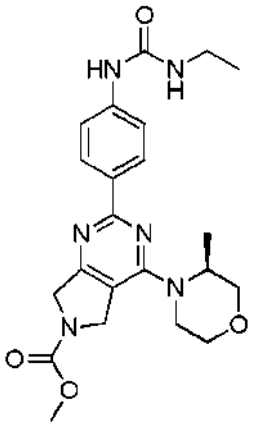
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-N-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-caboxamida



A una solución de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 15) (102 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente (20 ºC) se le añadió isocianato de etilo (32 ul, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color naranja (40 mg, 33 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,60 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,49 (d , 2H), 6,69 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,49 (c, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,69-3,60 (m, 4H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,04 (t, 3H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 480, Tr = 6,23 min.

Ejemplo 89

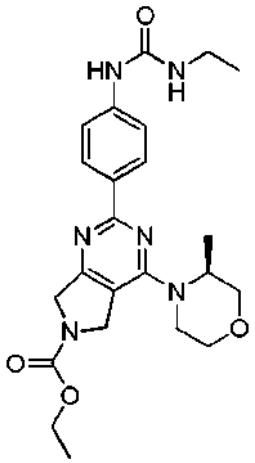
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo



A una solución de clorhidrato 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-metilo (ejemplo 7 en forma de una sal clorhidrato) (88 mg, 0,21 mmol) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente (20 ºC) se le añadió DIPEA (19 ul, 0,1 mmol), seguido de cloroformiato de metilo (18 ul, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo (6 mg, 6 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,77 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,47 (d , 2H), 6,25 (t, 1H), 4,89-4,69 (m, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,37 (s a, 1H), 4,11 (s a, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50 (t, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 1,05 (t, 3H). CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 441, Tr = 7,26 min.

Ejemplo 90

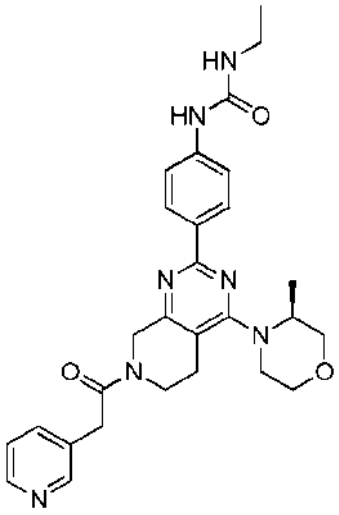
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



A una solución de trifluoroacetato 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (ejemplo 7 en forma de una sal de ácido trifluoroacético) (155 mg, 0,25 mmol) en dioxano (4 ml) a temperatura ambiente (20 ºC) se le añadió DIPEA (22 ul, 0,26 mmol), seguido de cloroformiato de etilo (24 ul, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo (36 mg, 32 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,48 (d , 2H), 6,21 (t, 1H), 4,88-4,73 (m, 2H), 4,51 (d, 2H), 4,20-4,08 (m, 3H), 3,96 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 455, Tr = 7,79 min.

Ejemplo 91

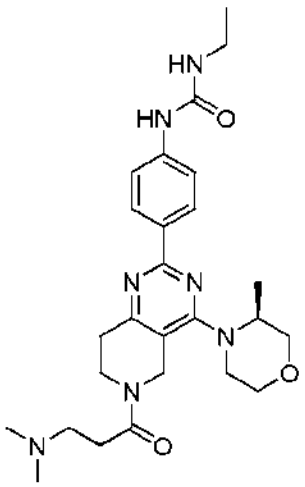
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(piridin-3-il)acetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17, usando el ejemplo 13b y ácido 3-piridilacético como materiales de partida, DCM como disolvente y NEt_3 como base. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua. El producto se recogió por filtración y después se purificó por trituración con agua, se recogió por filtración y se lavó con éter para dar un sólido de color crema (66 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 42 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,69 (s, 1H), 8,47-8,43 (m, 2H), 8,19 (dd, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,49 (dd, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H). 6,18 (c, 1H), 4,76 (c, 1H), 4,58 (c, 1H), 4,17-4,05 (a, s, 1H), 3,97-3,78 (m, 4H), 3,74-3,56 (m, 4H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,11 (quint., 2H), 2,79-2,72 (a, m, 1H), 2,69-2,62 (a, m, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,06 (t, 3H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 516, Tr = 5,16 min.

Ejemplo 92

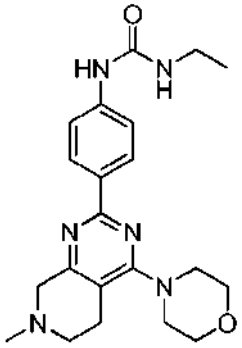
(S)-1-(4-(6-(3-(dimetilamino)propanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino) -5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 12) y clorhidrato del ácido 3-dimetilaminopropiónico como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. (pH bajo).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,81 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,32 (t, 1H), 4,56-4,41 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 4H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 4H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,94 (t, 1H), 2,59-2,54 (m, 3H), 2,17 (d, 6H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 496, Tr = 4,50 min.

Ejemplo 93

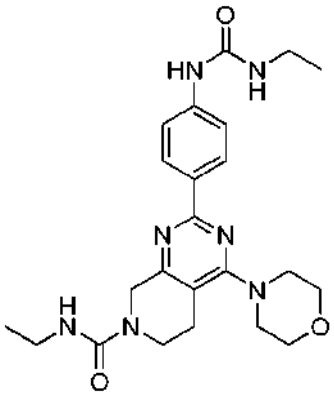
1-etil-3-(4-(7-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el ejemplo 26 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 82) y formaldehído como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,68 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d , 2H), 6,18 (t, 1H), 3,73 (t a, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,45 (t a, 4H), 3,08-3,15 (m, 2H), 2,68 (t a, 2H), 2,55 (t a, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 397, Tr = 4,86 min.

Ejemplo 94

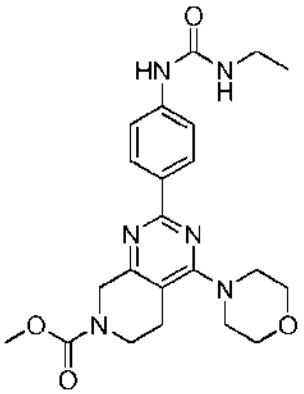
N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida



Procedimiento como en el ejemplo 33 usando, 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 82) e isocianato de etilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,70 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,50 (d , 2H), 6,70 (t, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,75 (t, 4H), 3,50 (t, 2H), 3,45 (t, 4H), 3,05-3,18 (m, 4H), 2,60 (t, 1H), 1,00-1,10 (m, 6H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 454, Tr = 5,87 min.

Ejemplo 95

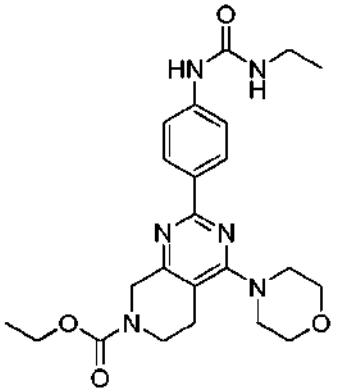
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de metilo



Procedimiento como en el ejemplo 34 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 82) y cloroformiato de metilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,70 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,18 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,70-3,75 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (s a, 2H), 3,47 (s a, 4H), 3,07-3,17 (m, 2H), 2,64-2,72 (t, 2H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 441, Tr = 6,40 min.

Ejemplo 96

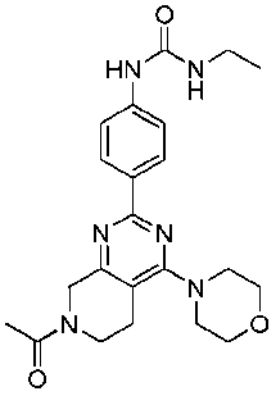
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de etilo



Procedimiento como en el ejemplo 34 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 82) y cloroformiato de etilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,69 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,18 (t, 1H), 4,47-4,54 (m a, 2H), 4,08-4,41 (m, 2H), 3,71-3,75 (t, 4H), 3,57 (s a, 2H), 3,44-3,48 (t, 4H), 3,08-3,16 (m, 2H), 2,67-2,71 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 1,06 (t, 3H). CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 455, Tr = 6,95 min.

Ejemplo 97

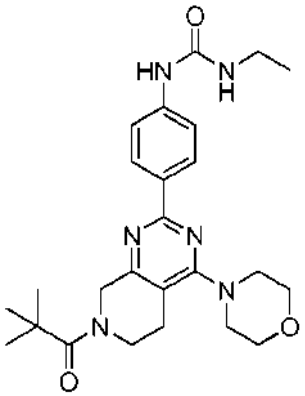
1-(4-(7-acetil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



Procedimiento como en el ejemplo 18 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 82) y cloruro de acetilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,75 (d, 1H), 8,19 (dd, 2H), 7,49 (dd, 2H), 6,25 (c, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,71-3,75 (m, 4H), 3,62 (t, 3H), 3,08-3,15 (m, 3H), 2,76 (t, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 425, Tr = 5,03 min.

Ejemplo 98

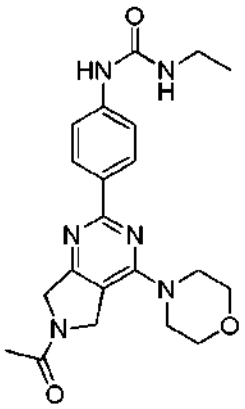
1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el ejemplo 18 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 82) y cloruro de pivaloílo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,70 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,18 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 4H), 3,46-3,51 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 467, Tr = 6,92 min.

Ejemplo 99

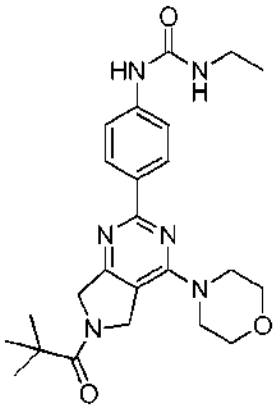
1-(4-(6-acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



Procedimiento como en el ejemplo 18 usando, 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 14) y cloruro de acetilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,78 (s, 1H), 8,25 (dd, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,25 (t, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,77-3,81 (m a, 7H), 3,15-3,21 (m, 3H), 2,15 (d, 3H), 1,32 (t, 1H), 1,12 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 411, Tr = 6,09 min.

Ejemplo 100

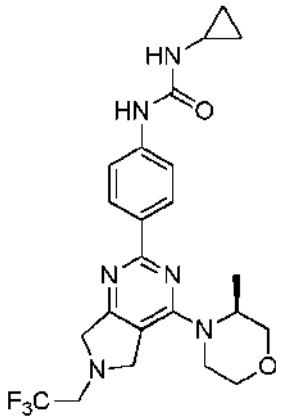
1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el ejemplo 18 usando 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 14) y cloruro de pivaloílo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,70 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,19 (t, 1H), 4,80-4,94 (s a, 2H), 3,72-3,74 (s a, 7H), 3,08-3,15 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,11 (s, 1H), 1,05 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 453, Tr = 7,62 min.

Ejemplo 101

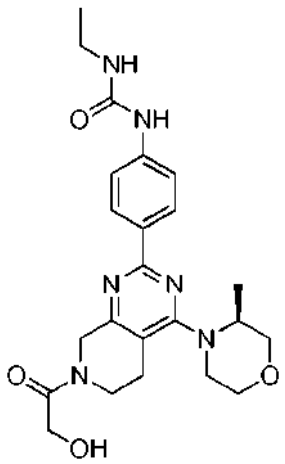
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 68 usando (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino) -6,7-dihidro-5H- pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3). La trituración adicional con éter dio un sólido de color pardo pálido.
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,54 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,44 (s a, 1H), 4,36 (dd, 2H), 4,05 (a, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,58 (c, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 477, Tr = 7,60 min.

Ejemplo 102

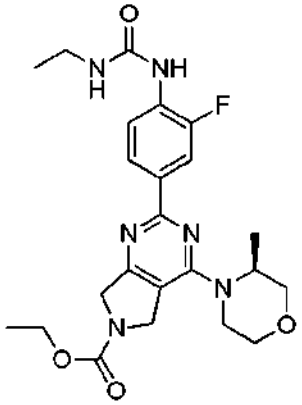
(S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2- il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 17 usando la sal clorhidrato del ejemplo 13 y ácido glicólico como materiales de partida, DCM como disolvente y NEt_3 como base. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua. El producto se recogió por filtración y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 %/DCM) para dar un sólido de color beige (16 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 15 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,32 (dd, 2H), 7,39 (dd, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,75-4,59 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,78-3,47 (m, 6H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,19 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 455, Tr = 5,70 min.

Ejemplo 103

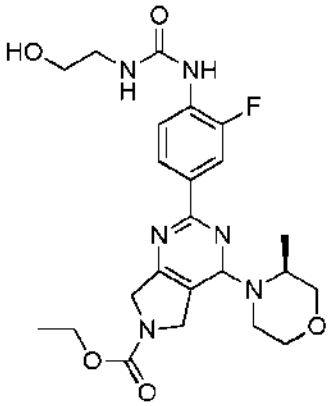
2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 85 usando 2-(4-amino-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 19) e isocianato etilo como materiales de partida. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (pH alto) produciendo el compuesto del título (10 mg, 0,021 mmol, 22 %). RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,16 (t, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 4,86-4,73 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 2H), 4,50-4,38 (a, s, 1H), 4,22 (c, 2H), 4,19-4,07 (a, d, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,25 (c, 2H), 1,36 (d, 3H), 1,36-1,29 (m, 3H), 1,17 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 473, Tr = 9,40 min

Ejemplo 104

2-(3-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

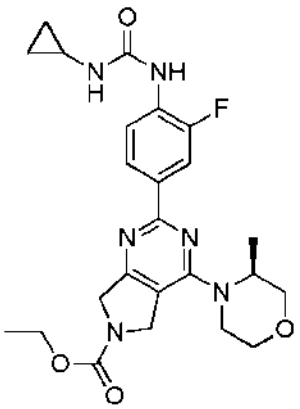


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para 10 usando 2-(4-amino-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 19) como material de partida.

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 51, usando 2-aminoetanol y 2-(3-fluoro-4-((fenoxicarbonilo)amino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo como materiales de partida. La mezcla se redujo al vacío y se purificó cromatografía ultrarrápida SCX2, proporcionando el compuesto del título (10 mg, 0,020 mmol, 36 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,16 (t, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 4,87-4,76 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,51-4,40 (a, s, 1H), 4,22 (c, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 3H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,34 (t, 2H), 1,37 (d, 3H), 1,35-1,26 (m, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 489, Tr = 7,88 min

Ejemplo 105

2-(4-(3-ciclopropilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

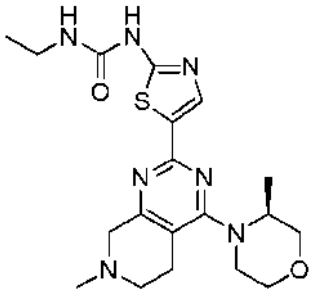


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para 10 usando 2-(4-amino-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 19) como material de partida.

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 51, usando ciclopropilamina y 2-(3-fluoro-4-((fenoxi-carbonil)amino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo como materiales de partida. La mezcla se redujo al vacío y se purificó cromatografía ultrarrápida SCX2, proporcionando el compuesto del título (11 mg, 0,023 mmol, 40 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,18 (t, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 4,88-4,75 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,51-4,41 (a, s, 1H), 4,22 (c, 2H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,36-1,27 (m, 4H), 0,80-0,72 (m, 2H), 0,56-0,49 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 485, Tr = 9,57 min

Ejemplo 106

(S)-1-etil-3-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-il)urea

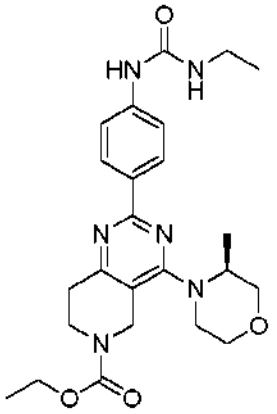


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo y (S)-4-(2-cloro-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 13) como materiales de partida. El grupo carboxilato de *terc*-butilo se retiró en las condiciones de reacción. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida SCX2, proporcionando (S)-5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina.

Etapa 2: El producto de la etapa 1 se trató como se ha descrito para el ejemplo 85 con isocianato de etilo. La mezcla se concentró al vacío y el material se purificó por HPLC prep. a pH alto y bajo, produciendo el compuesto del título (15,5 mg, 0,037 mmol, 11 % en 2 etapas).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,98 (s, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,65 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,56 (s a, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,80-2,71 (m, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,18 (t, 3H),
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 418, Tr = 5,15 min

Ejemplo 107

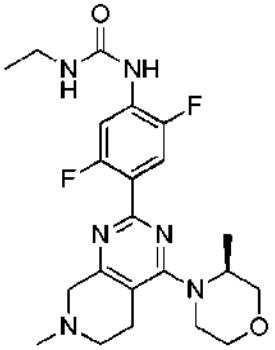
2-(4-(3-Etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-etilo



Procedimiento como en el ejemplo 34, usando (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimi-din-2-il)fenil)urea (ejemplo 12) y cloroformiato de etilo como materiales de partida.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,72 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,21 (t, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,95-3,61 (m, 4H), 3,18 (d, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 469, Tr = 6,35 min.

Ejemplo 108

(S)-1-(2,5-difluoro-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

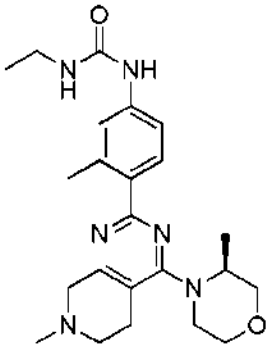


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando (S)-4-(2-cloro-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 13) y 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como materiales de partida. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida SCX2, después por trituración con una mezcla (9:1) de éter de petróleo (40-60)/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título después de filtración y secado del sólido obtenido (55 mg, 0,14 mmol, 42 %).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 376, Tr = 5,12 min.

Etapa 2: Procedimiento como en el ejemplo 85 usando (S)-2,5-difluoro-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro- pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina e isocianato de etilo como materiales de partida. El disolvente se retiró al vacío y se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida usando DCM al 0-20 %/MeOH como eluyente, produciendo el compuesto del título (6,2 mg, 0,013 mmol, 11 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,10-7,98 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 3H), 3,65 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,24 (c, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,17 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 447, Tr = 5,63 min.

Ejemplo 109

(S)-1-etil-3-(3-metil-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

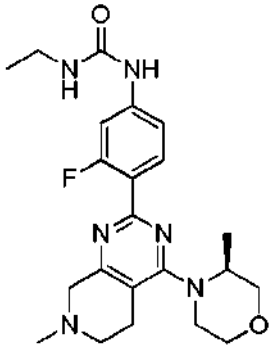


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando (S)-4-(2-cloro-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 13) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como materiales de partida. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por trituración con una mezcla (9:1) de éter de petróleo (40-60)/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título después de filtración y secado del sólido obtenido (85 mg, 0,24 mmol, 68 %).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 354, Tr = 4,05 min.

Etapa 2: Procedimiento como en el ejemplo 85, usando (S)-3-metil-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina e isocianato de etilo como materiales de partida. El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC prep. (pH alto) produciendo el compuesto del título (11,8 mg, 0,027 mmol, 20 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,58 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 3H), 3,63-3,45 (m, 3H), 3,23 (c, 2H), 2,88-2,76 (m, 3H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,16 (t, 3H). CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 425, Tr = 5,03 min

Ejemplo 110

(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



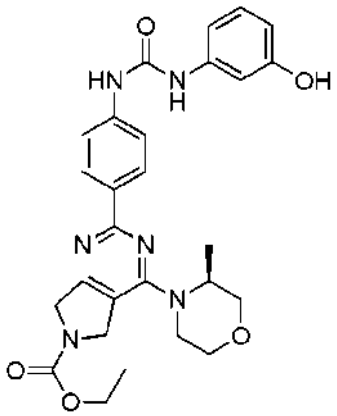
Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para 5, usando (S)-4-(2-cloro-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 13) y 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como materiales de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con metanol y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por trituración con una mezcla de mezcla (9:1) de éter de petróleo (40-60)/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título después de filtración y secado del sólido obtenido (85 mg, 0,24 mmol, 67 %). CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 358, Tr = 4,55 min.

Etapa 2: Procedimiento como en el ejemplo 85, usando (S)-3-fluoro-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina e isocianato de etilo como materiales de partida. El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) produciendo el compuesto del título (4,3 mg, 0,01 mmol, 6 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,42 (s a, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,98-3,74 (m, 4H), 3,74-3,63 (m, 3H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,23 (c, 2H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,16 (t, 3H).

CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 429, Tr = 5,25 min

Ejemplo 111

2-(4-(3-(3-hidroxifenil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

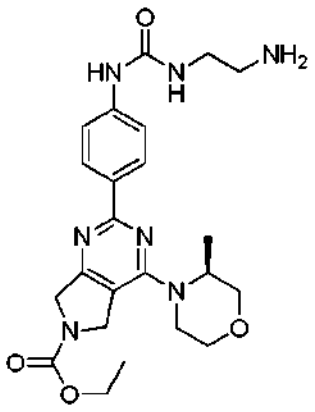


Etapa 1: A una solución en agitación de 3-aminofenol (66 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (0,6 mmol, 84 µl) en DCM (5 ml) se le añadió pinacol éster del ácido 4-isocianatobencenoborónico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se retiró al vacío y se usó en bruto en la siguiente reacción.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 355, Tr = 2,72 min

Etapa 2: Procedimiento como en el intermedio 5 usando 1-(3-hidroxifenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea y 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) como materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo, 22 mg (8 % en 2 etapas).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 9,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,78 (c, 2H), 4,52-4,38 (m, 3H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,43 (t, 1H), 1,27-1,22 (m, 6H).
CLEM (procedimiento A), (MH^+) 519, Tr = 8,08 min.

Ejemplo 112

2-(4-(3-(2-aminoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



Etapa 1: Procedimiento como en el ejemplo 111, etapa 1, usando pinacol éster del ácido 4-isocianatobencenoborónico y 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo como material de partida.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 355, Tr = 2,72 min

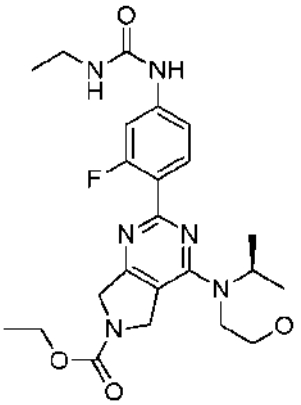
Etapa 2: Se realizó un procedimiento como en el intermedio 5, usando (2-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo y 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) como materiales de partida.
La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de

color pardo.

Etapa 3: El producto de la etapa 2 se desprotegió usando el procedimiento del intermedio 6. El compuesto se aisló en forma de una base libre usando un cartucho de ácido tósico para dar un sólido de color pardo, 18 mg (7 % en 2 etapas). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,94 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 4,86-4,72 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,38 (s a, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 1,27 - 1,22 (m, 6H).
CLEM (procedimiento A), (MH^+) 470, Tr = 5,75 min.

Ejemplo 113

2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

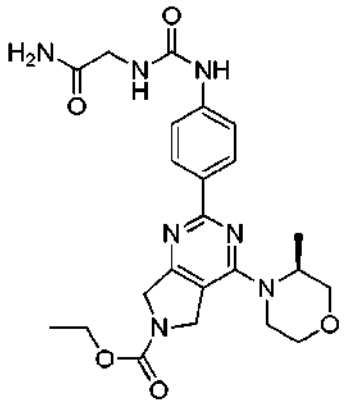


Etapa 1 Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como materiales de partida. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (pH alto) produciendo el compuesto del título (54,7 mg, 0,13 mmol, 44 %).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 02, Tr = 6,70 min

Etapa 2: Procedimiento como en el ejemplo 85 usando 2-(4-amino-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo e isocianato de etilo como materiales de partida. El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) produciendo el compuesto del título (14,6 mg, 0,03 mmol, 34 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,92-7,82 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,09, (d, 1H), 4,88-4,75 (m, 2H), 4,56 (s a, 2H), 4,47 (s a, 1H), 4,28-4,20 (c, 2H), 4,20-4,06 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 3,25 (c, 2H), 1,24-1,28 (m, 6H), 1,18 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 473, Tr = 7,63 min

Ejemplo 114

2-(4-(3-(2-amino-2-oxoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



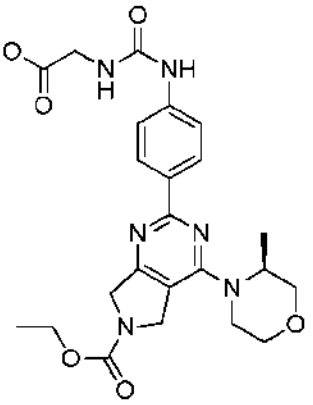
Etapa 1: Se disolvió 2-(4-isocianotofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (300 mg, 1,22 mmol) en THF seco y se agitó con clorhidrato de 2-aminoacetamida (108 mg, 1,46 mmol) y trietilamina (gotas) y se agitó a 60 ºC durante una

noche. El disolvente se retiró al vacío, produciendo el compuesto del título (345 mg, 1,08 mmol, 88 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 320, Tr = 2,19 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 2-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)acetamida como materiales de partida, y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) como catalizador. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (pH alto) produciendo el compuesto del título (10,6 mg, 0,02 mmol, 12 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,23-8,16 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,87-4,77 (m, 2H), 4,55 (s a, 2H), 4,51-4,40 (s a, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 4,14-4,06 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,38 (d, 3H), 1,36-1,27 (m, 3H), 1,24 (t, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 484, Tr = 6,17 min

Ejemplo 115

ácido (S)-2-(3-(4-(6-(etoxicarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)ureido)acético

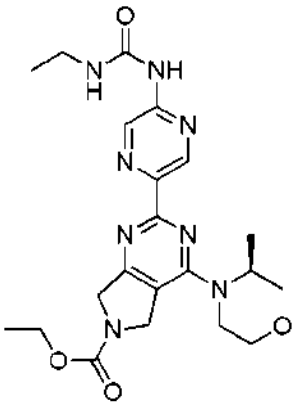


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 114, etapa 1, usando ácido 2-aminoacético como material de partida. La mezcla se redujo al vacío, produciendo el compuesto del título (492 mg, 1,53 mmol, 100 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 321, Tr = 2,34 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5, usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y ácido 2-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)- acético como materiales de partida, y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) como catalizador. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo), produciendo (6,5 mg, 0,01 mmol, 9 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,18 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,86-4,71 (m, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,50-4,39 (s a, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,35-1,29 (m, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 485, Tr = 7,18 min

Ejemplo 116

2-(5-(3-etilureido)pirazin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

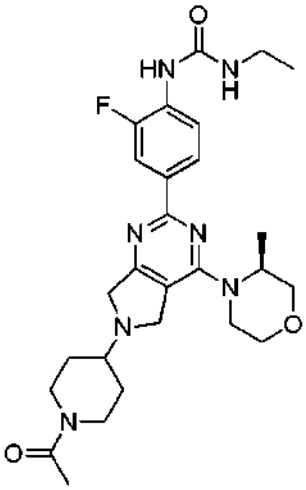


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina como materiales de partida, y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) como catalizadores. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de DCM al 0-40 %/MeOH para dar el compuesto del título (69 mg, 0,18 mmol, 58 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 386, Tr = 1,70 min

Etapa 2: Procedimiento como en el ejemplo 85 usando 2-(5-aminopirazin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo como material de partida. El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) produciendo el compuesto del título (1,4 mg, 1,7 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 9,20 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,44 (s a, 1H), 4,64-4,59 (m, 2H), 4,53 (s a, 1H), 4,32-4,21 (m, 3H), 4,44 (dd, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,41-3,33 (c, 2H), 1,41 (dd, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,24 (t, 3H). CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 457, Tr = 7,01 min

Ejemplo 117

(S)-1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-etilurea

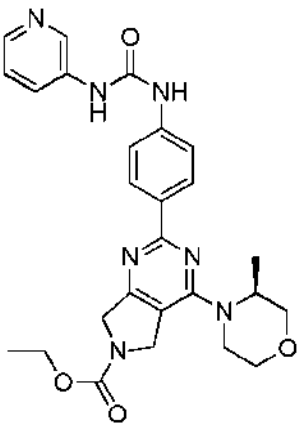


A (S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 18) (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (64 µl, 0,46 mmol) en THF seco (3 ml) se les añadió 1-acetilpiperidin- 4-ona (56 µl, 0,46 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. A esto se añadió triacetoxiborohidruro sódico (97 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, el disolvente se retiró al vacío. Después, la mezcla de reacción en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recuperó, se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para para proporcionar un sólido de color blanco (6,7 mg, 0,013 mmol, 6 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) 8,25 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,10-7,97 (m, 2H), 4,49 (a, d, 2H), 4,32-4,11 (m, 3H), 4,07-3,91 (m, 4H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 3H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 3H), 1,62-1,42 (a, m, 2H), 1,38 (d, 3H), 1,19 (t, 3H)
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 526, Tr = 5,98 min

Ejemplo 118

4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

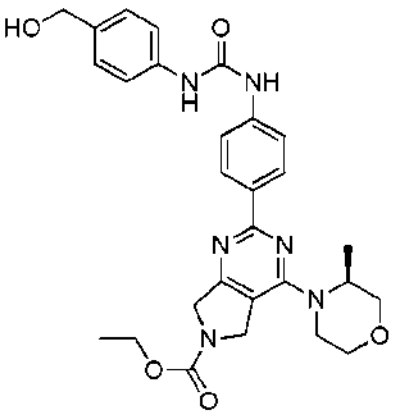


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para el (intermedio 15) usando piridin-3-amina como material de partida. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se agitó durante 15 min antes de repartirla entre agua y DCM. La fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de éter de petróleo al 0-100 % (40-60)/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (47 mg, 0,14 mmol, 10 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 340, Tr = 2,10 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 1-(piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida, y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) como catalizadores. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y se redujo al vacío. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de DCM al 0-40 %/MeOH, triturando después con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título después de filtración y secado del sólido obtenido (23 mg, 0,05 mmol, 30 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,62 (d, 1H), 8,24-8,16 (m, 3H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,55-7,47 (dd, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 4,83-4,67 (m, 2H), 4,52 (d, 2H), 4,50-4,36 (s a, 1H), 4,25-4,13 (m, 2H) 4,16-4,06 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H),
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 504, Tr = 6,19 min

Ejemplo 119

2-(4-(3-(4-(hidroximetil)fenil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

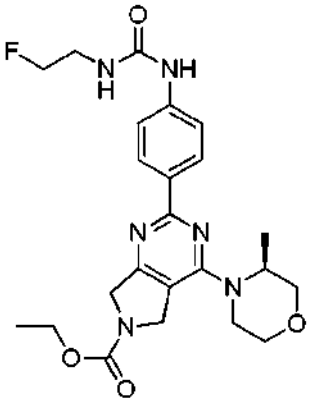


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para el (intermedio 15) usando (4-aminofenil)metanol como material de partida. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción, y se dejó en agitación durante 15 min antes de repartir entre agua y DCM. La fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/éter de petróleo (40-60), produciendo el compuesto del título (320 mg, 0,87 mmol, 64 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 369, Tr = 2,72 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 1-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida, y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) como catalizador. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en primer lugar por HPLC prep. (pH bajo) produciendo el compuesto del título (34 mg, 0,06 mmol, 41 %).
RMN ^1H (CD_3OD) 8,20 (d, 2H), 7,50 (dd, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,84-4,69 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,47-4,39 (s a, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,35-1,27 (m, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 533, Tr = 7,76 min

Ejemplo 120

2-(4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



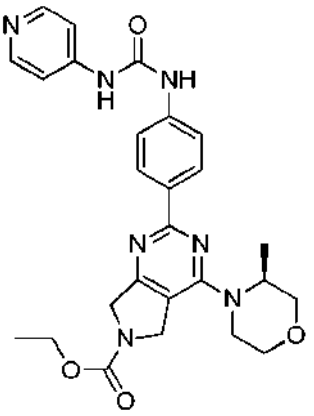
Etapa 1: Procedimiento como en el intermedio 10 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y cloroformiato de fenilo como materiales de partida.

Etapa 2: Procedimiento como en el ejemplo 51 usando clorhidrato de 2-fluoroetilamina y (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de fenilo como materiales de partida. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-100 %/éter de petróleo (40-60) como eluyente, produciendo el compuesto del título (65 mg, 0,21 mmol, 78 %).

Etapa 3: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) como catalizador. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en primer lugar cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM como eluyente, después HPLC prep. (pH bajo), produciendo el compuesto del título (9,2 mg, 0,02 mmol, 13 %).
RMN ^1H (CD_3OD) 8,24-8,17 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,86-4,75 (m, 2H), 4,58-4,53 (m, 3H), 4,46-4,41 (t, 2H), 4,27-4,19 (c, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 1,42-1,27 (m, 6H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 473, Tr = 7.45 min

Ejemplo 121

4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-(piridin-4-il)ureido)fenil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

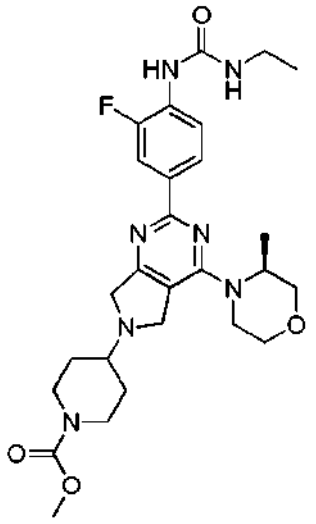


Etapa 1: Procedimiento como en el (intermedio 14) usando piridin-4-amina como material de partida. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/éter de petróleo (40-60) como eluyente, produciendo el compuesto del título (115 mg, 0,33 mmol, 27 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 340, Tr = 1,92 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 1-(piridin-4-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea como materiales de partida y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) como catalizador. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por prep HPLC (pH bajo) produciendo el compuesto del título (38,2 mg, 0,08 mmol, 49 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,37 (dd, 2H), 8,26 (dd, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,57 (dd, 2H), 7,46 (dd, 2H), 4,91-4,69 (m, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,45-4,33 (s a, 1H), 4,19-4,09 (m, 3H), 3,98 (dd, 1H), 3,79-3,73 (d, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 6H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 504, Tr = 5,70 min

Ejemplo 122

4-(2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-metilo



Etapa 1: A una solución de clorhidrato de (S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 18) (120 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (77 µl, 0,55 mmol) en DCE (4 ml, anhidro) se le añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,621 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esto se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (116 mg, 0,55 mmol). La

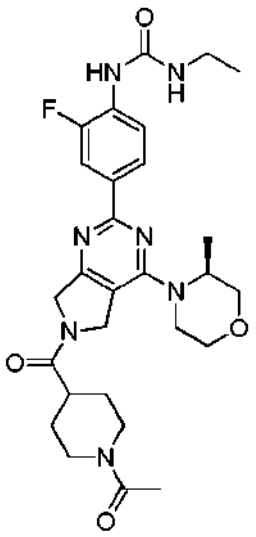
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por cromatografía de fase normal usando acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano para dar un sólido de color blanco (95,6 mg, 0,16 mmol, 61 %)

Etapa 2: Se agitó 4-(2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (96 mg, 0,16 mmol) en una solución de HCl (4 ml, 4 M en dioxano), y metanol (0,5 ml) hasta que el análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (130 mg).

Etapa 3: A una solución en agitación de (S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (90 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (30 µl, 0,17 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (14 µl, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar una goma de color naranja. Después, esta se purificó adicionalmente usando un cartucho TsOH para retirar el ácido fórmico residual de la HPLC (cargada en MeOH eluida con amoniaco metanólico 2 M). Esto dio un sólido cremoso de color rosa (4,9 mg, 0,009 mmol, 5,3 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,46 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,01 (ddd, 2H), 6,68 (t, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,18-3,98 (m, 3H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,90-3,76 (m, 4H), 3,75-3,61 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,56-3,42 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,24 (d, 3H), 1,07 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 542, Tr = 5,76 min

Ejemplo 123

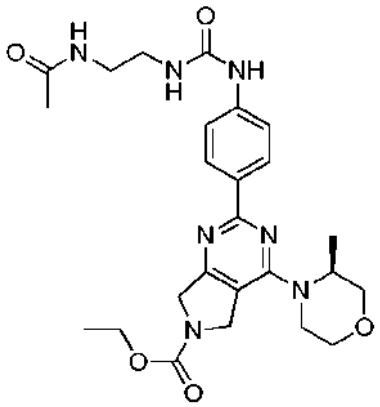
(S)-1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-etilurea



Una solución en agitación de (S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 18) (133 mg, 0,25 mmol) y N-metilmorfolina (55 µl, 0,5 mmol) en DMF (5 ml, anhidra) se añadió a EDC (53 mg, 0,275 mmol), HOBT (37 mg, 0,275 mmol), y ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (43 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se consideró completa según el análisis por CLEM. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por HPLC prep. (pH bajo). Después, se purificó adicionalmente usando un cartucho TsOH para retirar el ácido fórmico residual de la HPLC (cargada en MeOH eluida con amoniaco metanólico 2 M). Produciendo un sólido de color rosa claro (9,6 mg, 0,017 mmol, 7 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,56 (s, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 8,16-8,05 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,96-4,80 (m, 3H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 3H), 3,05-2,86 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,09 (d, 3H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,68-1,38 (m, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 554, Tr = 7,10 min.

Ejemplo 124

2-(4-(3-(2-acetamidoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

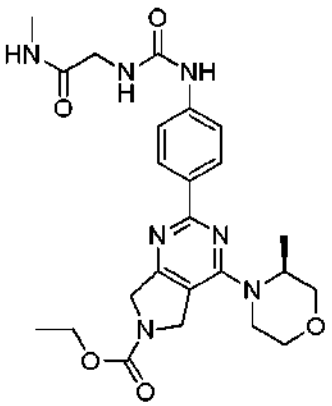


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para el (intermedio 14) usando N-(2-aminoetil)acetamida como material de partida. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/éter de petróleo (40-60), seguido de metanol al 0-10 %/acetato de etilo como eluyente, produciendo el compuesto del título (245 mg, 0,71 mmol, 58 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 348, Tr = 2,26 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para 5 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y N-(2-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)etil)acetamida como materiales de partida y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) como catalizadores. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (pH alto) produciendo el compuesto del título (30 mg, 0,05 mmol, 38 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,83 (s, 1H), 8,18 (dd, 2H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,29-6,22 (m, 1H), 4,88-4,68 (m, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 4,43-4,32 (s a, 1H), 4,17-4,08 (m, 3H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,28-1,21 (m, 6H).
CLEM (Procedimiento C), $(M+H)^+$ 512, Tr = 7,33 min

Ejemplo 125

2-(4-(3-(2-(metilamino)-2-oxoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

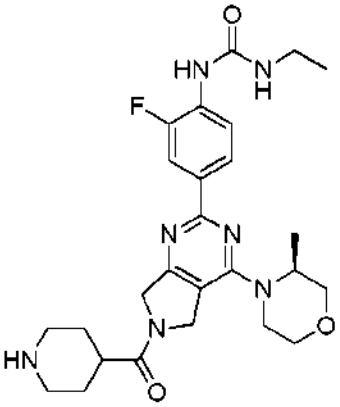


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para el (intermedio 14), usando 2-amino-N-metilacetamida como material de partida. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/éter de petróleo (40-60), seguido de MeOH al 0-10 %/acetato de etilo como eluyente, produciendo (160 mg, 0,48 mmol, 39 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 334, Tr = 2,24 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para 5, usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y N-metil-2-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)acetamida como materiales de partida y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) como catalizador. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (pH alto) produciendo el compuesto del título (35 mg, 0,07 mmol, 46 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,04 (s, 1H), 8,19 (dd, 2H), 7,93-7,83 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,46-6,39 (m, 1H), 491-4,67 (m, 2H), 4,52 - 4,41 (m, 2H), 4,43-4,29 (s a, 1H), 4,20-4,06 (m, 3H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,79-3,61 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,61 (d, 3H), 1,29-1,20 (m, 6H).
CLEM (Procedimiento C), $(M+H)^+$, 498, Tr = 7,34 min

Ejemplo 126

(S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperidin-4-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

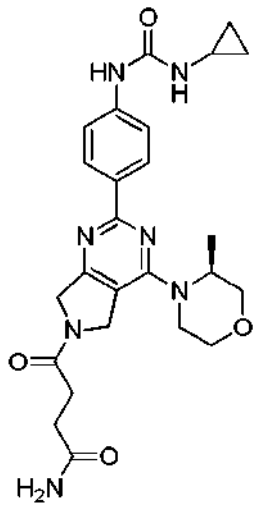


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 123, usando (S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 18) y ácido N-Boc-isonipecótico como materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó por HPLC prep. (pH alto).

Etapa 2: Procedimiento como en el intermedio 6. El compuesto se aisló en forma de una base libre usando un cartucho de ácido tósico para dar un sólido de color pardo, 6,8 mg.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,30 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,77-7,95 (m, 2H), 6,47 (t, 1H), 4,91-4,75 (t, 1H), 4,64-4,47 (m, 3H), 4,32-4,10 (m, 2H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,31 (s, 4H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,18-1,01 (m, 3H), 0,83 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 512, Tr = 5,43 min

Ejemplo 127

(S)-4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-4-oxobutanamida

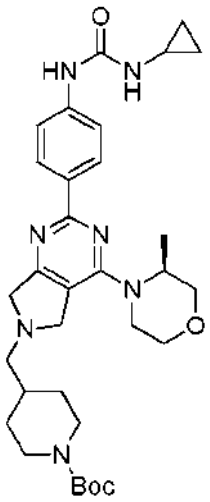


A una solución en agitación de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Ejemplo 3) (100 mg, 0,25 mmol) y N-metilmorfolina (56 µl, 0,5 mmol) en DMF (5 ml, anhidra) se le

añadió EDC (53 mg, 0,28 mmol), HOBT (38 mg, 0,28 mmol), y ácido 4-amino-4-oxobutanoico (29,7 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se consideró completa según el análisis por CLEM. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por HPLC prep. (pH alto) para proporcionar un sólido de color blanco (25,7 mg, 0,052 mmol, 21 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,50 (dd, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 2H), 4,49-4,32 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,52 (ddd, 1H), 2,65-2,52 (m, 3H), 2,39 (t, 2H), 1,27 (t, 3H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,46-0,37 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 494, Tr = 5,74 min

Ejemplo 128

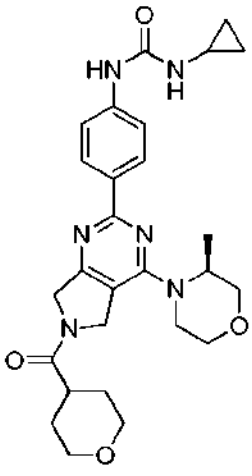
4-((2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil)- piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



A una solución de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Ejemplo 3) (147 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (52 µl, 0,37 mmol) en DMF (3 ml, anhidra) se le añadió 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (103 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 ºC hasta que el análisis de CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por HPLC prep. (pH alto) para proporcionar un sólido de color pardo (28,9 mg, 0,049 mmol, 13 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,55 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,14-3,89 (m, 6H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,74 (a, s, 2H), 2,58-2,53 (m, 3H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 1,06-0,92 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,44-0,38 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 592, Tr = 6,51 min

Ejemplo 129

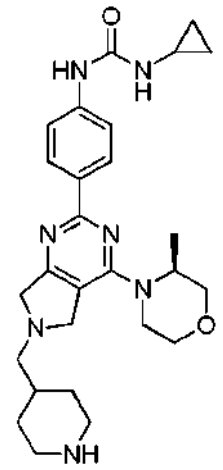
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]piri-midin-2-il)fenil)urea



A una solución de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Ejemplo 3) (100 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (42,4 µl, 0,30 mmol) en DMF (3 ml, anhidra), y DMF (1 ml, anhidra) se le añadió cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (45,2 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, el disolvente se retiró al vacío. Purificado por HPLC prep. (pH bajo). Después, esto se purificó adicionalmente usando un cartucho TsOH (cargado en MeOH, eluido con amoniaco metanólico 2 M), para proporcionar un sólido de color pardo claro (15,1 mg, 0,030 mmol, 12 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,38 (d, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,29 (dd, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,95-4,79 (m, 1H), 4,67-4,50 (m, 3H), 4,35-4,16 (m, 2H), 3,94 (a, s, 1H), 3,83-3,63 (m, 4H), 3,59-3,43 (m, 3H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,77-2,54 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 4H), 1,07 (t, 3H), 0,47-0,40 (m, 2H), 0,23-0,17 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 507, Tr = 6,64 min

Ejemplo 130

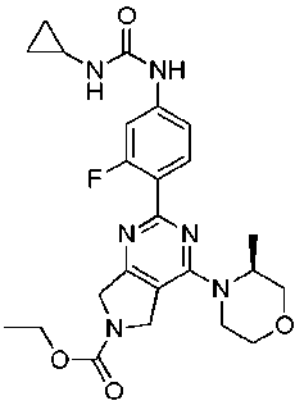
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperidin-4-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Se agitó 4-((2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (ejemplo 128) (24 mg, 0,04 mmol) en una solución de HCl 4 M en dioxano (1 ml), y metanol (0,5 ml) hasta que el análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se purificó con un cartucho TsOH (cargado en MeOH eluido con amoniaco metanólico 2 M) para proporcionar un sólido de color naranja pardo (4,9 mg, 0,009 mmol, 25 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,56 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,14-3,90 (m, 5H), 3,80-3,62 (m, 5H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,18 (d, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,27-1,13 (m, 5H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,44-0,38 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 492, Tr = 4,17 min

Ejemplo 131

2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

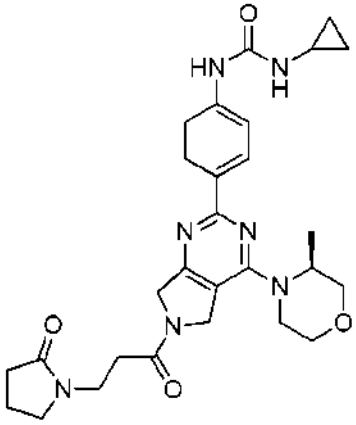


Etapa 1: Procedimiento como en el ejemplo 113

Etapa 2: Procedimiento como en el ejemplo 113, etapa 2 usando 2-(4-amino-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo e isocianatociclopropano como materiales de partida. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo) produciendo el compuesto final (17 mg, 0,04 mmol, 47 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,82 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,92-4,71 (m, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,43-4,29 (s a, 1H), 4,19-4,08 (m, 3H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,29-1,20 (m, 6H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,45-0,38 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento C), $(M+H)^+$ 485, Tr = 8,54 min

Ejemplo 132

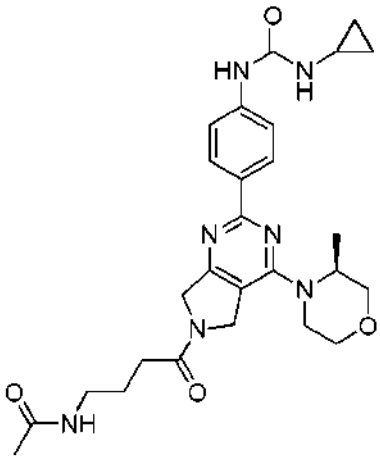
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el ejemplo 127 usando ácido 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoico y (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metil- morfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar un sólido de color blanco. (35,3 mg, 0,066 mmol, 29 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,38 (s, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,78 (c, 1H), 4,66-4,48 (m, 3H), 4,29-4,15 (m, 2H), 3,90 (a, s, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,58-3,43 (m, 3H), 3,36-3,15 (m, 7H), 2,00 (t, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 0,47-0,40 (m, 2H), 0,23-0,17 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 534, Tr = 6,29 min

Ejemplo 133

(S)-N-(4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-4-oxobutil)acetamida

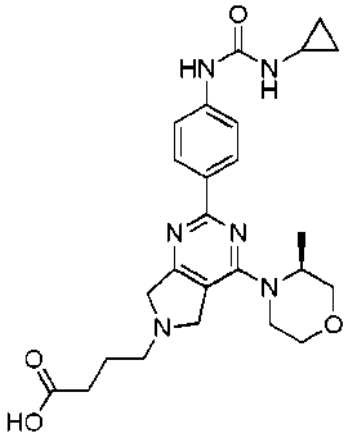


Procedimiento como en el ejemplo 127, usando ácido 4-acetamidobutanoico y (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)- 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) como materiales de partida. Purificado por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar un sólido de color blanco (46,5 mg, 0,089 mmol, 39 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,37 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,75 (c, 1H), 4,63-4,44 (m, 3H), 4,26-4,10 (m, 2H), 3,92 (a, s, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 3H), 0,44-0,37 (m, 2H), 0,21-0,15 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 522, Tr = 6,03 min.

Ejemplo 134

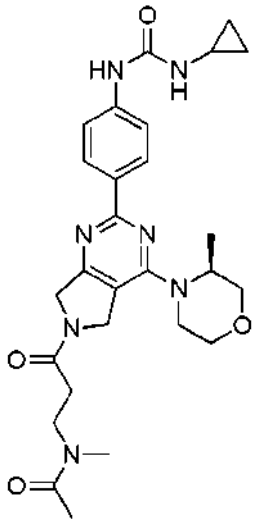
ácido (S)-4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)butanoico



A una solución de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Ejemplo 3) en forma de una sal de HCl (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (64 µl, 0,46 mmol) en DCE (3 ml), anhidro), y DMF (0,5 ml, anhidra) se le añadió ácido 4-oxobutanoico (45 µl, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (97 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por HPLC prep. (pH alto) para proporcionar un sólido de color blanco (4,2 mg, 0,008 mmol, 4 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,61 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,13-3,97 (m, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,79-3,61 (m, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,29 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,24 (d, 3H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 481, Tr = 5,01 min

Ejemplo 135

(S)-N-(3-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-3-oxopropil)-N-metilacetamida

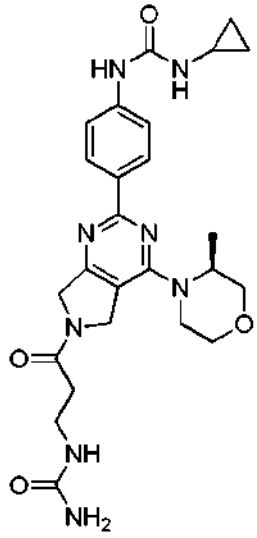


Procedimiento como en el ejemplo 127, usando ácido 3-(N-metilacetamido)propanoico y (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metil- morfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) como

materiales de partida para dar un sólido de color blanco (36,8 mg, 0,071 mmol, 26 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,58 (s, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,88-4,68 (m, 2H), 4,50-3,34 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 3H), 3,01 (d, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,01 (d, 3H), 1,31-1,24 (m, 3H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H). CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 522, Tr = 6,22 min

Ejemplo 136

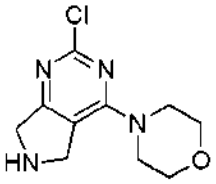
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-ureidopropanoil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d] pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como en el ejemplo 127, usando ácido 3-ureidopropanoico y (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7- dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 3) como materiales de partida para proporcionar un sólido de color blanco (22,3 mg, 0,044 mmol, 16 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,58 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,99 (dt, 1H), 5,51 (d, 2H), 4,98 (c, 1H), 4,80 (c, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,50-4,33 (m, 2H), 4,12 (a, s, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,72 (c, 2H), 3,52 (td, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 1,28 (d, 3H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 509, Tr = 5,71 min

Intermedio 20

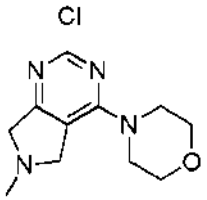
trifluoroacetato de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina



Una solución de 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 2) (2,05 g, 6,0 mmol) en TFA (15 ml) y DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante una noche. El material se concentró al vacío par proporcionar un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 241, Tr = 0,44 min.

Intermedio 21

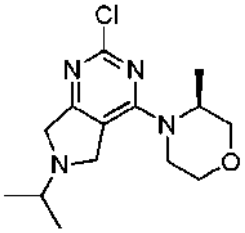
4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina



A una solución en agitación de trifluoroacetato de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 20) (2,16 g, 2,0 mmol) en DMF, se le añadió formaldehído acuoso (0,3 ml, 4,0 mmol) y Et_3N (560 ul, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 45 minutos, antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (848 mg, 4,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente (20 ºC). La mezcla de reacción se basificó (con NaOH 2 M) antes de repartirla entre agua (25 ml) y DCM (50 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa, que se usó sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ = 255, Tr = 1,83 min.

Intermedio 22

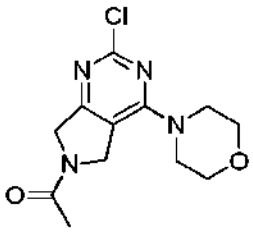
(S)-4-(2-cloro-6-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



A una solución en agitación de (S)-4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 6) en forma de una sal de TFA (820 mg, 2,0 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió acetona anhidra (500 µl) y ácido acético glacial (cuatro gotas). La reacción se agitó a TA durante 30 minutos, periodo después del cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (848 mg, 4,0 mmol). Después de agitar durante 30 minutos más a TA, la reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo en DCM y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional. CLEM (Procedimiento D), $(M+H)^+$ = 297, Tr = 2,25 min

Intermedio 23

1-(2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etanona

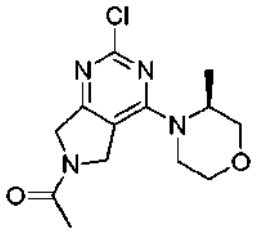


A una solución en agitación de trifluoroacetato de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 20) (2,16 g, 2,0 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió Et_3N (560 ul, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 2 minutos, seguido de la adición de cloruro de acetilo (157 ul, 2,2 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se basificó (con NaOH 2 M) antes de repartirla entre agua (25 ml) y DCM (50 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa, que se usó sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ 283, Tr = 1,75 min.

Intermedio 24

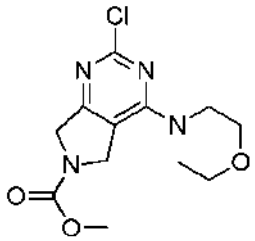
(S)-1-(2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etanona



Procedimiento como se ha descrito para 1-(2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etanona (intermedio 23) usando (S)-4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 6) en forma de una sal de TFA para dar un aceite de color pardo oscuro, que se usó sin purificación adicional.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ 297, Tr = 1,90 min.

Intermedio 25

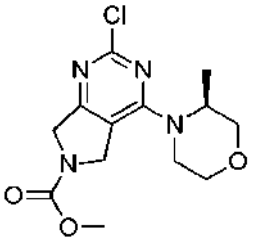
2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo



A una solución en agitación de trifluoroacetato de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 20) (2,16 g, 2,0 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió Et_3N (560 ul, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 2 minutos, seguido de la adición de cloroformiato de metilo (186 ul, 2,4 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se basificó (con NaOH 2 M) antes de repartirla entre agua (25 ml) y DCM (50 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ 299, Tr = 1,99 min.

Intermedio 26

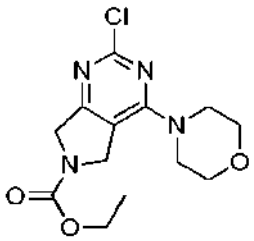
2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo



Procedimiento como se ha descrito para 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo (intermedio 25) usando (S)-4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 6) en forma de una sal de TFA para dar un aceite de color pardo oscuro, que se usó sin purificación adicional.
CLEM (procedimiento B), $(M+H)^+$ 313, Tr = 2,17 min.

Intermedio 27

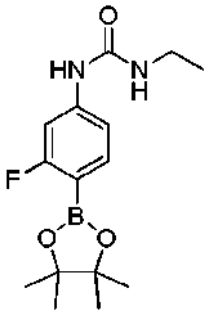
2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo



A una solución en agitación de trifluoroacetato de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 20) en forma de una sal de TFA (708 mg, 2,0 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió trietilamina (555 µl, 4,0 mmol) y la reacción se agitó a TA durante dos horas. Después de este periodo, Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (228 µl, 2,4 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.
CLEM (Procedimiento E), $(M+H)^+$ = 313, Tr = 0,99 min.

Intermedio 28

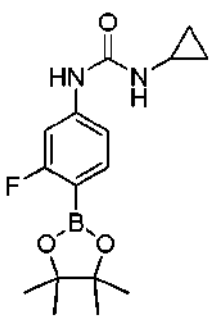
1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea



A una solución en agitación de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,5 g, 6,33 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió isocianato de etilo (1503 µl, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó 35 ºC durante 20 horas. Se añadió más cantidad de isocianato y la mezcla de reacción se dejó el tiempo suficiente para asegurar la finalización de la reacción. Después, la mezcla de reacción en bruto se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 0-60 %/éter de petróleo 40-60 para dar un sólido de color amarillo (1,054 g, 3,42 mmol, 54 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 309, Tr = 2,51 min.

Intermedio 29

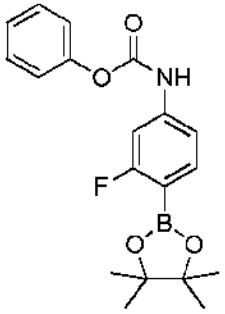
1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea



Preparada como 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28), usando 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina e isocianato de ciclopropilo como materiales de partida. Después, la mezcla de reacción en bruto se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color naranja (3,2 g, 10 mmol, 100 %).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 321, Tr = 2,52 min.

Intermedio 30

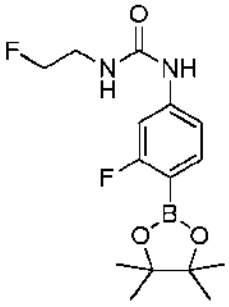
(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de fenilo



Se agitó 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3 g, 12,65 mmol) disuelta en THF seco con $NaHCO_3$ (1,6 g, 19 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,92 ml, 15,20 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM, la fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 358, Tr = 3,08 min

Intermedio 31

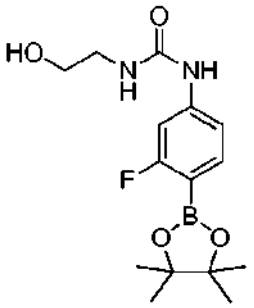
1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea



A una solución en agitación de (3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de fenilo (intermedio 30) (1,6 g, 4,48 mmol) en DMF seca se le añadió trietilamina (2,03 ml, 14,55 mmol) y clorhidrato 2-fluoroetanamina (2,23 g, 22,40 mmol). Después, el disolvente se agitó a 50 ºC durante 2 h. Después, el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 327, Tr = 2,48 min

Intermedio 32

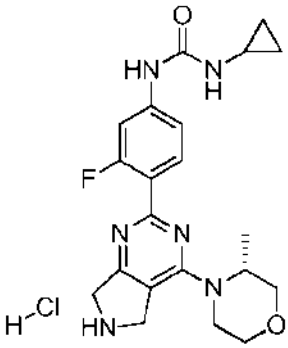
1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



Procedimiento como se ha descrito para 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea (intermedio 31) usando etanolamina como material de partida.
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 325, Tr = 2,22 min

Intermedio 33

Clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



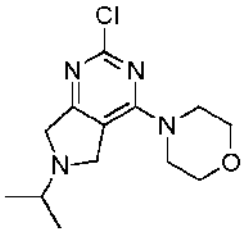
Etapa 1: Procedimiento como en 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 1), usando 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo y (R)-3-metilmorfolina como materiales de partida para dar 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (4,55 g, 12,8 mmol, 70 %)
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 355, Tr = 2,72 min

Etapa 2: Una solución de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (de la etapa 1) (985 mg, 2,77 mmol), 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) (978 mg, 3,0 mmol), [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (113 mg, 0,139 mmol) y carbonato sódico (881 mg, 8,31 mmol) en 8 ml de una mezcla 7:3:2 de DME:H_2O:EtOH respectivamente se calentó en el microondas a 110 ºC durante 1 hora. El disolvente de reacción se retiró al vacío. Después, el residuo se residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (80 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-100 %/éter de petróleo 40-60 para dar un sólido de color blanquecino (1,107 g, 2,16 mmol, 78 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,52 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,63-4,47 (m, 2H), 4,26-4,09 (m, 3H), 3,88 (c, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,27 (td, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,04 (d, 3H), 0,47-0,40 (m, 2H), 0,24-0,18 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 513, Tr = 8,74 min

Etapa 3: A una solución en agitación de 2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,1 g, 2,1 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.
CLEM (Procedimiento E), $(M+H)^+$ = 413, Tr = 0,76 min

Intermedio 34

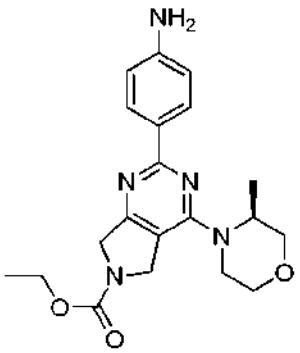
4-(2-cloro-6-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina



A una solución en agitación de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 20) en forma de una sal de HCl (455 mg, 1,6 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió acetona anhidra (500 µl) y ácido acético glacial (dos gotas). La reacción se agitó a TA durante 30 minutos, periodo después del cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (696 mg, 4,3 mmol). Después de agitar durante 2 horas más a TA, la reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo en DCM y los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional.
CLEM (Procedimiento F), $(M+H)^+$ = 283, Tr = 0,92 min

Ejemplo de metabolito 137

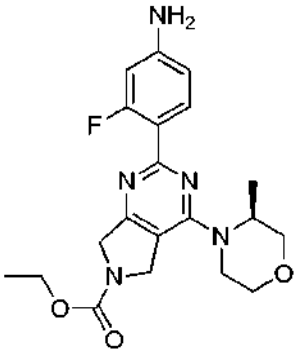
2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



Se agitaron 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) (1,0 g, 3,06 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (805 mg, 3,67 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (107 mg, 0,15 mmol) y Na_2CO_3 (487 mg, 4,59 mmol) en CPME/Agua/EtOH (14/1/6 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 5 min, seguido de calentamiento a 100 ºC durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y CPME, y el precipitado se recogieron por filtración para dar 1,05 g de un sólido de color pardo. Una porción del sólido de color pardo se purificó adicionalmente por HPLC prep. para dar 32,6 mg de un sólido de color blanquecino.
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,0 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,86-4,63 (m, 2H), 4,44 (d, 2H), 4,34 (s a, 1H), 4,13 (c, 2H), 4,07-4,00 (m a, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 6H). CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 384, Tr = 6,50 min

Ejemplo de metabolito 138

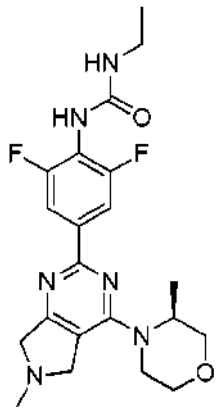
2-(4-Amino-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como materiales de partida. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. pH alto, produciendo el compuesto del título (55 mg, 0,14 mmol, 45 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,80-7,70 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 4,66 (s a, 3H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,22 (c, 2H), 4,20-4,07 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 6H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 402, Tr = 6,70 min

Ejemplo 139

(S)-1-(2,6-difluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



Etapa 1: Se disolvió 5-bromo-1,3-difluoro-2-isocianatobenceno (200 mg, 0,85 mmol) en THF seco y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno, antes de añadir gota a gota etilamina (solución 2 M en THF) (859 ul, 1,7 mmol) a la mezcla. Se formó inmediatamente una emulsión de color blanco. La mezcla se agitó a 40 ºC durante una noche, antes de retirar el disolvente al vacío para dar (239 mg, 0,85 mmol) de un sólido.
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 278.280, Tr = 2,17 min

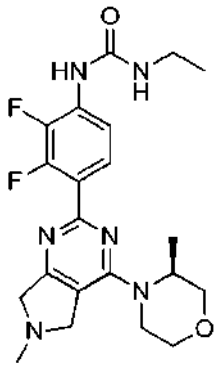
Etapa 2: Se disolvió 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-3-etilurea (170 mg, 0,61 mmol) en DMF seca y se agitó con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (171 g, 0,67 mmol), acetato de potasio (180 mg, 1.83 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (15 mg, 0,02 mmol) a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío, produciendo 1-(2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan- 2-il)fenil)-3-etilurea que se usó sin purificación adicional.
CLEM (Procedimiento D), $(M+H)^+$ 327, Tr = 1,40 min

Etapa 3: Procedimiento como en el ejemplo 47 usando (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3- metilmorfolina (intermedio 12) y 1-(2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-etil-urea como materiales de partida. La mezcla de

reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. Después, el material en bruto se purificó HPLC prep. (pH alto), produciendo el compuesto del título (18,5 mg, 0,04 mmol, 9,2 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,90 (d, 2H), 4,48-4,35 (s a, 1H), 4,20-4,06 (m, 3H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,92-3,71 (m, 4H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,28-3,19 (c, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,16 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 433, Tr = 5,14 min.

Ejemplo 140

(S)-1-(2,3-difluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



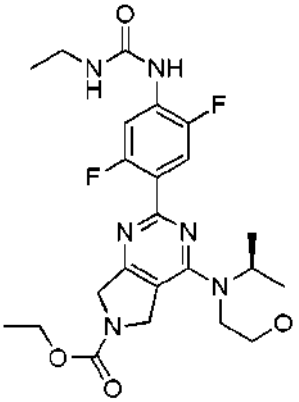
Etapa 1: A una solución en agitación de 4-bromo-1-difluoroanilina (500 mg, 2,42 mmol) en THF seco se le añadió gota a gota isocianato de etilo (229 ul, 2,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante una noche. Después, el disolvente se retiró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (650 mg, 2,34 mmol, 97 %).
CLEM (Procedimiento D), $(M+H)^+$ 278.280, Tr = 2,55 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 139, etapa 2, usando 1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3-etilurea como material de partida.

Etapa 3: Procedimiento como en el ejemplo 47 usando (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 12) y 1-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-etil-urea como materiales de partida. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de DCM al 0-40 %/MeOH, después HPLC prep. a pH bajo, produciendo el compuesto del título (8,7 mg, 0,01 mmol, 4,2 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,02-7,93 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 4,51-4,30 (m, 2H), 4,19-4,05 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,26 (c, 2H), 2,80 (s a, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,38 (d, 3H), 1,18 (t, 3H). CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 433, Tr = 5,44 min

Ejemplo 141

2-(4-(3-etilureido)-2,5-difluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

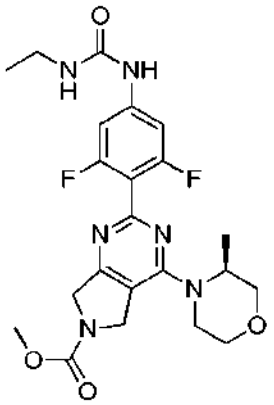


Etapa 1: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47, usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como materiales de partida. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. a pH bajo, produciendo el compuesto del título (25 mg, 0,06 mmol, 13 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,68-7,58 (m, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 2H), 4,65 (s a, 1H), 4,59-4,52 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,24 (c, 2H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 6H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 420, Tr = 8,12 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 85 usando 2-(4-amino-2,5-difluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo como material de partida. Se dejó en agitación a 60 ºC durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo que se purificó por HPLC prep. a pH bajo, produciendo el compuesto del título (3,3 mg, 0,006 mmol, 17 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,08-8,00 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 4,64 (s a, 3H), 4,56 (s a, 2H), 4,52-4,39 (s a, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,29-3,21 (c, 2H), 1,39-1,29 (m, 6H), 1,17 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 491, Tr = 8,93 min

Ejemplo 142

2-(4-(3-etilureido)-2,6-difluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



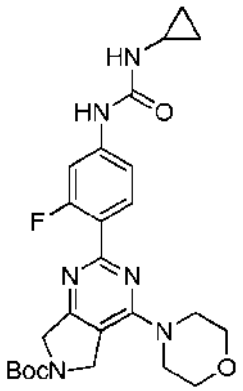
Etapa 1: Se disolvió 4-bromo-3,5-difluoroanilina (1 g, 4,863 mmol) en DMF seca y se agitó con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,70 g, 0,67120,6 mmol), acetato de potasio (1,42 g, 14.5 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (197 mg, 0,24 mmol) con calentamiento de microondas a 110 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío, produciendo 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, que se usó sin purificación adicional.
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ 256, Tr = 2,61 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47, usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) y 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como materiales de partida. La mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 130 ºC durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. pH alto, produciendo el compuesto del título (55 mg, 0,13 mmol, 14 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 6,27 (d, 2H), 4,57 (s a, 3H), 4,51-4,38 (s a, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,17-4,03 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 6H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 420, Tr = 7,79 min

Etapa 3: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 85 usando 2-(4-amino-2,6-difluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo como material de partida. Se dejó en agitación a 60 ºC durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo que se purificó por HPLC prep. a pH bajo, produciendo el compuesto del título (6,4 mg, 0,01 mmol, 15 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,20-7,11 (d, 2H), 4,59 (a, s, 2H), 4,46 (a, s, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,17-4,03 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,25 (c, 2H), 1,41-1,29 (m, 6H), 1,17 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 491, Tr = 8,46 min

Ejemplo 143

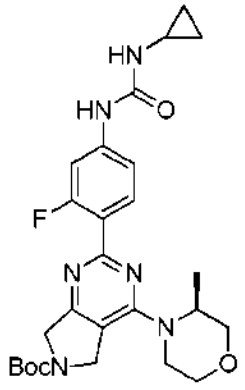
2-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 2) (85 mg, 0,25 mmol), 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) (100 mg, 0,31 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (10 mg, 0,012 mmol) y carbonato sódico (40 mg, 0,38 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:2 de DME: EtOH:H_2O, respectivamente, se calentó en el microondas a 130 ºC durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. a pH bajo, produciendo el compuesto del título (72 mg, 0,14 mmol, 58 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,86 (t d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,85-4,82 (s a, 3H), 4,80 (s a, 1H), 4,52 (s a, 2H), 3,79 (s, 6H), 2,62-2,57 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,54-0,50 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento E), $(M+H)^+$ = 499, Tr = 0,98 min.

Ejemplo 144

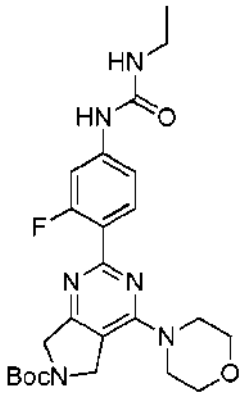
2-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



Procedimiento como se ha descrito para 2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 143) usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 1).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,86 (t d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,85-4,82 (m, 3H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,19-4,10 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,59 (td, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,37 (d, 3H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,54-0,50 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 513, Tr = 2,42 min.

Ejemplo 145

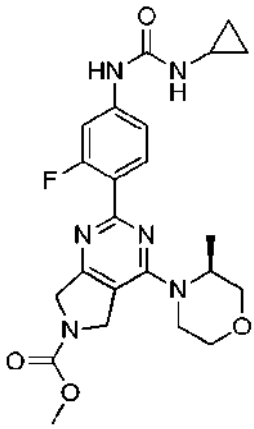
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo



Procedimiento como se ha descrito para 2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 143) usando 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,86 (t d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,90-4,85 (m, 3H), 4,80 (s a, 1H), 4,52 (s a, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,24 (c, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,17 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento E), $(M+H)^+$ = 487, Tr = 0,96 min.

Ejemplo 146

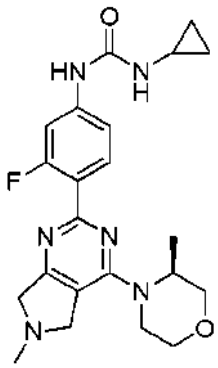
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)- carboxilato de (S)-metilo



Procedimiento como se ha descrito para 2-(4-(3-(ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 143) usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo (intermedio 26) (193 mg, 0,5 mmol) y 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) (182 mg, 0,57 mmol) como materiales de partida. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (35 ml), la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dejar un sólido de color pardo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. a pH bajo para proporcionar un sólido incoloro (22 mg, 10 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,76 (s, 1H), 8,00-7,86 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,90-4,70 (m, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,35 (s a, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,76-3,60 (m, 5H), 3,49 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,46-0,37 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 471, Tr = 7,13 min.

Ejemplo 147

(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



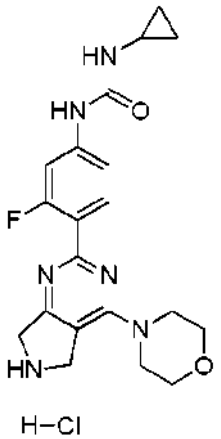
A una solución de (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 12) (150 mg, 0,55 mmol) y 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) (212 mg, 0,69 mmol) en DME/EtOH/H_2O (7/3/2) (2 ml) se le añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (22 mg, 0,027 mmol) y Cs_2CO_3 (538 mg, 1,65 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 115 ºC durante 45 min. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa a pH bajo para proporcionar un sólido de color amarillo (25 mg, 0,06 mmol, 11 %).

RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,77 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,32 (a, s, 1H), 4,12-3,99 (m, 3H), 3,92 (dd, 1H), 3,74 (d, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,30 (ddd, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,50-2,48 (m, 3H), 1,24 (d, 3H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,46-0,39 (m, 2H).

CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 427, Tr = 5,00 min

Ejemplo 148

Clorhidrato de 1-(ciclopropil)-3-(3-fluoro-4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



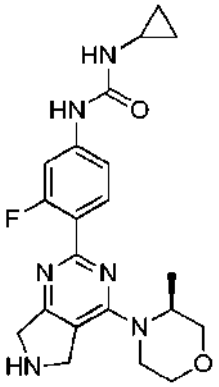
Procedimiento como se ha descrito para clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimi- din-2-il)fenil)urea (intermedio 33), etapa 3 usando 2-(4-(3-(ciclopropilureido)-2-fluorofenil)- 4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 143). El sólido resultante se trituró en metanol/éter para dar un sólido de color crema (rendimiento del 82 %).

RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,71 (s a, 2H), 8,87 (s, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,62 (s a, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 3,69-3,64 (m, 8H), 2,56-2,52 (m, 1H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 399, Tr = 4,67 min.

Ejemplo 149

Clorhidrato de (S)-1-(ciclopropil)-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



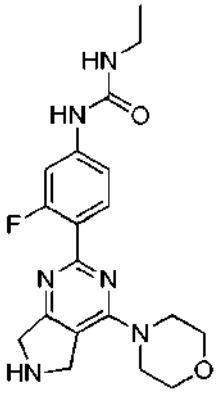
H−Cl

Procedimiento como se ha descrito para clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 33), etapa 3 usando

2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (ejemplo 144). El sólido resultante se trituró en metanol/éter para dar un sólido de color crema (rendimiento del 37 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,81 (s a, 2H), 8,93 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,66 (s a, 1H), 4,77-4,67 (m a, 2H), 4,38-3,94 (m a, 4H), 3,95 (dd a, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 413, Tr = 4,94 min.

Ejemplo 150

Clorhidrato de 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

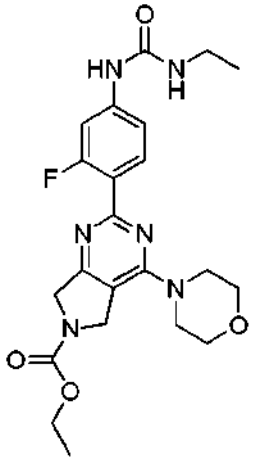


H−Cl

Procedimiento como se ha descrito para clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 33), etapa 3, 2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 145). El sólido resultante se trituró en metanol/éter para dar un sólido de color crema (rendimiento del 60 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,71 (s a, 2H), 8,87 (s, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,62 (s a, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 3,69-3,64 (m, 8H), 2,55-2,52 (m, 1H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 387, Tr = 4,61 min.

Ejemplo 151

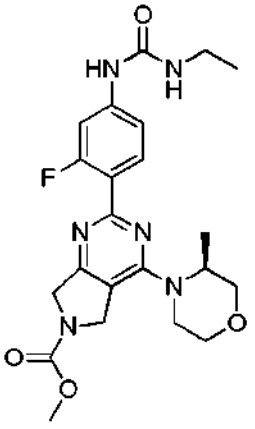
2-(4-(3-Etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo



Una solución de 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo (intermedio 27) (156 mg, 0,498 mmol), 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28) (174 mg, 0,567 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (20 mg, 0,0249 mmol) y carbonato sódico (148 mg, 1,39 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:1 de DME:H_2O:EtOH, respectivamente, se calentó en el microondas a 115 ºC durante 45 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en una mezcla de MeOH/DCM. Se cargó en un cartucho SCX y se lavó con dos volúmenes de columna de MeOH/DCM antes de eluirse con NH_3 2 M en MeOH y de concentrarse al vacío para dar un sólido. El sólido se trituró en acetona y se filtró para dar el compuesto del título (45 mg, 20 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,87 (t d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,79 (s, 8H), 3,24 (c, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 459, Tr = 7,15 min.

Ejemplo 152

2-(4-(3-Etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-(7H)-carboxilato de (S)-metilo

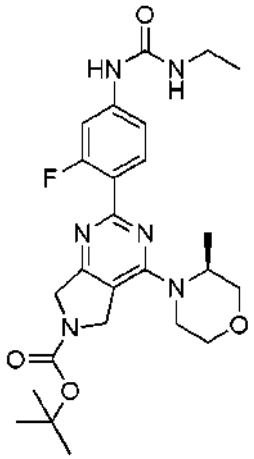


Una solución de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo (intermedio 26) (98 mg, 0,313 mmol), 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28) (110 mg, 0,357 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (13 mg, 0,0157 mmol) y carbonato sódico (93 mg, 0,876 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:1 de DME:H_2O:EtOH, respectivamente, se calentó en el microondas a 115 ºC durante 45 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en una mezcla de H_2O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo en EtOAc y los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. Después, la muestra se purificó mediante HPLC preparativa a pH bajo y después se trituró en MeOH y se filtró para dar el compuesto del título (6 mg, 4 %).

RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,86 (s, 1H), 7,93 (td, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,82 (dt, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,35 (s a, 1H), 4,13-3,91 (m, 3H), 3,73 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 459, Tr = 6,93 min.

Ejemplo 153

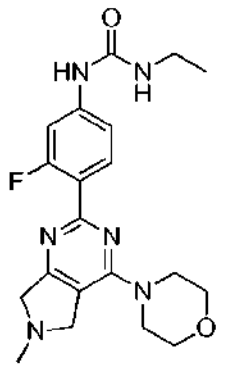
2-(4-(3-Etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



Una solución de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 1) (214 mg, 0,603 mmol), 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28) (211 mg, 0,685 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (25 mg, 0,0306 mmol) y carbonato sódico (179 mg, 1,69 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:1 de DME:H_2O:EtOH, respectivamente, se calentó en el microondas a 115 ºC durante 45 minutos, después a 130 ºC durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en una mezcla de H_2O y EtOAc. La fase acuosa se basificó mediante la adición de NaOH acuoso y se extrajo en EtOAc. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La muestra se basificó mediante HPLC preparativa a pH bajo para dar el compuesto del título (36 mg, 13 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,88-7,82 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,79-4,69 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,44 (s a, 1H), 4,19-4,03 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,60 (t, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,23 (c, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,35 (d, 3H), 1,17 (t, 3H). CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 501, Tr = 8,57 min.

Ejemplo 154

1-etil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

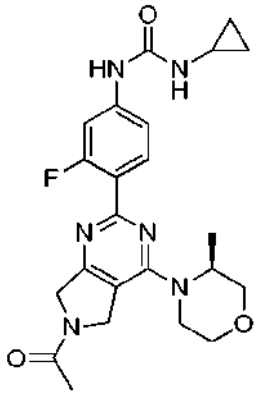


Procedimiento como en el ejemplo 147, usando 4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 21) y 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28) como materiales de partida. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color amarillo claro (61 mg, 0,15 mmol, 26 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,85 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,26 (t, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,70-3,60 (m, 8H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 401, Tr = 4,64 min

Ejemplo 155

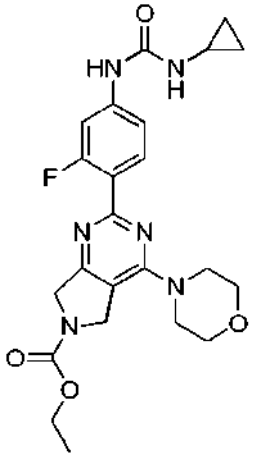
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea



Procedimiento como en el ejemplo 143 usando (S)-1-(2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etanona (intermedio 24) (212 mg, 0,5 mmol) y 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) (182 mg, 0,57 mmol) como materiales de partida. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (35 ml), la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dejar un sólido de color púrpura. El residuo se purificó mediante HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color pardo / rojo que se purificó de nuevo mediante HPLC prep. a pH bajo para proporcionar un sólido de color amarillo (9 mg, 4 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,82 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,10-4,91 (m, 1H), 4,84-4,68 (m, 2H), 4,47-4,32 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,08 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 0,68-0,62 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 455, Tr = 6,47 min.

Ejemplo 156

2-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo

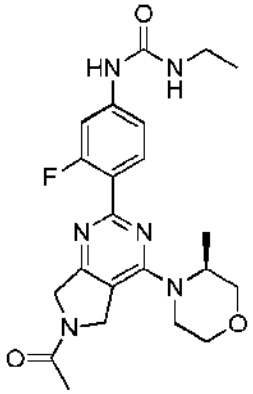


Una solución de 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo (intermedio 27) (156 mg, 0,498 mmol), 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) (182 mg, 0,567 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (20 mg, 0,0249 mmol) y carbonato sódico (148 mg, 1,39 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:1 de DME:H_2O:EtOH, respectivamente, se calentó en el microondas a 115 ºC durante 45 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en una mezcla de MeOH/DCM. Se cargó en un cartucho SCX y se lavó con dos volúmenes de columna de MeOH/DCM antes de eluirse con NH_3 2 M en MeOH y se concentró al vacío para dar un sólido que después se trituró en MeOH para dar el compuesto del título (8 mg, 3 %).

RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,73 (s, 1H), 7,94 (td, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,69 (s, 8H), 2,61-2,53 (m, 1H), 1,24 (td, 3H), 0,70-0,59 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 2H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 471, Tr = 7,17 min.

Ejemplo 157

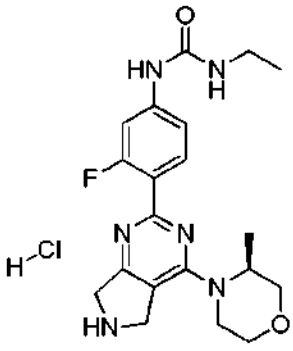
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-etilurea



Una solución de (S)-1-(2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etanona (intermedio 24) (99 mg, 0,334 mmol), 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28) (103 mg, 0,334 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (14 mg, 0,0167 mmol) y carbonato sódico (99 mg, 0,934 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:1 de DME:H_2O:EtOH, respectivamente, se calentó en el microondas a 115 ºC durante 45 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en una mezcla de H_2O y EtOAc. La fase acuosa se basificó mediante la adición de NaOH acuoso y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. La muestra se purificó por HPLC preparativa a pH bajo, y después a pH alto, para dar el compuesto del título (6 mg, 4 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,97 (s, 1H), 7,94 (td, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,37 (c, 1H), 5,00 (dd, 1H), 4,84-4,69 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,37 (s a, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,08 (d, 3H), 1,26 (dd, 3H), 1,06 (t, 3H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 443, Tr = 6,22 min

Ejemplo 158

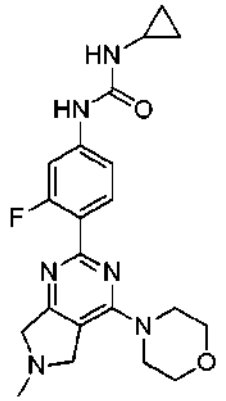
Clorhidrato de (S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 33), etapa 3, usando 2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (ejemplo 153)
RMN ^{1}H (CD_3OD) 8,02 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,05-4,90 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,81-3,56 (m, 4H), 3,25 (c, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,17 (t, 3H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 401, Tr = 4,84 min

Ejemplo 159

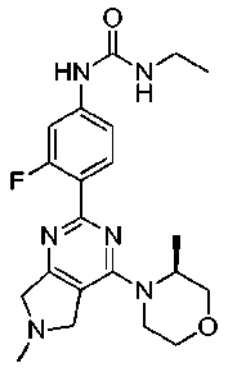
1-(Ciclopropil)-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 147) usando 4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 21). Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa a pH alto para proporcionar un sólido de color amarillo (rendimiento del 31 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,74 (s a, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,03 (s a, 2H), 3,72-3,63 (m, 10H), 2,58-2,53 (m, 1H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 413, Tr = 4,98 min.

Ejemplo 160

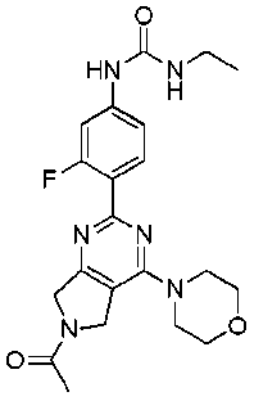
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 147 usando (S)-4-(2-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 12) y 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28) como materiales de partida. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar un sólido de color amarillo (8,4 mg, 0,02 mmol, 4 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,05 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,47 (t, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,11-3,98 (m, 3H), 3,92 (dd, 1H), 3,76-3,60 (m, 4H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 415, Tr = 4,94 min

Ejemplo 161

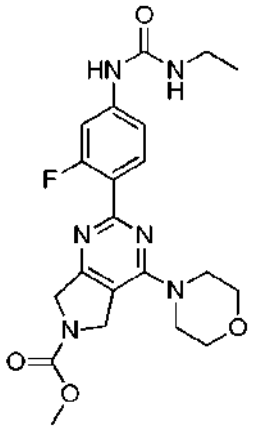
1-(4-(6-acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-etilurea



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 147 usando 1-(2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etanona (intermedio 23) y 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) (intermedio 28) como materiales de partida. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante un cartucho SCX-2 (cargado en MeOH eluido con amoniaco metanólico 2 M). El eluyente de amoniaco se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color blanquecino (17,4 mg, 0,04 mmol, 8 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,90 (s, 1H), 7,95 (td, 1H), 7,53 (dt, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,32-6,25 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,70 (s, 8H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,08 (d, 3H), 1,07 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 429, Tr = 5,95 min

Ejemplo 162

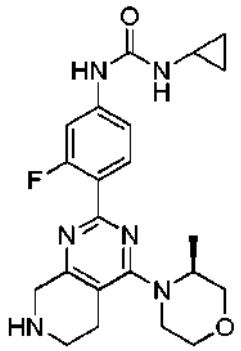
2-(4-(3-Etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 147 usando 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo (intermedio 25) y 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) (intermedio 28) como materiales de partida. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante un cartucho SCX-2 (cargado en MeOH eluido con amoniaco metanólico 2 M). El eluyente de amoniaco se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color blanquecino (34,6 mg, 0,08 mmol, 16 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,89 (s, 1H), 7,94 (td, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,28 (t, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,68 (s, 11H), 3,16-3,08 (m, 2H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 445, Tr = 6,68 min

Ejemplo 163

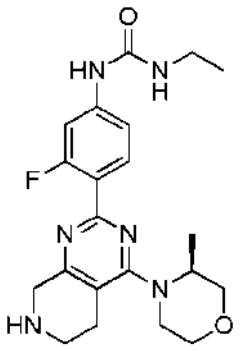
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Se combinaron 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 4) (738 mg, 2,0 mmol), 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) (730 mg, 2,28 mmol), carbonato sódico (594 mg, 5,6 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (82 mg, 0,1 mmol) y se calentaron en un microondas durante 60 minutos a 100 ºC. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y agua (40 ml), la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dejar un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 15-100 %/ éter de petróleo 40-60 para proporcionar un sólido de color amarillo (910 mg, 86 %). El aceite de color amarillo se disolvió en dioxano (20 ml) y metanol (2 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material resultante se aisló en forma de una base libre usando un cartucho SCX de 5 g para dar un sólido de color amarillo (656 mg, 89 %). Una muestra de la base libre (100 mg, 0,23 mmol) se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (40 mg, 40 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,78 (s, 1H), 7,94-7,82 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,90-3,76 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H), 3,63-3,50 (m, 3H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 3H), 1,22 (d, 3H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,45-0,38 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 427, Tr = 5,25 min.

Ejemplo 164

(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



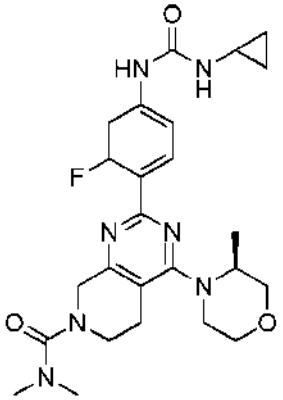
Se combinaron 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 4) (408 mg, 1,1 mmol), 1-etil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 28) (387 mg, 1,254 mmol), carbonato sódico (327 mg, 3,08 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (45 mg, 0,055 mmol) y se calentaron en un microondas durante 60 minutos a 100 ºC.

La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y agua (40 ml), la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dejar un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 25-100 %/ éter de petróleo 40-60 para proporcionar un sólido de color amarillo (470 mg, 83 %). El aceite de color amarillo se disolvió en dioxano (10 ml) y metanol (1 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material resultante se aisló en forma de una base libre usando un cartucho SCX de 5 g para dar un sólido de color amarillo (341 mg, 90 %). Una muestra de la base libre (100 mg, 0,23 mmol) se purificó por HPLC prep. a pH alto para

proporcionar un sólido de color amarillo pálido (40 mg, 40 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,89 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,30 (t, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 3H), 3,68 (d, 1H), 3,63-3,48 (m, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 1,07 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 415, Tr = 5,11 min.

Ejemplo 165

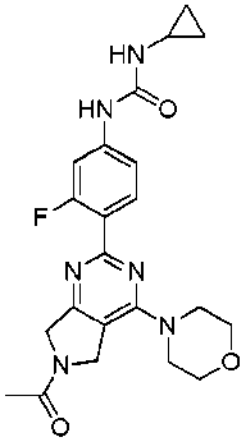
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida



A una solución en agitación de (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 163) (99 mg, 0,23 mmol) y NEt_3 (35 µl, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió cloruro de dimetilcarbamoílo (29 µl, 0,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante una noche antes de concentrarse al vacío y de purificarse por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color amarillo (42 mg, 37 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,75 (s, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,72-3,52 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 498, Tr = 6,06 min.

Ejemplo 166

1-(4-(6-Acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea

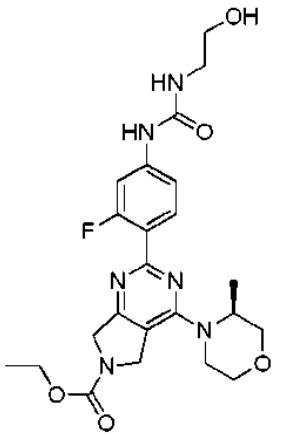


Procedimiento como se ha descrito para (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 147) usando 1-(2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-il)etanona (intermedio 23) y 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29). Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color crema (rendimiento del 15 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,96 (d, 1H), 7,95 (td, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,43 (s a, 1H), 3,70 (d, 8H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,08 (d, 3H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H). CLEM

(procedimiento A), $(M+H)^+$ = 441, Tr = 6,02 min.

Ejemplo 167

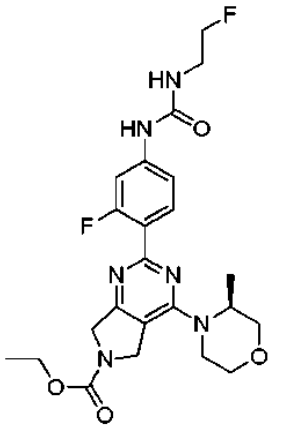
2-(2-Fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo



Una solución de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) (100 mg, 0,31 mmol), 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (intermedio 32) (149 mg, 0,46 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (15 mg, 0,018 mmol) y carbonato sódico (49 mg, 0,46 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:2 de DME: EtOH :H_2O, respectivamente, se calentó en el microondas a 130 ºC durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en una mezcla de MeOH/DCM. Se cargó en un cartucho SCX y se lavó con dos volúmenes de columna de MeOH/DCM antes de eluirse con NH_3 2 M en MeOH y de concentrarse al vacío. Después, la muestra se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto para dar el compuesto del título (32,8 mg, 22 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 9,03 (s, 1H), 7,93 (td, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,37 (t, 1H), 4,86-4,65 (m, 3H), 4,47-4,35 (m, 3H), 4,13 (quint., 2H), 3,99 (s a, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,51-3,43 (m, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,17 (c, 2H), 1,26-1,22 (m, 6H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 489, Tr = 6,54 min.

Ejemplo 168

2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo

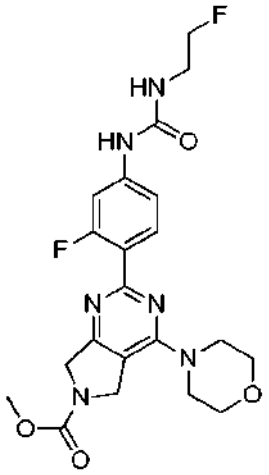


Una solución de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (intermedio 11) (100 mg, 0,31 mmol), 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea (intermedio 31) (450 mg, 1,38 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (16 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico (49 mg, 0,46 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:2 de DME: EtOH :H_2O, respectivamente, se calentó en el microondas a 130 ºC durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite y se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto, y después a pH bajo para dar el compuesto del título (15 mg, 10 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 9,01 (s a, 1H), 7,94 (td, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,88-4,74 (m, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,41 (t, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,14 (quint., 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 6H).

CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 491, Tr = 7,53 min.

Ejemplo 169

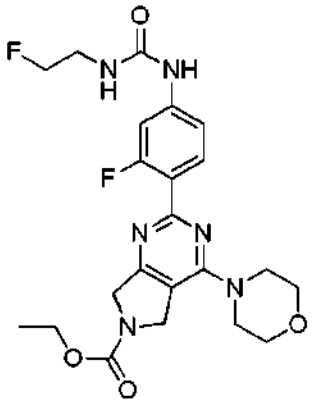
2-(2-Fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo



Procedimiento como en 2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 168) usando 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo (intermedio 25). Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH bajo para dar un sólido incoloro (16 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,03 (s a, 1H), 7,94 (td, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,54 (t, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,41 (t, 1H), 3,69 (s a, 11H), 3,44 (c, 1H), 3,37 (c, 1H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 493, Tr = 6,54 min.

Ejemplo 170

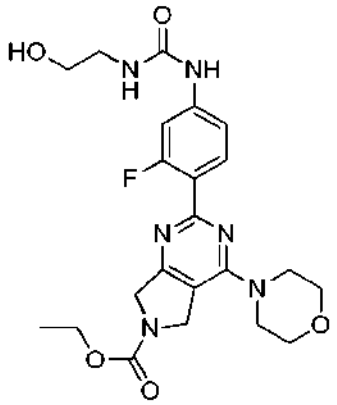
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47 usando 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo (intermedio 27) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea (intermedio 31) como materiales de partida. Se usó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano como catalizador. La mezcla de reacción se calentó a 130 ºC en el microondas durante 30 min, después 45 min más a 140 ºC. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. a pH bajo, produciendo el compuesto del título (27 mg, 0,06 mmol, 12 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,24 (s a, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,55-7,49 (dd, 1H). 7,15-7,09 (dd, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,69 (s, 8H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 477, Tr = 7,08 min

Ejemplo 171

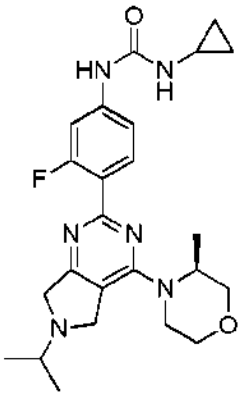
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 47 usando 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo (intermedio 27) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (intermedio 32) como materiales de partida. Se usó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano como catalizador. La mezcla se filtró a través de un cartucho preempaquetado de Celite 545 (2,5 g), se lavó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. pH alto, produciendo el compuesto del título (115 mg, 0,24 mmol, 50 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,00 (s a, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,55-7,48 (dd, 1H), 7,09-7,04 (dd, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,69 (s, 8H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 1,27-1,20 (m, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ 475, Tr = 6,28 min

Ejemplo 172

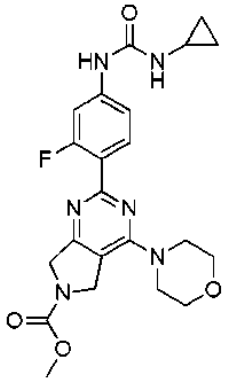
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



A una solución en agitación de (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 149) (115 mg, 0,279 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadieron trietilamina (78 µl, 0,558 mmol) y acetona anhidra (100 µl). La reacción se agitó a TA durante 30 minutos, periodo después del cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (118 mg, 0,558 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más a TA. Después, la reacción se repartió entre H_2O y DCM y la fase acuosa se extrajo en DCM. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. Después, la muestra se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto para dar el compuesto del título (16 mg, 13 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,83 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,22-4,09 (m, 3H), 3,98 (dd, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,60 (td, 1H), 3,43 (td, 1H), 2,85 (quint., 1H), 2,64-2,56 (sept., 1H), 1,35 (d, 3H), 1,22 (d, 6H), 0,79-0,72 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 455, Tr = 5,37 min

Ejemplo 173

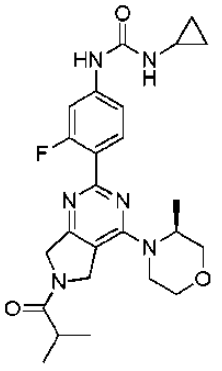
2-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo



Una solución de 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo (intermedio 25) (100 mg, 0,335 mol), 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) (122 mg, 0,382 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (14 mg, 0,0168 mmol) y carbonato sódico (107 mg, 1,01 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:1 de DME:H_2O:EtOH, respectivamente, se calentó en el microondas a 115 ºC durante 45 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en una mezcla de MeOH/DCM. Se cargó en un cartucho SCX y se lavó con dos volúmenes de columna de MeOH/DCM antes de eluirse con NH_3 2 M en MeOH y de concentrarse al vacío. Después, la muestra se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto para dar el compuesto del título (33 mg, 22 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,74 (s, 1H), 7,94 (td, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,68 (s, 11H), 2,59-2,52 (m, 1H), 0,69-0,60 (m, 2H), 0,47-0,38 (m, 2H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 457, Tr = 6,63 min

Ejemplo 174

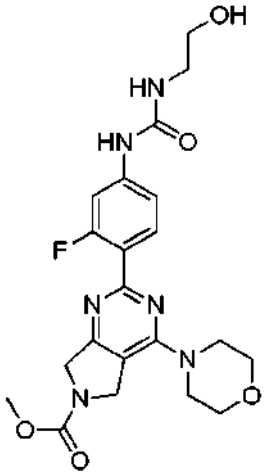
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Una solución de clorhidrato de (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]pirimidin- 2-il)fenil)urea (ejemplo 149) (115 mg, 0,279 mmol) y trietilamina (78 µl, 0,558 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se agitó a TA durante 1 hora. Después de este periodo, se añadió cloruro de isobutirilo (35 µl, 0,335 mmol) y se continuó agitando a TA durante una noche. La reacción se repartió entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo en EtOAc. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. Después, la muestra se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto para dar el compuesto del título (60 mg, 45 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,88 (t d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,13 (dm, 1H), 5,10 (c, 1H), 4,93 - 4,81 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (sept., 1H), 1,37 (d, 3H), 1,18 (d, 6H), 0,80 - 0,72 (m, 2H), 0,55 - 0,49 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 483, Tr = 7,27 min

Ejemplo 175

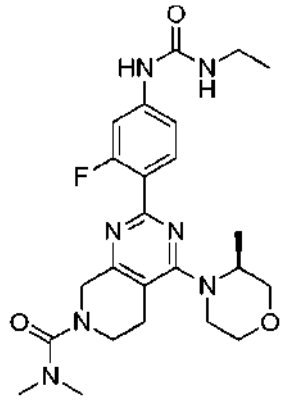
2-(2-Fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo



Procedimiento como en 2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 167) usando 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo (intermedio 25). Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH bajo, después a pH alto para dar un sólido incoloro (rendimiento del 16 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,99 (s a, 1H), 7,93 (td, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,76 (t, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,69 (s a, 11H), 3,45 (c, 2H), 3,16 (c, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 461, Tr = 5,68 min.

Ejemplo 176

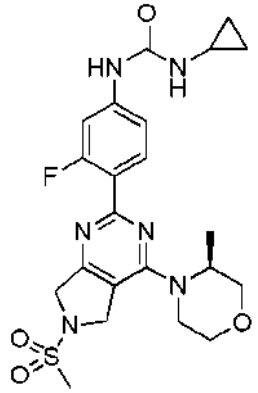
(S)-2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida



Procedimiento como en el ejemplo 165 usando (S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ejemplo 164) (132 mg, 0,32 mmol) como material de partida. La mezcla se purificó usando un cartucho SCX antes de disolverse en EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3 x 10 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (16 mg, 10 %). RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,40-9,25 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,80-6,65 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,71-3,53 (m, 6H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (t, 3H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 486, Tr = 6,05 min.

Ejemplo 177

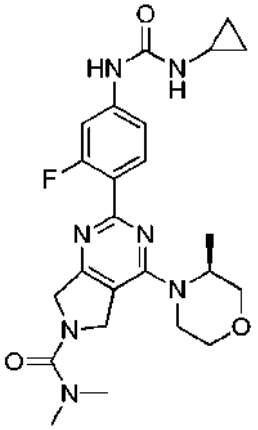
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



A una solución en agitación de clorhidrato de (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Ejemplo 149) (115 mg, 0,279 mmol) y NEt_3 (43 µl, 0,307 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (24 µl, 0,307 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante una noche antes de concentrarse al vacío y de purificarse por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color amarillo (75 mg, 55 %). RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,74 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,40 (s a, 1H), 4,03 (s a, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,49 (td, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,60-2,53 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 491, Tr = 7,37 min.

Ejemplo 178

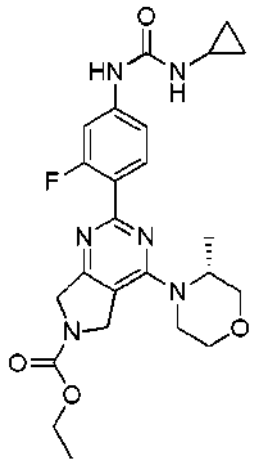
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida



A una solución en agitación de clorhidrato de (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Ejemplo 149) (115 mg, 0,279 mmol) y NEt_3 (43 µl, 0,307 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió cloruro de dimetilcarbamoílo (35 µl, 0,307 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante una noche antes de concentrarse al vacío y de purificarse por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color amarillo (75 mg, 56 %).
RMN ^1H (d_6-DMSO) 8,75 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,93-4,80 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,37 (m a, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 484, Tr = 6,45 min.

Ejemplo 179

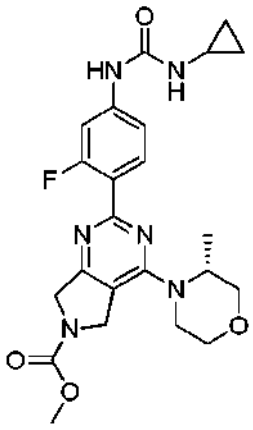
2-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-etilo



Una solución de clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 2-il)fenil)urea (intermedio 33) (121 mg, 0,270 mmol) y trietilamina (75 µl, 0,534 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se agitó a TA durante 40 minutos. Después de este periodo, se añadió cloroformiato de etilo (30 µl, 0,322 mmol) y se continuó agitando a TA durante una noche. La reacción se repartió entre H_2O y EtOAc y la fase acuosa se extrajo en EtOAc. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. Después, la muestra se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto para dar el compuesto del título (35 mg, 27 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,86 (t d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,90-4,76 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,22 (c, 2H), 4,13 (t a, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,61 (td, 1H), 3,44 (t a, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,36 (d, 3H), 1,32 (t, 3H), 0,79-0,72 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 485, Tr = 7,60 min

Ejemplo 180

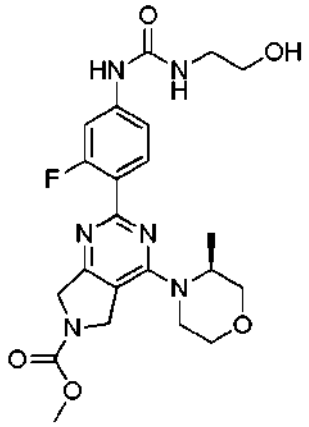
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-metilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 179 usando cloroformiato de metilo.
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,84 (s, 1H), 7,93 (td, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,91 - 4,73 (m, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,35 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,35 (s a, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,68 - 0,60 (m, 2H), 0,47 - 0,37 (m, 2H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 471, Tr = 7,07 min

Ejemplo 181

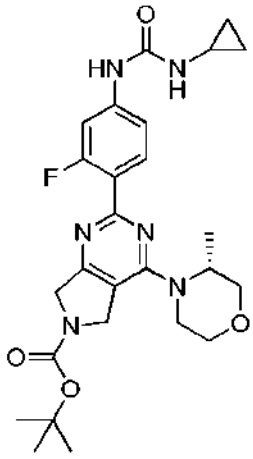
2-(2-Fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-metilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 147 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo (intermedio 26) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)- 3-(2-hidroxietil)urea (intermedio 32) como materiales de partida. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante un cartucho SCX-2 (cargado en MeOH eluido con amoniaco metanólico 2 M). El eluyente de amoniaco se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar un sólido de color pardo (50 mg, 0,11 mmol, 26 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,00 (s, 1H), 7,94 (td, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,92-4,72 (m, 3H), 4,48 (d, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,79-3,60 (m, 5H), 3,56-3,40 (m, 3H), 3,17 (c, 2H), 1,26 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 475, Tr = 6,09 min

Ejemplo 182

2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo



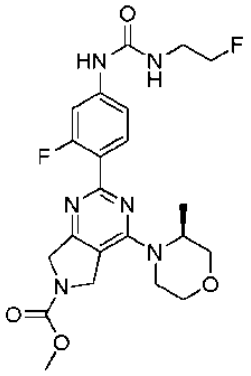
Etapa 1: Procedimiento como en 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (intermedio 1), usando 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo y (R)-3-metilmorfolina como materiales de partida para dar 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (4,55 g, 12,8 mmol, 70 %)
CLEM (Procedimiento B), $(M+H)^+$ = 355, Tr = 2,72 min

Etapa 2: Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 147 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (de la etapa 1) y 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 29) como materiales de partida. El disolvente de reacción se retiró al vacío. Después, el residuo se residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (80 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-100 %/éter de petróleo 40-60 para dar un sólido blanquecino (1,107 g, 2,16 mmol), 78 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,52 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,63-4,47 (m, 2H), 4,26-4,09 (m, 3H), 3,88 (c, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,27 (td, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,04 (d, 3H), 0,47-0,40 (m, 2H), 0,24-0,18 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 513, Tr = 8,74 min

Ejemplo 183

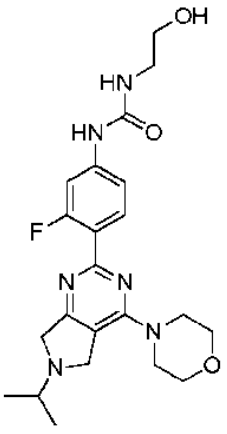
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-metilo



Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 147 usando 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo (intermedio 26) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)- 3-(2-fluoroetil)urea (intermedio 31) como materiales de partida. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante un cartucho SCX-2 (cargado en MeOH eluido con amoniaco metanólico 2 M). El eluyente de amoniaco se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar un sólido de color pardo (10 mg, 0,02 mmol, 5 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,11 (s, 1H), 7,95 (td, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,63 (t, 1H), 4,83 (dt, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,41 (t, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,77-3,61 (m, 6H), 3,46 (dd, 3H), 1,26 (d, 3H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 477, Tr = 6,85 min

Ejemplo 184

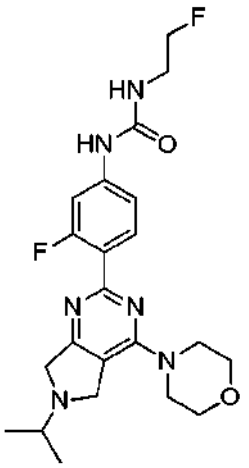
1-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



Procedimiento como en 2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (ejemplo 167) usando 4-(2-cloro-6-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 34)
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,96 (s a, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,06 (s a, 2H), 3,77 (s a, 2H), 3,67-3,66 (m, 6H), 3,45 (c, 2H), 3,31 (s a, 2H), 3,16 (c, 2H), 2,75 (quint., 1H), 1,11 (d, 6H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 445, Tr = 4,45 min.

Ejemplo 185

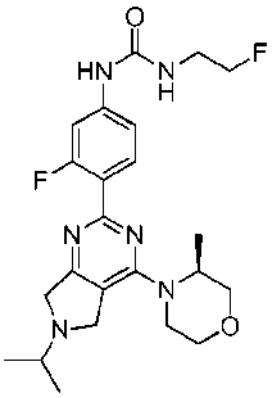
1-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea



Procedimiento como en 2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 168) usando 4-(2-cloro-6-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (intermedio 34).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 9,16 (s a, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,70 (t, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,06 (s a, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,67-3,66 (m, 8H), 3,44 (c, 1H), 3,37 (c, 1H), 2,75 (quint., 1H), 1,11 (d, 6H).
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 447, Tr = 4,74 min.

Ejemplo 186

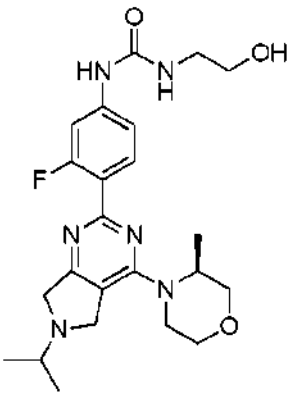
(S)-1-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea



Una solución de (S)-4-(2-cloro-6-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 22) (120 mg, 0,404 mmol), 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea (intermedio 31) (145 mg, 0,445 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (16 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico (128 mg, 1,21 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:1 de DME:H_2O:EtOH respectivamente se calentó en el microondas a 140 ºC durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite y se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto para dar el compuesto del título (15 mg, 8 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) 7,85 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,21-4,13 (m, 3H), 3,99 (dd, 1H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,61 (td, 1H), 3,56 (t, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,45 (td, 1H), 2,87 (sept., 1H), 1,37 (d, 3H), 1,24 (d, 6H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 461, Tr = 5,07 min

Ejemplo 187

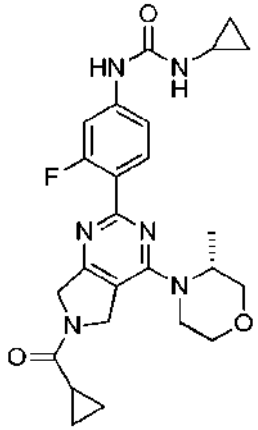
(S)-1-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



Una solución de (S)-4-(2-cloro-6-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 22) (109 mg, 0,367 mmol), 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (intermedio 32) (151 mg, 0,466 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (15 mg, 0,018 mmol) y carbonato sódico (117 mg, 1,10 mmol) en 2 ml de una mezcla 7:3:1 de CPME:H_2O:EtOH respectivamente, se calentó en el microondas a 130 ºC durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en una mezcla de MeOH/DCM. Se cargó en un cartucho SCX y se lavó con dos volúmenes de columna de MeOH/DCM antes de eluirse con NH_3 2 M en MeOH y de concentrarse al vacío. Después, la muestra se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto para dar el compuesto del título (8 mg, 5 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,99 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 4,12-3,99 (m, 3H), 3,91 (dd, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (d, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,50-3,43 (m, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,17 (c, 2H), 2,75 (quint., 1H), 1,23 (d, 3H), 1,11 (d, 6H)
CLEM (procedimiento A), $(M+H)^+$ = 459, Tr = 4,54 min

Ejemplo 188

(R)
-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea

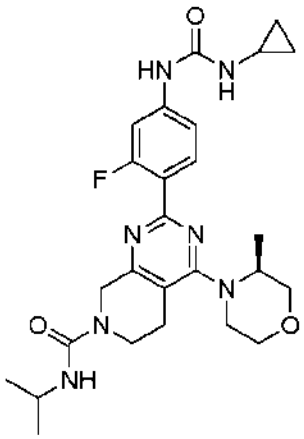


A una solución en agitación de clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 33) (112 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió Et_3N (70 µl, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 2 minutos, seguido de la adición de cloruro ciclopropanocarbonilo (23 µl, 0,25 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío antes de repartirla entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (25 mg, 0,052 mmol, 21 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,76 (s, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,27-5,11 (m, 1H),

4,91-4,73 (m, 2H), 4,51-4,30 (m, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,77-3,60 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 1H), 1,27 (t, 3H), 0,85-0,78 (m, 4H), 0,68-0,62 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 481, Tr = 7,02 min

Ejemplo 189

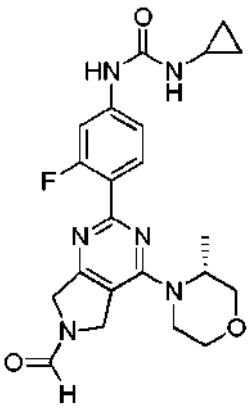
(S) -2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida



A una solución en agitación de (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Ejemplo 163) (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió isocianato de isopropilo (35 µl, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó 20 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción en bruto se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 mg, 0,12 mmol, 52 %)
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,72 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,45 (c, 2H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 5H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,08 (d, 6H), 0,68-0,62 (m, 2H), 0,45-0,39 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 512, Tr = 6,43 min

Ejemplo 190

(R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



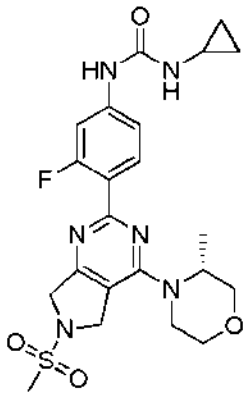
Se formó (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea como un subproducto de la siguiente reacción:

A una solución en agitación de clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 33) (112 mg, 0,25 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NEt_3 (70 µl, 0,5 mmol), y acetona (37 µl, 0,5 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió triactetoxiborohidruro sódico (106 mg, 0,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío antes de repartirse entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título como un subproducto de la reacción en forma de un sólido de color pardo

claro (15 mg, 0,03 mmol, 14 %)
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,80 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,87-4,73 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,38 (a, s, 1H), 4,16-4,01 (m, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 3H), 1,25-1,09 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 441, Tr = 6,38 min

Ejemplo 191

(R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
.



A una solución en agitación de clorhidrato de (R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- d]pirimidin-2-il)fenil)urea (intermedio 33) (112 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NEt_3 (70 µl, 0,5 mmol), y cloruro de metanosulfonilo (21 µl, 0,275 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío antes de repartirse entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se recuperó, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (30 mg, 0,06 mmol, 24 %).
RMN ^{1}H (d_6-DMSO) 8,73 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,83 (c, 3H), 4,49 (s, 1H), 4,39 (a, s, 1H), 4,02 (a, s, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,68-0,62 (m, 2H), 0,45-0,38 (m, 2H).
CLEM (Procedimiento A), $(M+H)^+$ = 491, Tr = 7,45 min.

Ensayos biológicos

Ejemplo 192: Determinación del efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre mTOR

Los compuestos de la presente invención que se han descrito se ensayaron en el ensayo de cinoperlas mTOR como se describe a continuación. Brevemente, se añadieron los compuestos de ensayo (a diversas concentraciones) y se añadió la matriz de afinidad con el ligando de fenilmorfolincromeno inmovilizado (8-(4-aminometil-fenil)-2-morfolin-4-il-cromen-4-ona) a alícuotas de lisados celulares y se dejaron unirse a las proteínas en la muestra de lisado. Tras el tiempo de incubación las perlas con proteínas capturadas se separaron del lisado. A continuación se eluyeron las proteínas unidas y se detectó la presencia de mTOR, PI3K delta (PI3Kd) y de la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PK) que se cuantificaron usando un anticuerpo específico en un procedimiento de inmunotransferencia y el sistema de detección infrarroja Odyssey. Se han descrito anteriormente los ensayos de cinoperlas para PI3K (documento WO-A 2008/015013) y para el perfil de selectividad de la quinasa (documento WO 2006/134056).

Preparación de la matriz de afinidad con el ligando fenilmorfolina-cromeno

Este protocolo describe la síntesis del ligando fenilmorfolina-cromeno (8-(4-aminometil-fenil)-2-morfolin-4-il-cromen-4-ona). Este ligando de captura se inmovilizó sobre un soporte sólido mediante enlace covalente usando un grupo funcional amino y se usó para la captura de proteínas procedentes de lisados celulares.

Síntesis de 8-(4-aminometil-fenil)-2-morfolin-4-il-cromen-4-ona

Etapa 1

Se agitó ácido 2,3-dihidroxi-benzoico [A] (25 g, 0,16 mol) (Sigma-Aldrich, Nº de cat 126209) en metanol (125 ml) con ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y la reacción se agitó a reflujo suave durante una noche. Después se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con más cantidad de bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para

proporcionar éster metílico del ácido 2,3-dihidroxi-benzoico [B]. Rendimiento 15,2 g, 57 %.
HPLC (Procedimiento B): ($M-H^+$) 167; TR = 2,3 min. RMN ^1H: ($CDCl_3$) 10,92 (s, 1H); 7,39 (dd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,82 (dt, 1H); 5,70 (s, 1H); 3,98 (s, 3H).

Etapa 2

Se disolvió éster metílico del ácido 2,3-dihidroxi-benzoico [B] (15 g, 89 mmol) en diclorometano (100 ml) con piridina (3,6 ml, 44,6 mmol, 0,5 equiv.) y DMAP (272 mg, 2,2 mmol, 0,025 equiv.) y la reacción se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió anhidruro trifluorometanosulfónico (16,2 ml, 98,2 mmol, 1,1 equiv.), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 M (150 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-trifluorometanosulfoniloxi-benzoico [C]. Rendimiento cultivo 1, 6,5 g, 24 %. Una recristalización adicional proporcionó un segundo cultivo, 6,8 g, 26 %.
RMN ^1H ($CDCl_3$): 11,11 (s, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,36 (dd, 1H); 6,86 (t, 1H); 3,93 (s, 3H).

Etapa 3

Una solución de *N*-acetilmorfolina (1,72 g, 13,3 mmol, 2 equiv.) en 30 ml de tetrahidrofurano seco en una atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de acetona/hielo seco (-78 ºC) y se trató LDA (10 ml, solución 2 M en THF, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos, después se añadió éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-trifluorometanosulfoniloxi-benzoico [C] (2 g, 6,6 mmol, 1 equiv. en forma de una solución en 10 ml de THF). La mezcla de reacción se dejó calentar de -78 ºC a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua (4 ml), seguido de ácido clorhídrico 2 M (40 ml), después se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 2-hidroxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propionil)-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico [D]. Rendimiento 1,06 g, 40 %
RMN ^1H ($CDCl_3$): 7,96 (dd, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,00 (t, 1H); 4,14 (s, 2H); 3,65-3,73 (m, 6H), 3,56 (t, 2H).

Etapa 4

Se trató 2-hidroxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propionil)-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico [D] (1,06 g, 2,7 mmol) en diclorometano (30 ml) con anhidruro trifluorometanosulfónico y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en metanol y se agitó durante 2 horas más. La solución se diluyó con agua y se basificó a pH 8. Después se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. La trituración con éter dio 2-morfolin-4-il-4-oxo-4H-cromen-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico [E] en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento 210 mg, 20 %.
HPLC (Procedimiento B): TR = 2,8 min. RMN ^1H ($CDCl_3$): 8,16 (dd, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,40 (t, 1H); 5,62 (s, 1H); 3,85 (dd, 4H), 3,60 (dd, 4H).

Etapa 5

Se agitaron 2-morfolin-4-il-4-oxo-4H-cromen-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico [E] (380 mg, 1,0 mmol), ácido 4-(*N*-Boc-aminometil)fenilborónico (280 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv.), carbonato potásico (275 mg, 2,0 mmol, 2 equiv.) y tetraquis trifenilfosfina paladio (0) (60 mg, 0,05 mmol, 0,05 equiv.) en dioxano (4 ml) y se calentaron a 80 ºC durante 4 horas. Después, la reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol al 0-3 % en diclorometano para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-morfolin-4-il-4-oxo-4H-cromen-8-il)-bencil]-carbámico [F]. Rendimiento 238 mg, 54 %.
HPLC (Procedimiento A): (MH^+) 437, (MNa^+) 459; TR = 3,0 min. RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,17 (dd, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,37-7,42 (m, 3H); 5,51 (s, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,39 (d, 2H); 3,74 (dd, 4H); 3,35 (dd, 4H); 1,48 (s, 9H).

Etapa 6

Se trató éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-morfolin-4-il-4-oxo-4H-cromen-8-il)-bencil]-carbámico [F] (230 mg, 0,53 mmol), en diclorometano (5 ml) con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar 8-(4-aminometil-fenil)-2-morfolin-4-il- cromen-4-ona [G]. Rendimiento 189 mg, cuantitativo.
HPLC (Procedimiento 18): (MH^+) 337, (MNa^+) 359; TR 1,32 min (ancho). RMN ^1H (DMSO-d_6): 8,54 (s a, 2H); 7,99 (dd, 1H); 7,68-7,73 (m, 3H); 7,62 (d, 2H); 7,51 (t, 1H); 5,79 (s, 1H); 4,09 (c, 2H); 3,68 (t, 4H); 3,41 (t, 4H)

Tabla 1: Abreviaturas

DCM	Diclorometano
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
LDA	Diisopropilamida de litio
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurano

se obtuvieron espectros de RMN en un sistema Bruker dpx400. Se realizó CLEM en un sistema Agilent 1100 usando una columna ZORBAX® SB-C18, 4,6 x 75 mm; 3,5 micrómetros. El flujo de la columna fue 1 ml/min y los disolventes utilizados fueron agua y acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) con un volumen de inyección de 10 ul. Las longitudes de onda fueron 254 y 210 nm. Los procedimientos se describen a continuación.

Tabla 2: Procedimientos analíticos

Procedimiento	**Nombre del procedimiento de acceso fácil**	**Nombre del procedimiento ChemStation**	**Caudal**	**Disolvente**	**Tiempo de operación**
A	Medio positivo ANL de columna corta	SANL_PGM.M	1 ml/min	0-1,5 min MeCN al 30-95 % 1,5-4,5 min MeCN al 95 %	5 min
B	Medio Negativo ANL de columna corta	SANL_NGM.M	1 ml/min	0-1,5 min MeCN al 30-95 % 1,5-4,5 min MeCN al 95 %	5 min

Inmovilización del ligando de fenilmorfolin-cromeno sobre perlas (matriz de afinidad)

El Sepharose 4 Fast Flow activado con NHS (Amersham Biosciences, 17-0906-01) se equilibró con DMSO anhidro (dimetilsulfóxido, Fluka, 41648, H2O <= 0,005 %). 1 ml de perlas sedimentadas se introdujeron en un tubo Falcon de 15 ml, se añadió solución madre del compuesto (usualmente 100 mM en DMF o DMSO) (concentración final 0,2-2 µmol/ml de perlas) así como 15 µl de trietilamina (Sigma, T-0886, 99 % puro). Se incubaron las perlas a temperatura ambiente en la oscuridad en un agitador de volteo (Roto Shake Genie, Scientific Industries Inc.) durante 16 - 20 horas. La eficacia de acoplamiento se determina mediante HPLC. Los grupos NHS sin reaccionar se bloquearon mediante incubación con aminoetanol a temperatura ambiente en un agitador de volteo. Las perlas se lavaron con 10 ml de DMSO y se almacenaron en isopropanol a -20 ºC. Estas perlas se usaron como la matriz de afinidad en el ejemplo 2, 3 y 4. Las perlas del control (sin ligando inmovilizado) se generaron bloqueando los grupos NHS mediante incubación con aminoetanol tal como se ha descrito anteriormente.

Ensayo de cinoperlas utilizando inmunodetección múltiple

Se llevó a cabo el ensayo de cinoperlas como un ensayo de unión competitiva en el que se añadieron los compuestos de ensayo directamente a un lisado celular. Los compuestos de ensayo (a diversas concentraciones) y la matriz de afinidad (perlas con un ligando de fenilmorfolinacromeno inmovilizado) se añadieron a alícuotas de lisados celulares y se dejaron unirse a las proteínas contenidas en la muestra del lisado. Tras el tiempo de incubación las perlas con proteínas capturadas se separaron del lisado. A continuación se eluyeron las proteínas de unión y la presencia de quinasas se detectó y se cuantificó usando un formato de inmunodetección multiplexado. Se generaron las curvas de dosis-respuesta para las quinasas individuales y se calcularon los valores de la CI_{50}.

Lavado de la matriz de afinidad

Se lavaron las perlas de la matriz de afinidad (perlas con un ligando de fenilmorfolina-cromeno inmovilizado) dos veces con 15 ml de 1x tampón DP que contenía NP40 al 0,2 % (IGEPAL® CA-630, Sigma, Nº de catálogo I3021) y a continuación se volvieron a suspender en 5,5 ml de 1x tampón DP que contenía NP40 al 0,2 % (suspensión de perlas al 10 %).

tampón 5xDP: Tris-HCl 250 mM pH 7,4, glicerol al 25 %, $MgCl_2$ 7,5 mM, NaCl 750 mM, Na_3VO_4 5 mM, el tampón de lisis 5x se filtró a través de un filtro de 0,22 µm y se almacenó en alícuotas a -80 ºC. El tampón 5xDP se diluyó con tampón 1xDP que contenía DTT 1 mM y NaF, 25 mM.

Preparación de los compuestos de ensayo

Se prepararon disoluciones madre de los compuestos de ensayo en DMSO. En una placa de 96 pocillos se prepararon 30 µl de los compuestos de ensayo diluidos a 5 mM en DMSO. Partiendo de esta solución, se preparó una dilución en serie 1:3 (9 etapas). Para los experimentos del control (sin compuesto de ensayo) se usó un tampón que contenía un 2 % de DMSO. El compuesto CZC00018052 sirvió como control positivo (PI-103; número de catálogo de Calbiochem 528100).

Cultivo celular y preparación de lisados celulares

Se hicieron crecer células Jurkat (número de catálogo de la ATCC TIB-152 Jurkat, clon E6-1) en matraces de 1 litro con agitación (Integra Biosciences, Nº 182101) en suspensión en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Nº 21875-034) suplementado con suero de feto de ternera al 10 % (Invitrogen) a una densidad entre 0,15 x 10^6 y 1,2 x 10^6 células/ml. Las células se recogieron mediante centrifugación, se lavaron una vez con tampón 1 x PBS (Invitrogen, Nº 14190-094) y los aglomerados celulares se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron posteriormente a -80 ºC.

Las células Jurkat se homogeneizaron en un homogeneizador Potter S en tampón de lisis: Tris-HCl 50 mM, P40 al 0,8 %, glicerol al 5 %, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, NaF 25 mM, vanadato de sodio 1 mM, DTT 1 mM, pH 7,5; Se añadió un comprimido exento de EDTA completo (cóctel inhibidor de la proteasa, Roche Diagnostics, 1873580) por cada 25 ml de tampón. El material se trituró 10 veces usando un equipo POTTER S mecanizado, se transfirió a tubos falcon de 50 ml, se incubó durante 30 minutos en hielo y se centrifugó durante 10 min a 20.000 g a 4 ºC (10.000 rpm en Sorvall SLA600, enfriado previamente). El sobrenadante se transfirió a un tubo de ultracentrífuga (UZ)-policarbonato (Beckmann, 355654) y se centrifugó durante 1 hora a 100.000 g a 4 ºC (33.500 rpm en Ti50.2, enfriado previamente). El sobrenadante se transfirió de nuevo a un tubo falcon de 50 ml nuevo, se determinó la concentración de proteínas mediante un ensayo Bradford (BioRad) y se prepararon muestras que contenían 50 mg de proteínas por alícuota. Las muestras se usaron inmediatamente en los experimentos o se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 ºC.

Dilución del lisado celular

El lisado de células Jurkat (aproximadamente 50 mg de proteínas por placa) se descongeló en un baño de agua a temperatura ambiente y a continuación se mantuvo en hielo. Al lisado de células descongeladas se añadieron tampón 1xDP NP40 al 0,8 % que contenía inhibidores de la proteasa (1 comprimido por cada 25 ml de tampón; cóctel inhibidor de la proteasa exento de EDTA; Roche Diagnostics 1873580) para conseguir una concentración de proteína final de 5 mg/ml de proteína total. El lisado celular diluido se almacenó en hielo.

Incubación del lisado con el compuesto de ensayo y la matriz de afinidad

A una placa filtrante de 96 pocillos (Multiscreen HTS, placas de filtro BV, Millipore Nº MSBVN1250) se añadieron, en cada pocillo: 50 µl de matriz de afinidad (suspensión de perlas al 10 %), 3 µl de solución de compuesto, y 100 µl de lisado celular diluido. Las placas se precintaron y se incubaron durante dos horas en una cámara fría en un equipo Thermoxer con agitación (750 rpm). Posteriormente, la placa se lavó dos veces con 230 µl de tampón de lavado (1xDP NP40 al 0,4 %). La placa del filtro se colocó en la parte superior de una placa de recogida (Greiner bio- one, microplaca PP con 96 pocillos en forma de V, 65120) y las perlas se eluyeron a continuación con 20 µl de tampón de muestra (100 mM Tris, pH 7,4, SDS al 4 %, azul de bromofenol al 0,00025 %, glicerol al 20 %, DTT 50 mM). El eluato se congeló rápidamente a -80 ºC y se almacenó a -20 ºC.

Detección y cuantificación de quinasas eluidas

Las quinasas de los eluatos se detectaron y cuantificaron por salpicado sobre membranas de nitrocelulosa y usando un primer anticuerpo dirigido contra la quinasa de interés y un anticuerpo secundario marcado de forma fluorescente (anticuerpos IRDye™ o dirigidos contra Ig de ratón o dirigidos contra Ig de conejo, de Rockland). El sistema de imagen por infrarrojos de LI-COR Biosciences (Lincoln, Nebraska, USA) se hizo funcionar de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Schutz-Geschwendener y col., 2004. Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence. Publicado en mayo de 2004 por LI-COR Biosciences, www.licor.com).

Tras el salpicado con los eluatos, la membrana de nitrocelulosa (BioTrace NT; PALL, Nº BTNT30R) se bloqueó en primer lugar mediante incubación con tampón de bloqueo Odyssey (LICOR, 927-40000) durante una hora a temperatura ambiente. A continuación las membranas bloqueadas se incubaron durante 16 horas a 25 ºC con el primer anticuerpo diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR Nº 927-40000). Posteriormente, la membrana se lavó tres veces durante 10 minutos con tampón PBS que contenía Tween 20 al 0,1 % a temperatura ambiente. A continuación, la membrana se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente con el anticuerpo de detección (anticuerpo IRDye™ marcado de Rockland) diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR Nº 927-40000). Posteriormente, la membrana se lavó tres veces durante 10 minutos, cada una con un tampón 1 x PBS que contenía Tween 20 al 0,1% a temperatura ambiente. A continuación, la membrana se enjuagó una vez con tampón PBS para eliminar el Tween 20 residual. La membrana se mantuvo en tampón PBS a 4 ºC y a continuación se sometió a exploración con el equipo Odyssey. Se registraron las señales de fluorescencia y se analizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Tabla 3: Fuentes y diluciones de anticuerpos

Quinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de la incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
mTOR	Señalización celular Nº 2972 (1:500)	Temperatura ambiente	Licor contra inmunoglobulina de conejo 800 (1:5000)
PI3Kδ	Santa Cruz Nº sc-7176 (1:1000)	4 ºC	Licor contra inmunoglobulina de conejo 800 (1:2500)

(continuación)

Quinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de la incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
ADNPK	Calbiochem Nº NA57 (1:1000)	4 ºC	Licor contra inmunoglobulina de ratón 800 (1:5000)

Resultados

Tabla 4: Valores de inhibición (CI_{50} en µM) tal como se ha determinado en el ensayo de cinoperlas (nivel de actividad: A <0,1 µM; B >0,1 µM < 1µM; C >1 µM < 10µM; D >10µM).

Ejemplo Número	mTor	PI3Kd	ADN-PK
1	B	D	D
2	B	D	D
3	A	D	D
4	A	C	D
5	A	C	D
6	B	C	D
7	A	D	D
8	A	D	D
9	A	D	D
10	B	D	D
11	B	D	D
12	B	D	D
13	A	D	D
14	A	C	D
15	A	D	D
16	A	D	D
17	A	D	D
18	A	C	D
19	B	D	D
20	A	D	D
21	A	C	D
22	B	D	D
23	A	C	D
24	B	D	D
25	B	D	D
26	A	D	D
27	A	D	D
28	A	D	D
29	B	D	D
30	A	D	D

(Continuación)

Ejemplo Número	mTor	PI3Kd	ADN-PK
31	B	D	D
32	A	D	D
33	A	D	D
34	A	D	D
35	A	D	D
36	A	D	D
37	A	D	D
38	A	D	D
39	A	D	D
40	A	D	D
41	B	D	D
42	A	D	D
43	A	D	D
44	A	D	D
45	B	D	D
46	A	D	D
47	A	C	D
48	B	C	D
49	B	D	D
50	B	D	D
51	A	D	D
52	B	D	D
53	B	D	D
54	B	B	D
55	B	D	D
56	A	D	D
57	A	D	D
58	A	D	D
59	A	D	D
60	A	D	D
61	A	D	D
62	A	D	D
63	B	C	D

Determinación adicional del efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre mTOR y las quinasas PI3

El efecto de los compuestos sobre las quinasas PI3Kalfa (PI3Ka), PI3Kbeta (PI3Kb) y PI3Kgamma (PI3Kg) se evaluó en el ensayo de las cinoperlas tal como se ha descrito (documento WO-A 2009/098021).

Tabla 5: Fuentes y diluciones de anticuerpos

Quinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de la incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
PI3K alfa;	Tecnologías de señalización celular 4255 (1 en 100)	25 ºC	Contra inmunoglobulina de conejo (1 en 2500)
PI3K beta,	Millipore 04-400 (1 en 1000)	25 ºC	Contra inmunoglobulina de conejo (1 en 2500)
PI3K delta,	Santa Cruz SC7176 (1 en 1000)	4° C	Contra inmunoglobulina de conejo (1 en 2500)
PI3K gamma	Jena Bioscience ABD-026L (1 en 100)	25 ºC	Contra inmunoglobulina de ratón (1 en 2500)
mTOR	Tecnologías de señalización celular 2972 (1 en 500)	25 ºC	Contra inmunoglobulina de conejo (1 en 5000)
ADNPK	Calbiochem NA57 (1 en 1000)	4° C	Contra inmunoglobulina de ratón (1 en 5000)

Resultados

Tabla 6: Valores de inhibición (CI_{50} en µM) como se ha determinado en el ensayo anterior (nivel de actividad: A <0,1µM; B >0,1µM < 1µM; C >1 µM < 10µM; D >10µM)

Ejemplo Nº	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
1	B	D	-	-	D	-
2	B	D	-	-	D	-
3	A	D	-	-	D	-
4	A	D	-	-	C	-
5	A	D	B	C	C	B
6	B	D	-	-	C	-
7	A	D	-	-	D	-
8	A	D	-	-	D	-
9	A	D	-	-	D	-
10	B	D	-	-	D	-
11	B	D	-	-	D	-
12	B	D	-	-	D	-
13	A	D	-	-	D	-
14	A	D	-	-	C	-
15	A	D	-	-	D	-
16	A	D	-	-	D	-
17	A	D	-	-	D	-
18	A	D	-	-	C	-

(Continuación)

Ejemplo Nº	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
19	B	D	D	D	D	D
20	A	D	-	-	D	-
21	A	D	C	D	C	D
22	B	D	-	-	D	-
23	A	D	C	D	C	D
24	B	D	D	D	D	D
25	B	D	D	D	D	D
26	A	D	-	-	D	-
27	A	D	C	C	D	C
28	A	D	D	D	D	D
29	B	D	D	D	D	D
30	A	D	-	-	D	-
31	C	D			D	
32	A	D	-	-	D	-
33	A	D	-	-	D	-
34	A	D	D	D	D	D
35	A	D	D	D	D	D
36	A	D	-	-	D	-
37	A	D	D	D	D	D
38	A	D	-	-	D	-
39	A	D	-	-	D	-
40	A	D	C	C	D	C
41	B	D	D	D	D	D
42	A	D	D	D	D	D
43	A	D	C	C	D	C
44	A	D	-	-	D	-
45	B	D	D	D	D	D
46	A	D	-	-	D	-
47	A	D	-	-	C	-
48	B	D	-	-	C	-
49	B	D	-	-	D	-
50	B	D	-	-	D	-
51	A	D	-	-	D	-
52	B	D	D	D	D	D
53	B	D	-	-	D	-

(Continuación)

Ejemplo Nº	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
54	B	D	B	B	B	C
55	B	D	-	-	D	-
56	A	D	D	D	D	D
57	A	D	D	D	D	D
58	A	D	D	D	D	D
59	A	D	-	-	D	-
60	A	D	D	D	D	D
61	A	D	D	D	D	D
62	A	D	D	D	D	D
63	B	D	-	-	C	-
64	A	D	D	D	D	D
65	A	D	D	D	D	D
66	A	D	D	D	D	D
67	B	D	D	D	D	D
68	B	D	D	D	D	D
69	A	D	C	C	D	D
70	A	C	D	D	C	D
71	A	D	C	C	C	C
72	B	D	D	D	D	D
73	A	D	C	C	C	D
74	A	D	D	D	D	D
75	A	D	D	D	D	D
76	A	D	D	D	D	D
77	A	D	D	D	D	D
78	A	D	D	D	D	D
79	A	C	C	D	C	D
80	A	D	C	C	D	C
81	A	D	D	D	D	D
82	B	D	D	D	D	D
83	A	D	D	D	D	D
84	B	D	C	D	D	D
85	B	D	D	D	D	D
86	A	D	D	D	D	D
87	A	D	D	D	D	D
88	A	D	D	D	D	D
89	A	C	D	D	D	D

(Continuación)

Ejemplo Nº	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
90	A	D	D	D	D	D
91	A	D	D	D	D	D
92	B	D	D	D	D	D
93	B	D	D	D	D	D
94	B	D	C	D	D	D
95	B	D	D	D	D	D
96	B	D	D	D	D	D
97	A	C	C	C	C	D
98	A	D	C	D	D	D
99	A	D	C	C	C	D
100	B	D	C	D	D	D
101	B	D			D	
102	A	D	D	D	D	D
103	B	D	D	D	D	D
104	B	D	D	D	D	D
105	B	D	D	D	D	D
106	B	D	D	D	D	D
107	B	D	D	D	D	D
108	B	D	D	D	D	D
109	B	D	D	D	D	D
110	B	D	D	D	D	D
111	B	D	D	D	D	D
112	A	D	B	C	B	C
113	B	D	D	D	D	D
114	B	D	B	C	B	C
115	B	D	D	D	D	D
116	B	D	C	D	D	D
117	B	D	D	D	D	D
118	B	D	D	D	D	D
119	B	D	D	D	D	D
120	A	D	D	D	D	D
121	A	D	D	D	D	D
122	B	D	D	D	D	D
123	B	D	D	D	D	D
124	B	D	C	D	C	D
125	B	D	B	C	B	C

(Continuación)

Ejemplo Nº	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
126	B	D	D	C	D	D
127	A	-	C	-	D	D
128	B	-	D	-	D	D
129	A	-	D	-	D	D
130	A	D	C	C	C	D
131	B	D	D	D	D	D
132	A	D	C	C	C	D
133	A	D	C	C	C	D
134	A	D	C	D	D	D
135	A	D	C	C	C	D
136	A	D	C	C	C	D

Tabla 7: Datos adicionales de cinoperlas

Ejemplo	mTor	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
139	C	D	D	D	D	D
140	C	D	D	D	D	D
141	C	D	D	D	D	D
142	D	D	D	D	D	D
143	A	D	D	D	D	D
144	B	D	D	D	D	D
145	B	D	D	D	D	D
146	B	D	D	D	D	D
147	A	D	D	D	D	D
148	A	D	D	D	D	D
149	B	D	C	D	D	D
150	A	D	C	D	D	D
151	B	D	C	D	D	C
152	B	D	D	D	C	D
153	A	D	D	D	D	D
154	B	D	D	D	D	D
155	A	D	D	D	D	D
156	A	D	D	D	D	D
157	A	D	D	D	C	D
158	A	D	D	D	D	D
159	B	D	C	D	D	D
160	A	D	D	D	D	D
161	A	D	D	D	D	D

(Continuación)

Ejemplo	mTor	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
162	A	D	C	C	C	D
163	A	D	D	D	D	D
164	A	D	D	D	D	D
165	A	D	D	D	D	D
166	A	D	D	D	D	D
167	A	D	D	C	C	D
168	A	D	C	D	C	D
169	A	D	D	D	D	D
170	A	C	D	D	C	D
171	A	C	D	D	D	D
172	A	C	C	D	C	C
173	A	D	D	D	D	D
174	A	D	D	D	D	D
175	B	D	D	D	D	D
176	A	C	C	C	C	C
177	A	D	D	D	D	D
178	B	D	D	D	D	D
179	A	D	D	D	D	D
180	A	C	D	D	D	D
181	A	C	D	D	D	D
182	A	C	C	D	C	D
183	B	D	D	D	D	D
184	A	D	D	D	C	D
185	A	D	C	D	C	D
186	A	D	D	D	C	D
187	A	D	D	D	D	D
188	A	D	C	D	D	D
189	A	D	D	D	D	D
190	A	D	D	D	D	D
191	B	D	D	D	D	D

Ejemplo 193: Ensayo celular *In vitro* fosfo-S6 y fosfo-Akt

La activación de la señalización de mTOR da como resultado la fosforilación de algunas dianas corriente abajo. En las células, mTOR aparece en dos complejos de proteínas diferentes. El complejo-1 de mTOR (mTORC1) fosforila y activa la quinasa 1 de S6 (S6K1) y la quinasa 2 de S6 (S6K2) (conocida también como p70S6K) que fosforila a continuación la proteína ribosómica S6 (S6RP) (conocida también como RPS6)3. S6RP se fosforila en la serina 235, serina 236, serina 240 y serina 244 en pS6K1 y pS6K2.
El complejo-2 de mTOR (mTORC2) fosforila AKT en la serina 473 que activa la ruta de señalización de AKT.

El ensayo mide la inhibición del compuesto de ensayo de la fosforilación de serina-240/244 de S6RP y la inhibición de la fosforilación de la serina 473 de Akt en células procedentes de riñón embriónico humano HEK293T/17 (ATCC CRL-11268).

La línea de células HEK293T/17 se mantiene en medio DMEM (número de catálogo de Invitrogen 41965-039) suplementado con FCS al 10% a 37 ºC en una incubadora humidificada con CO2 al 5 %.

Se sembraron las células en placas de 96 pocillos a 40.000 células/pocillo (ensayo pS6RP S240/244) u 80.000 células/pocillo (ensayo pAkt S473) en 90 µl de medio de crecimiento (DMEM, 2 % FCS). Las placas se incubaron durante 1 hora en una incubadora humidificada para permitir la adhesión de las células. Las células se trataron con 8 concentraciones de compuestos de ensayo o DMSO solo para los controles (concentración final de DMSO 0,1 %) y se incubaron a 37 ºC durante 2 horas. A continuación se añadieron 20 µl de tampón de lisis concentrado 5x (NaCl 750 mM, Tris 100 mM pH 7,4, ADTA 5 mM, EGTA 5mM, Triton X-100 al 5 %), las placas se precintaron y se incubaron durante 15 minutos a 4 ºC con agitación suave. Tras la lisis celular, 25 µl del lisado celular se transfirió a una placa MesoScale revestida con un anticuerpo dirigido contra pS6RP Ser240/244 (MesoScale Discovery K150DGD-3) o un anticuerpo dirigido contra pAkt Ser 473 (MesoScale Discovery K151DGD-3). Las placas se habían bloqueado previamente por incubación con 150 µl de solución de bloqueo MesoScale Discovery-A durante 1 hora a temperatura ambiente seguido por lavado con 150 µl de tampón de lavado 1x Tris por pocillo. Tras la transferencia del lisado celular a la placa de MSD, la proteína pS6RP (o pAkt) se capturó en el anticuerpo revestido mediante incubación a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. Tras la etapa de captura, la placa se lavó tres veces con 150 µl de tampón de lavado 1x Tris por pocillo. A continuación se añadieron 25 µl de anticuerpo de detección conjugado con Sulfo-Tag y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave. Posteriormente, se retiró la solución del anticuerpo y la placa se lavó 3 veces con 150 µl 1x de tampón Tris de lavado por pocillo y se añadieron 150 µl de tampón de lectura. Las placas se analizaron en un lector de placas MSD 2400 (MesoScale Discovery). Se llevó a cabo el análisis de datos usando regresión no lineal para determinar una dosis-respuesta sigmoidal con una pendiente variable.

Tabla 8: Datos del ensayo celular fosfo-Akt y fosfo-S6

	CI50 de pAKT uM	CI50 de pS6 uM
Ejemplo 1		0,052
Ejemplo 2		0,122
Ejemplo 8		0,289
Ejemplo 11		0,588
Ejemplo 12		0,839
Ejemplo 13		0,24
Ejemplo 15		0,238
Ejemplo 16		0,297
Ejemplo 17		0,142
Ejemplo 18		0,443
Ejemplo 19		0,135
Ejemplo 20		0,33
Ejemplo 21		0,111
Ejemplo 22	0,029	0,087
Ejemplo 23		0,115
Ejemplo 24		0,126
Ejemplo 25		0,098
Ejemplo 26	0,068	0,196
Ejemplo 27	0,016	0,024
Ejemplo 28		0,072
Ejemplo 29		0,13

(Continuación)

	CI50 de pAKT uM	CI50 de pS6 uM
Ejemplo 30		0,17
Ejemplo 32		0,182
Ejemplo 33	0,16	0,379
Ejemplo 34	0,021	0,049
Ejemplo 35	0,014	0,037
Ejemplo 36		0,113
Ejemplo 37	0,045	0,086
Ejemplo 38		0,17
Ejemplo 39		0,14
Ejemplo 40	0,043	0,07
Ejemplo 41		0,12
Ejemplo 42		0,104
Ejemplo 43	0,035	0,071
Ejemplo 44		0,205
Ejemplo 45		0,063
Ejemplo 46		0,147
Ejemplo 47		0,218
Ejemplo 48		0,698
Ejemplo 49		0,306
Ejemplo 50		0,423
Ejemplo 52		0,09
Ejemplo 55		0,435
Ejemplo 56	0,019	0,032
Ejemplo 57	0,014	0,032
Ejemplo 58	0,017	0,034
Ejemplo 59		0,16
Ejemplo 60	0,021	0,037
Ejemplo 61	0,02	0,022
Ejemplo 62		0,049
Ejemplo 63		0,046
Ejemplo 64	0,017	0,03
Ejemplo 65		0,149
Ejemplo 66	0,054	0,074
Ejemplo 67		0,143
Ejemplo 68		0,243

(Continuación)

	CI50 de pAKT uM	CI50 de pS6 uM
Ejemplo 69		0,208
Ejemplo 70		0,133
Ejemplo 71		0,69
Ejemplo 72		0,129
Ejemplo 73		0,425
Ejemplo 74		0,11
Ejemplo 75		0,082
Ejemplo 76		0,095
Ejemplo 77	0,028	0,038
Ejemplo 78	0,021	0,035
Ejemplo 79		0,589
Ejemplo 80	0,061	0,089
Ejemplo 81	0,022	0,047
Ejemplo 82		0,991
Ejemplo 83	0,07	0,14
Ejemplo 84		0,165
Ejemplo 85	0,531	0,873
Ejemplo 86	0,043	0,099
Ejemplo 87	0,091	0,108
Ejemplo 88	0,057	0,083
Ejemplo 89	0,042	0,082
Ejemplo 90	0,037	0,083
Ejemplo 91	0,087	0,105
Ejemplo 93		0,196
Ejemplo 94		0,565
Ejemplo 95		0,218
Ejemplo 96		0,05
Ejemplo 97		0,338
Ejemplo 98		0,045
Ejemplo 100		0,202
Ejemplo 101		0,252
Ejemplo 102		0,258
Ejemplo 103	0,088	0,207
Ejemplo 104		0,39
Ejemplo 105		0,414

(Continuación)

	CI50 de pAKT uM	CI50 de pS6 uM
Ejemplo 106		0,294
Ejemplo 107		0,159
Ejemplo 108		0,935
Ejemplo 110	0,118	0,192
Ejemplo 113	0,053	0,077
Ejemplo 120		0,025
Ejemplo 121		0,033
Ejemplo 122		0,175
Ejemplo 129		0,336
Ejemplo 131	0,049	0,099
Ejemplo 141		0,838
Ejemplo 146	0,041	0,096
Ejemplo 147		0,282
Ejemplo 151	0,107	0,153
Ejemplo 152	0,049	0,093
Ejemplo 153		0,14
Ejemplo 154		0,436
Ejemplo 155		0,815
Ejemplo 156	0,076	0,135
Ejemplo 159	0,314	0,271
Ejemplo 160		0,355
Ejemplo 162	0,085	0,114
Ejemplo 163		0,405
Ejemplo 164		0,51
Ejemplo 165	0,037	0,045
Ejemplo 167		0,615
Ejemplo 168		0,097
Ejemplo 169		0,143
Ejemplo 170	0,054	0,105
Ejemplo 171		0,983
Ejemplo 172	0,101	0,187
Ejemplo 173	0,049	0,172
Ejemplo 174		0,545
Ejemplo 176	0,054	0,076
Ejemplo 177		0,41

(Continuación)

	CI50 de pAKT uM	CI50 de pS6 uM
Ejemplo 178	0,052	0,163
Ejemplo 179	0,031	0,063
Ejemplo 180		0,058
Ejemplo 181		0,962
Ejemplo 183		0,06
Ejemplo 185		0,36
Ejemplo 186		0,197
Ejemplo 187		0,563
Ejemplo 188		0,218
Ejemplo 189		0,133
Ejemplo 190		0,351
Ejemplo 191		0,18

Ejemplo 194: Liberación de la citoquina inducida por CD3 en el ratón

En este modelo de ratón, Los linfocitos T y las células NK se activaron *in situ* mediante la inyección intraperitoneal (i.p.) de un anticuerpo dirigido contra CD3 en ratones que se habían pretratado durante 30 minutos con determinados compuestos de la invención (administración de 100 mg/kg por vía oral). Se recogieron muestras de sangre 90 minutos después de la inyección contra CD3. Se prepararon muestras de sangre y los niveles de citoquina (Factor alfa de necrosis tumoral (TNFα), Interleuquina-2 (IL-2), Interferón-gamma (IFNγ) e interleuquina-4 (IL-4)) se midieron usando un método de ensayo citométrico con perlas.

Diseño experimental

Se administró una única dosis del compuesto de ensayo por vía oral 30 minutos antes de la inyección con anti-CD3. 90 minutos después de la inyección con anti-CD3 se recogieron muestras de sangre para el análisis de citoquinas (aproximadamente 400 µl de sangre completa anticoagulada con Na-heparina) y se almacenaron congeladas hasta su uso.

Se llevó a cabo la medida de las citoquinas usando el ensayo Cytometric Bead Array [kit de ensayo citométrico con perlas] (CBA) Th1/Th2 de ratón (BD Biosciences San Diego, CA, USA; número de catálogo 551287) de acuerdo con las instrucciones del fabricante con las siguientes modificaciones: todos los reactivos rebajaron en un factor de 2 y la mezcla de plasma, perlas y reactivos de detección se llevó a cabo en placas con fondo en U de 96 pocillos. Los patrones y las muestras se adquirieron en un equipo FACSCalibur® (Becton Dickinson) usando un cargador de placas HTS. Se analizaron los datos con el programa informático CBA Software proporcionado por Becton Dickinson que traza curvas normalizadas y convierte los valores de fluorescencia promedio en valores de concentración (pg/ml).

Animales: ratones macho C57BL/6J de 9 semanas de edad (Janvier, Le Genest St Isle, Francia).

Los compuestos de ensayo se dosificaron por vía oral (p.o.) a 100 mg/kg (vehículo: CMC al 0,5 %, volumen de aplicación 10 ml/kg).

Anticuerpo dirigido contra CD3 (BD Bioscience, número de catálogo 553057): 200 µl de una solución de 10 µg/ml en PBS aplicados i.p. (2 µg por ratón).

Tabla 9: Grupos experimentales de animales para el estudio de anti-CD3 de ratón

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Animales (n)	Anticuerpo de estímulo	Número de animales
1	Control (vehículo)	0	4	- (PBS)	1-4
2	Control (vehículo)	0	8	anti-CD3	5-12
3	Ejemplo 131	100	8	anti-CD3	13-20
4	Ejemplo 146	100	8	anti-CD3	21-28

(continuación)

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Animales (n)	Anticuerpo de estímulo	Número de animales
5	Ejemplo 151	100	8	anti-CD3	29-36
6	Ejemplo 164	100	8	anti-CD3	37-44

Resultados

La administración del compuesto de ejemplo 131 (grupo 3) conduce a una reducción de los niveles plasmáticos de TNFα, IL-2, IFNγ y IL-4 en comparación con el grupo de control 2. Se muestran resultados adicionales en la Figura 1.

Ejemplo 195: Hipersensibilidad de tipo retardado en ratones

Se observó una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) cuando los sujetos se inmunizaron con un antígeno, y a continuación se estimularon posteriormente con el mismo antígeno para inducir una inflamación localizada. El modelo se puede inhibir mediante fármacos que afectan a un conjunto de mecanismos inmunes e inflamatorios. En este caso, se indujo una reacción de DTH en ratones usando hemocianina de lapa californiana (KLH), midiendo la inflamación en el pabellón auricular.

Inmunización

Preparación de hemocianina de lapa californiana (KLH; Sigma, número de catálogo H7017): se reconstituyó el KLH liofilizado (20 mg) con 2 ml de agua para inyección para administrar 10 mg/ml de disolución madre tamponada. Se almacenaron alícuotas a -20 ºC. Para la primera inmunización (día 0) se diluyó la disolución madre de KLH (10 mg/ml) hasta 0,5 mg/ml con PBS (1:20). A continuación una mezcla 1:1 con Adyuvante completo de Freund (CFA; Se preparó el catálogo de Sigma 5881) (concentración final de KLH 0,25 mg/ml). Para la segunda inmunización (día 5) la disolución madre de KLH se diluyó hasta 1 mg/ml con NaCl al 0,9 % (1:10).

Se inmunizaron ratones (Balb/c ~9 semanas de edad) con 2x 100 µl de una emulsión 1:1 de KLH en CFA (25 µg KLH/sitio) inyectados por vía subcutánea en el flanco derecho y el flanco izquierdo. En el día 5 con posterioridad a la inyección, los ratones recibieron un estímulo de 10 µg de KLH (en 10 µl de solución salina fisiológica), inyectado intradérmicamente en el pabellón auditivo derecho. En el día 5, 6 y 7 se midió el grosor de la oreja con un calibre. Las medidas se llevaron a cabo una hora después de la administración de un compuesto por la mañana.

Compuesto de tratamiento

El compuesto CZC1 correspondiente al ejemplo 34 de la presente invención se dosificó una vez al día por vía oral (p.o.) desde el día 0 al día 7 (Tabla 10). Vehículo: carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5 %. Dosis: 3, 10 y 30 mg/kg.

Ciclosporina A (Calbiochem) se dosificó dos veces al día por vía oral (p.o., 8 am y 4 pm desde el día 0 al día 7). Vehículo: DMSO al 5 %, 0,5 CMC. Dosis: 25 mg/kg.

Tratamiento del control: DMSO al 5 %, CMC al 0.5 % administrado por vía oral.

Tabla 10: Grupos y tratamiento animal (ratón DTH)

Grupo	Compuesto	Dosis	Número de animales
1	Control con vehículo	Control con vehículo	10
2	CZC1 (ejemplo 34)	3 mg/kg	10
3	CZC1 (ejemplo 34)	10 mg/kg	10
4	CZC1 (ejemplo 34)	30 mg/kg	10
5	Ciclosporina A	25 mg/kg	10

Resultados

Se observó un aumento significativo en el grosor de la oreja en el grupo control del vehículo a las 24 horas después del estímulo (día 6, en comparación con la situación antes del estímulo, día 5). El aumento en el grosor de la oreja se redujo significativamente a 3, 10 y 30 mg/kg de tratamiento con el compuesto con CZC1 (Figura 2), y con el compuesto de referencia ciclosporina A. No se ha observado hinchazón significativa de la oreja en el grupo con control de vehículo a las 48 horas después del estímulo (día 7 en comparación con la situación antes del estímulo, día 5).

Ejemplo 196: Ensayo de fluctuación de Ames

Determinados compuestos de la invención se han ensayado en una versión de selección miniaturizada del ensayo de Ames que requiere una cantidad de compuesto en pequeña comparación con el ensayo normalizado. Se llevó a cabo el ensayo de fluctuación de Ames en placas de 384 pocillos usando dos cepas de Salmonella,TA98 y TA100. TA98 detecta desplazamientos de marco y TA100 detecta sustituciones de bases sustituciones que conducen a mutaciones con cambio de sentido. Aunque el ensayo de Ames original se lleva a cabo se llevó a cabo sembrando bacterias en placas de agar selectivo, el ensayo de fluctuación de Ames se lleva a cabo en un cultivo líquido usando placas de 384 pocillos. Las placas bacterianas se incubaron con los compuestos de ensayo durante 96 horas, después de lo cual, el crecimiento bacteriano se midió espectrofotométricamente usando un indicador de pH que cambia de color en respuesta a la acidificación del medio debida al crecimiento bacteriano.

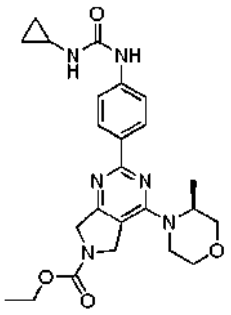
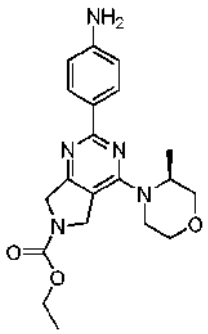
Se consiguió la activación metabólica usando la fracción S9 de hígado de rata (0,2 mg/ml). Para evitar falsos negativos debidos a efectos bactericidas o bacteriostáticos, se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad bacteriana en paralelo con el ensayo de fluctuación de Ames. Los compuestos se ensayaron normalmente en cepas bacterianas con y sin S9, a cuatro concentraciones (5, 10, 50 y 100 µM) con n=48 pocillos. Se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad bacteriana en paralelo a 8 concentraciones (con 100 µM como la concentración más elevada) y n=3 pocillos. Cuatro compuestos de referencia (quercetina, estreptozotocina, aminoantraceno y mitomicina C) se incluyeron en todos los experimentos.

Resultados del ensayo de Ames

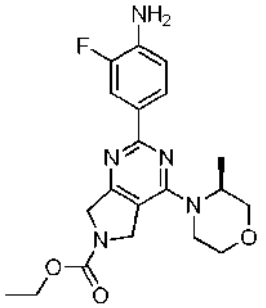
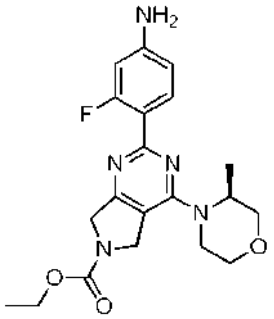
Se contaron los pocillos que mostraron crecimiento de bacterias debido a la reversión de la mutación de histidina (que se ha juzgado por un cociente DO_{430}/DO_{570} mayor de 1,0) como recuentos positivos. La significación de los recuentos positivos entre el tratamiento (en presencia del compuesto) y el control (en la ausencia del compuesto de ensayo) se calcularon usando los niveles de significancia del test de ensayo de Fisher monolateral de la siguiente forma:

Positivo débil, si 0,01 < p < 0.05, denotado como "+"
Positivo fuerte, si 0,001 < p < 0.01, denotado as "++"
Positivo muy fuerte, si p < 0,001, denotado como "+++"
Los guiones (-) indican resultados negativos

Tabla 11: Resultados del ensayo de fluctuación de Ames

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Conc. µM	TA 98 -S9	TA 98 +S9	TA 100 -S9	TA 100 +S9
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil) -4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo Ejemplo 34		5	-	-	-	-
		10	-	-	-	-
		50	-	-	-	-
		100				
Metabolito de 2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo Ejemplo 137		5	-	+ + +	-	-
		10	-	+++	-	-
		50	-	+++	-	++
		100		+++		

(continuación)

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Conc. µM	TA 98 -S9	TA 98 +S9	TA 100 -S9	TA 100 +S9
(S)-etil 2-(4-amino-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato Intermedio 19		5	-	+++	-	-
		10	-	+++	-	+++
		50	-	+++	-	+++
		100		+++		+++
2-(4-amino-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo Ejemplo de metabolito 138		5	-	-	-	-
		10	-	-	-	-
		50	-	-	-	-
		100				

Ejemplo 197: Ensayo de placas de Ames

Se ensayaron determinados compuestos de la invención para determinar su potencial para inducir mutaciones génicas en cepas bacterianas de Salmonella typhimurium (cepas TA1535, TA1537, TA98, TA100) y Escherichia coli (cepa WP2uvrA(pKM101)) en un ensayo de mutación bacteriana en ausencia y presencia de activación del metabolito (mezcla S9 de rata). Se ensayaron los compuestos a los siguientes niveles de dosis: 50, 150, 500, o 1500 µg/placa.

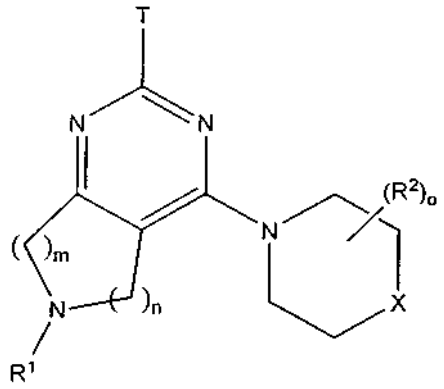
El tratamiento del control con vehículo es el vehículo usado para preparar la formulación del compuesto de ensayo diluida en la misma extensión que la solución del compuesto de ensayo. Se incluyeron controles positivos usando mutágenos conocidos de cada cepa con y sin mezcla S9 de rata. Se usaron cuatro placas para el control del vehículo y dos placas replicadas por dosis por cepa para los grupos tratados y para cada control positivo. Al final de la incubación, se registró el número de colonias que han revertido en cada placa y los valores promedio calculados para cada control con vehículo, el control positivo y la concentración del compuesto de ensayo utilizado. Se expresaron también los resultados como un cociente entre los valores promedio y el valor promedio del control con vehículo concurrente (es decir, aumento de veces). Si los datos para cualquier nivel de tratamiento muestran una respuesta >2 veces el valor de control con vehículo concurrente (TA98, TA100 y WP2uvrA(pKM101), o >3 veces el valor del control con vehículo concurrente (TA1535 y TA1537), junto con una respuesta relacionada con la dosis, el resultado se considera positivo.

Tabla 12: Los resultados del ensayo de placas de Ames para el ejemplo 34 y 138

Exa	Conc. µg/placa	TA 98 -S9	TA 98 +S9	TA 100 -S9	TA 100 +S9	TA 1535 -S9	TA 1535 +S9	TA 1537 -S9	TA 1537 +S9	WP2uvrA (pKM101) -S9	WP2uvrA (pKM101 +S9
34	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
138	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos, en la que

X es O; o S;
m es 1; 2; o 3;
n es 1; 2; o 3;
R^1 es H; $C(O)R^3$; $C(O)OR^3$; $C(O)N(R^3R^{3a})$; $S(O)_2N(R^3R^{3a})$; $S(O)N(R^3R^{3a})$; $S(O)_2R^3$; $S(O)R^3$; T^1; o alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^4, que son iguales o diferentes;
R^3, R^{3a} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; T^1; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^4, que son iguales o diferentes;
R^4 es halógeno; CN; $C(O)OR^5$; OR^5; $C(O)R^5$; $C(O)N(R^5R^{5a})$; $S(O)_2N(R^5R^{5a})$; $S(O)N(R^5R^{5a})$; $S(O)_2R^5$; $S(O)R^5$; $N(R^5)S(O)_2N(R^{5a}R^{5b})$; $N(R^5)S(O)N(R^{5a}R^{5b})$; SR^5; $N(R^5R^{5a})$; NO_2; $OC(O)R^5$; $N(R^5)C(O)R^{5a}$; $N(R^5)S(O)_2R^{5a}$; $N(R^5)S(O)R^{5a}$; $N(R^5)C(O)N(R^{5a}R^{5b})$; $N(R^5)C(O)OR^{5a}$; $OC(O)N(R^5R^{5a})$; o T^1;
R^5, R^{5a}, R^{5b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
T^1 es cicloalquilo C_{3-7}; heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo, en el que T^1 está opcionalmente sustituido con uno o más R^6, que son iguales o diferentes;
R^6 es halógeno; CN; $C(O)OR^7$; OR^7; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2N(R^7R^{7a})$; $S(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2R^7$; $S(O)R^7$; $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$; SR^7; $N(R^7R^{7a})$; NO_2; $OC(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^{7a}$; $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$; $N(R^7)S(O)R^{7a}$; $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)C(O)OR^{7a}$; $OC(O)N(R^7R^{7a})$; o alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^8, que son iguales o diferentes;
R^7, R^{2a}, R^{2b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
R^8 es halógeno; CN; $C(O)OR^9$; OR^9; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9; $N(R^9R^{9a})$; NO_2; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; o $OC(O)N(R^9R^{9a})$;
R^9, R^{9a}, R^{9b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes; o es 1; 2; 3; o 4;
Cada R^2 es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H; halógeno; CN; $C(O)OR^{10}$; OR^{10a}; oxo (=O); $C(O)R^{10}$; $C(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2R^{10}$; $S(O)R^{10}$; $N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$; $N(R^{10})S(O)N(R^{10a}R^{10b})$; SR^{10}; $N(R^{10}R^{10a})$; NO_2; $OC(O)R^{10}$; $N(R^{10})C(O)R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)R^{10a}$; $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$; $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$; $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}, que son iguales o diferentes;
R^{10}, R^{10a}, R^{10b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
R^{11} es halógeno; CN; $C(O)OR^{12}$; OR^{12}; $C(O)R^{12}$; $C(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2R^{12}$; $S(O)R^{12}$; $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})S(O)N(R^{12a}R^{12b})$; SR^{12}; $N(R^{12}R^{12a})$; NO_2; $OC(O)R^{12}$; $N(R^{12})C(O)R^{12a}$; $N(R^{12})S(O)_2R^{12a}$; $N(R^{12})S(O)R^{12a}$; $N(R^{12})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})C(O)OR^{12a}$; o $OC(O)N(R^{12}R^{12a})$;
R^{12}, R^{12a}, R^{12b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
T es fenilo; o heterociclo aromático de 5 a 6 miembros, en el que T está sustituido con $N(R^{13a})C(O)N(R^{13b}R^{13})$ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^{14}, que son iguales o diferentes;
R^{14} es halógeno; CN; $C(O)OR^{15}$; OR^{15}; $C(O)R^{15}$; $C(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2R^{15}$; $S(O)R^{15}$; $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$; SR^{15}; $N(R^{15}R^{15a})$; NO_2; $OC(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)R^{15a}$; $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$; o alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R^{13a}, R^{13b}, R^{15}, R^{15a}, R^{15b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
R^{13} es H; T^2; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{16}, que son iguales o diferentes;
R^{16} es halógeno; CN; $C(O)OR^{17}$; OR^{17}; $C(O)R^{17}$; $C(O)N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)_2N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)_2R^{17}$; $S(O)R^{17}$; $N(R^{17})S(O)_2N(R^{17a}R^{17b})$; $N(R^{17})S(O)N(R^{17a}R^{17b})$; SR^{17}; $N(R^{17}R^{17a})$; NO_2; $OC(O)R^{17}$; $N(R^{17})C(O)R^{17a}$; $N(R^{17})S(O)_2R^{17a}$; $N(R^{17})S(O)R^{17a}$; $N(R^{17})C(O)N(R^{17a}R^{17b})$; $N(R^{17})C(O)OR^{17a}$; $OC(O)N(R^{17}R^{17a})$; o T^2;
R^{17}, R^{17a}, R^{17b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
Opcionalmente, R^{13}, R^{13b} están unidos junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar al menos el átomo de nitrógeno como un heteroátomo de anillo que contiene de un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros; o anillo heterobicíclico de 8 a 11 miembros, en el que el anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros; y el anillo heterobiciclilo de 8 a 11 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{18}, que son iguales o diferentes;
T^2 es cicloalquilo C_{3-7}; heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo, en el que T^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{18}, que son iguales o diferentes;
R^{18} es halógeno; CN; $C(O)OR^{19}$; OR^{19}; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^{19}$; $C(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2R^{19}$; $S(O)R^{19}$; $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$; SR^{19}; $N(R^{19}R^{19a})$; NO_2; $OC(O)R^{19}$; $N(R^{19})C(O)R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)R^{19a}$; $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$; $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$; o alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}, que son iguales o diferentes;
R^{19}, R^{19a}, R^{19b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
R^{20} es halógeno; CN; $C(O)OR^{21}$; OR^{21}; $C(O)R^{21}$; $C(O)N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)_2R^{21}$; $S(O)R^{21}$; $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$; $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$; SR^{21}; $N(R^{21}R^{21a})$; NO_2; $OC(O)R^{21}$; $N(R^{21})C(O)R^{21a}$; $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$; $N(R^{21})S(O)R^{21a}$; $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$; $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$; o $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$;
R^{21}, R^{21a}, R^{21b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6}, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que m y n son independientemente 1 o 2.

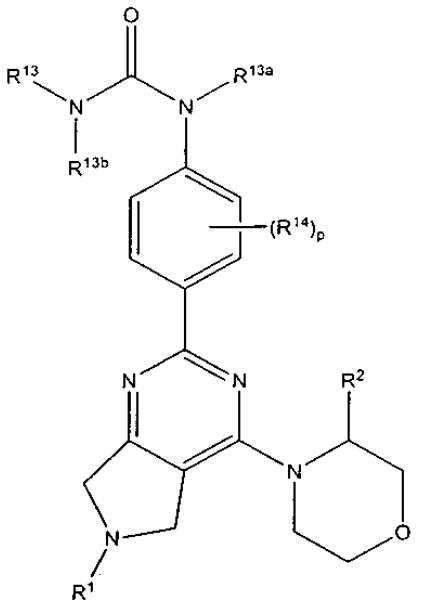
4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que m + n = 2 o 3.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que o es 1 o 2.

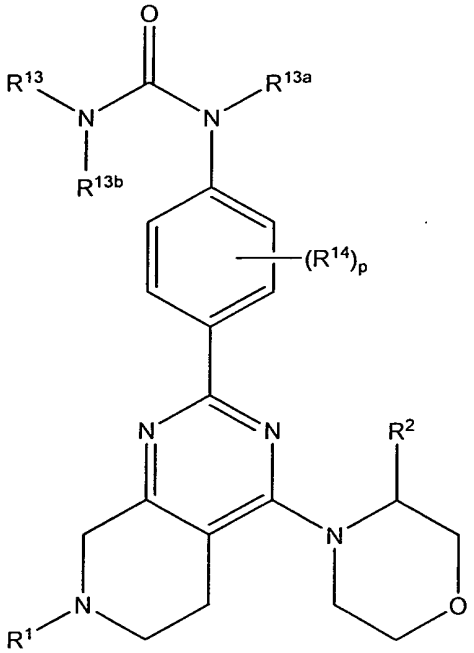
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que T es fenilo; piridina; pirimidina; piridazina; o pirazina y en el que T está sustituido con $N(R^{13a})C(O)N(R^{13b}R^{13})$ y opcionalmente sustituido adicionalmente con R^{14}, que son iguales o diferentes.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que T es sustituido únicamente con $N(R^{13a})C(O)N(R^{13b}R^{13})$.

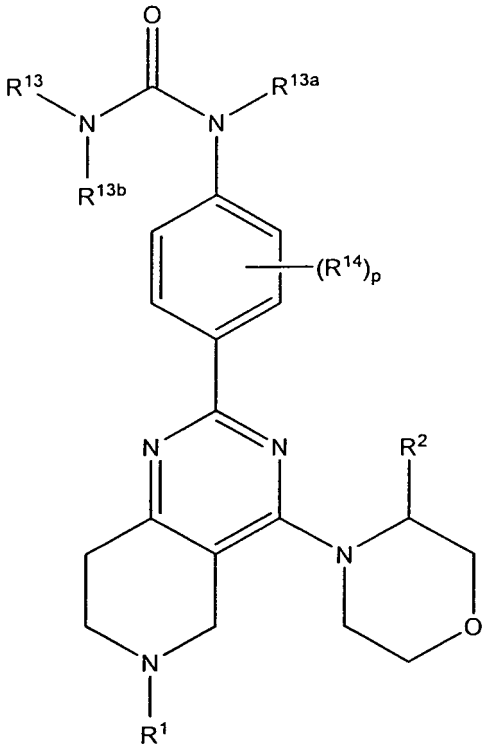
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X, m, n, o, T son seleccionados para dar la fórmula (Ia), (Ib) o (Ic)



(Ia)



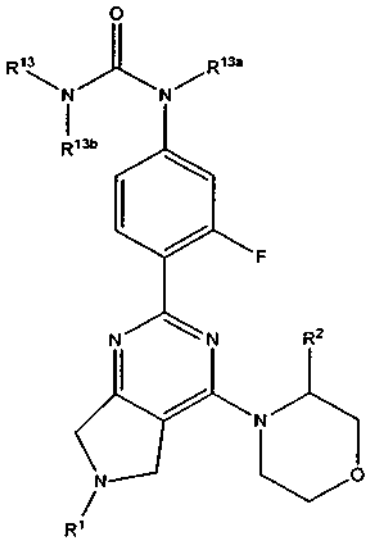
(Ib)



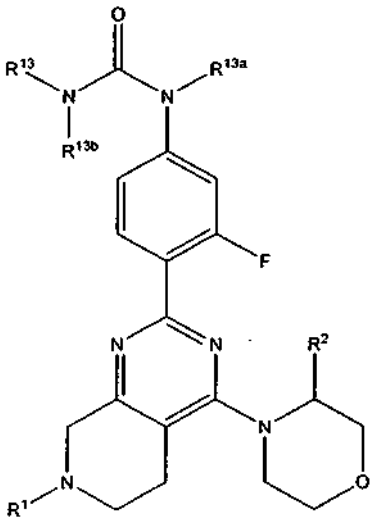
(Ic)

en las que p es 0, 1, o 2.

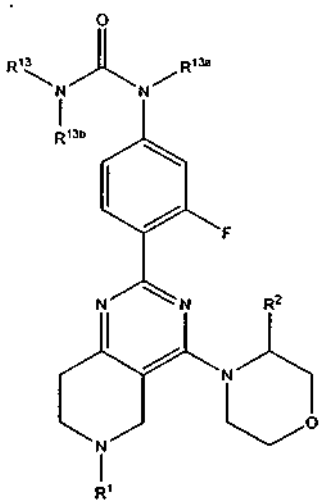
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X, m, n, o, T, R^{14} son seleccionados para dar la fórmula (Id), (Ie) o (If)



(Id)



(Ie)



(If)

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^1 es H, $C(O)R^3$; $S(O)_2R^3$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; $C(O)OR^3$; $C(O)NHR^3$; T^1 opcionalmente sustituido; o CH_2-T^1 opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^3 es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; T^1 opcionalmente sustituido; o CH_2-T^1 opcionalmente sustituido.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que T^1 es fenilo; o cicloalquilo C_{3-7} y en el que T^1 está opcionalmente sustituido con uno o más R^6, que son iguales o diferentes.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^2 es metilo.

14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^{13} es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; o T^2 opcionalmente sustituido.

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

(S)-1-(4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

(R) -1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S) -1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
(S)-1-etil-3-(4-(6-(4-fluorobencil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1- etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-(4-fluorobenzoil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobencil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobenzoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-N-etil-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida;
2-(4-(3-Ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropil urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-neopentil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-etil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(7-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)3- etilurea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-etil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-neopentil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-propilurea;
(S)-1-(4-(6-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-isopropilurea;
(S)-1-(3-hidroxipropil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(3-metoxipropil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclobutil-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(7-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-(4-(7-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropi lurea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(6-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-neopentil-6,7-dihidro-SH-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-etil-3-(4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
(S)-1-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)urea;
(S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

(S)-1-etil-3-(4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-Etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolmo)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo;
N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida;
(S)-1-(6-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-metilo;
1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolmo)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-metilo;
(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
(S)-N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-caboxamida;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-N-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(piridin-3-il)acetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-(3-(dimetilamino)propanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
1-etil-3-(4-(7-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de metilo;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de etilo;
1-((4-(7-acetil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-((4-(6-acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
1- etil-3-(4-(4-morfolino-6-pivaloil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(3-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-etil-3-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-il)urea;
2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-(2,5-difluoro-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3- etilurea;
(S)-1-etil-3-(3-metil-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-(3-hidroxifenil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(2-aminoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolmo)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(2-amino-2-oxoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
ácido
(S)-2-(3-(4-(6-(etoxicarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)ureido)acético;
2-(5-(3-etilureido)pirazin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
S)-1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-etilurea;
4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(4-(hidroximetil)fenil)ureido)fenil)-4-(3-morfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-(piridin-4-il)ureido)fenil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
4-(2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-metilo;
(S)-1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-etilurea;
2-(4-(3-(2-acetamidoetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-(2-(metilamino)-2-oxoetil)ureido)fenil)-4-(3-morfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperidin-4-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-4-oxobutanamida;
4-((2-(4-(3-Ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-

2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperidin-4-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimi-din-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-N-(4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-4-oxobutil)acetamida;
ácido (S)-4-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)butanoico;
(S)-N-(3-(2-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-3-oxopropil)-N-metilacetamida;
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-ureidopropanoil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea; y

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

(S)-1-(2,6-difluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
(S)-1-(2,3-difluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
2-(4-(3-etilureido)-2,5-difluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-etilureido)-2,6-difluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
1-etil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
(S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-etilurea;
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(6-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
1-((4-(6-acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-etilurea;
2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-1-etil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
1-((4-(6-acetil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-etilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-isobutiril-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-caboxilato de metilo;
(S)-2-(4-(3-etilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carbox

amida;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (R)-etilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (R)-metilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo;
2-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 6(7H)-carboxilato de (S)-metilo;
1-((3-fluoro-4-(6-isopropil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
1-((3-fluoro-4-(6-isopropil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
(S)-1-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
(S)-1-(3-fluoro-4-(6-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
(R)-1-(4-(6-(ciclopropanocarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea;
(S)-2-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenil)-N-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
(R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(6-formil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
(R)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-fenil)urea; y

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con otra u otras composiciones farmacéuticas diferentes.

18. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como un medicamento.

19. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad inmunológica, inflamatoria, autoinmunes, o alérgicos o enfermedad o un rechazo al trasplante o una enfermedad de hospedador frente a injerto.

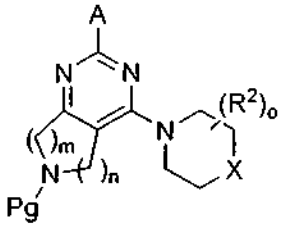
20. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

21. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

22. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la autofagia.

23. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

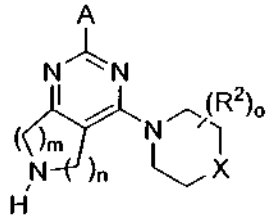


(III)

,

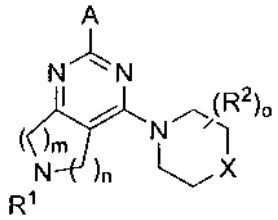
en la que Pg es un grupo protector adecuado; A es un grupo saliente adecuado; y m, n, o, X, R^2 tienen el significado que indicado en la reivindicación 1, o bien

(a1) con un compuesto de fórmula T-X^0, en la que X^0 es un grupo funcional de ácido borónico o éster boronato adecuado y T tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en una reacción de Suzuki para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es Pg; o
(a2) desproteger el compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

y
(b1) opcionalmente, desproteger el producto de la etapa (a1) para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es H, seguido de la etapa opcional de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es H, con un compuesto de fórmula R^1-X^1, en la que X^1 es un grupo saliente adecuado y R^1 se define como se ha indicado en la reivindicación 1, excluyendo a H, para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es distinto de H; o
(b2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula R^1-X^1, en la que X^1 es un grupo saliente adecuado y R^1 se define como se ha indicado en la reivindicación 1, excluyendo a H, para dar un compuesto de fórmula (V),



(V)

seguido de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula T-X^0, en la que X^0 es un grupo funcional de ácido borónico o éster boronato adecuado y T tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en una reacción de Suzuki para dar un compuesto de fórmula (I).

Figura 1

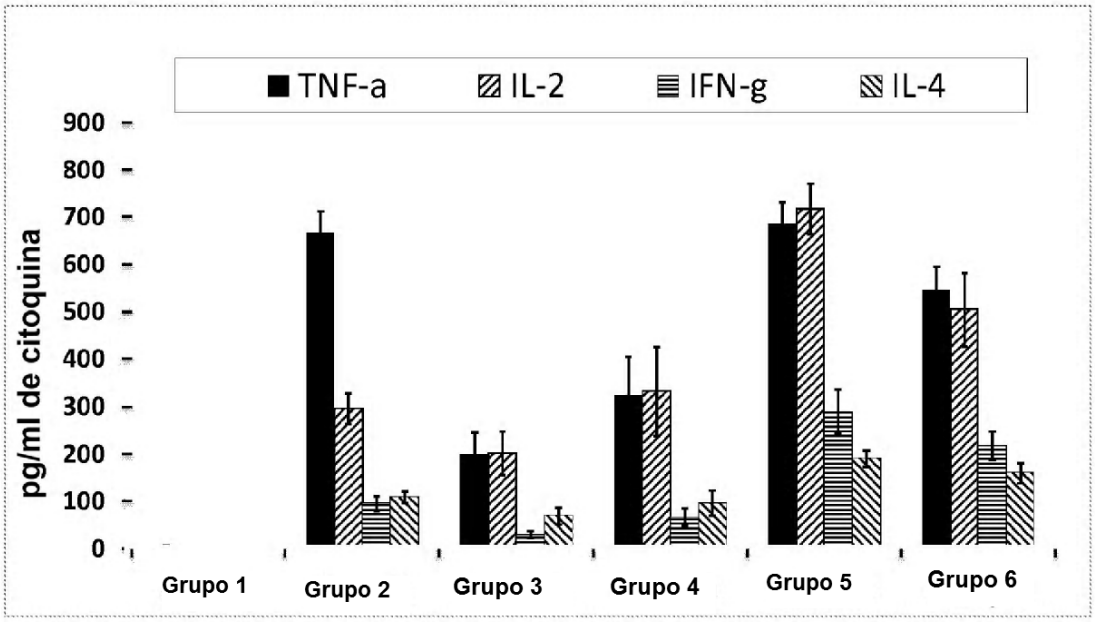
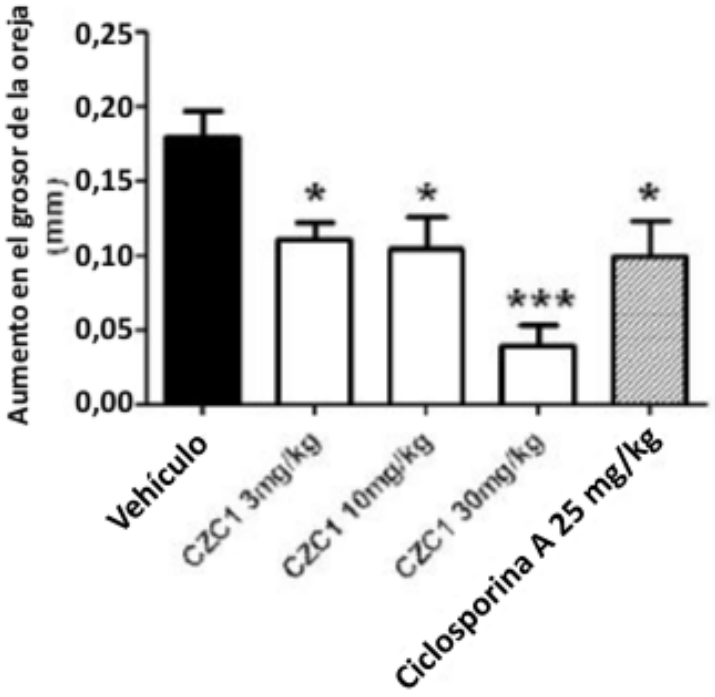

TNF-a
IL-2
IFN-g
IL-4
pg/ml de citoquina
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
Grupo 1
Grupo 2
Grupo 3
Grupo 4
Grupo 5
Grupo 6

Figura 2


Aumento en el grosor de la oreja (mm)
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05
0,00
*
*
***
*
Vehículo
CZC1 3mg/kg
CZC1 10mg/kg
CZC1 30mg/kg
Ciclosporina A 25 mg/kg