

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 116**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011 E 11706815 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2542536**

54 Título: **Derivados de urea sustituida con morfolino como inhibidores mTOR**

30 Prioridad:

23.11.2010 US 416386 P
04.03.2010 EP 10155483

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LYNCH, ROSEMARY;
CANSFIELD, ANDREW, DAVID;
NIBLOCK, HELEN, SARAH;
HARDY, DANIEL, PAUL y
TAYLOR, JESSICA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 535 116 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de urea sustituida con morfolino como inhibidores de mTOR

La presente invención se refiere a una clase novedosa de inhibidores de quinasa, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y metabolitos 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 que se han mencionado 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, inflamatoria, autoinmune, alérgicos, o enfermedades proliferativas, tales como el cáncer, y a los procedimientos para preparar dichos compuestos.

Las quinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y desempeñan 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 sobreexpresión 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. Por lo tanto, la 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 mLST8/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 (Sarbasov 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. 284(12):8023-32; Feldman y col., 2009. PLOS Biology 7(2):e38).

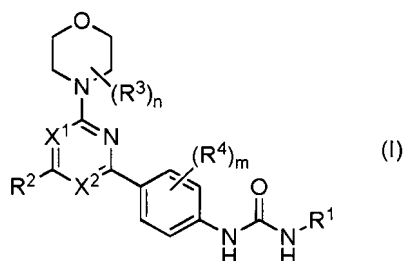
Se describen además enfermedades y trastornos asociados con mTOR, por ejemplo, en los documentos WO-A 2008/116129, WO-A 2008/115974, WO-A 2008/023159, WO-A 2009/007748, WO-A 2009/007749, WO-A 2009/007750, WO-A 2009/007751, WO-A 2011/011716.

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 2010/103094, WO-A 2010/120994 y WO-A 2010/120998.

Se espera que un inhibidor selectivo de mTOR que inhiba mTOR con mayor potencia que otras quinasas pueda tener propiedades terapéuticas ventajosas debidas a que la inhibición de otras quinasas puede provocar efectos secundarios indeseados (Richard y col., 2011. Current Opinion Drug Discovery and Development 13(4):428-440). Especialmente, la selectividad frente a miembros de la familia de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) (por ejemplo PI3K α , PI3K β , PI3K γ , y PI3K δ) y quinasas relacionadas con PI3K (por ejemplo DMA-PK, ATM y ATR) puede ser importante.

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

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



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

R¹ es H; T¹; o alquilo C₁₋₆; en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵, que son iguales o diferentes;

R⁵ es halógeno; CN; OR⁶; o N(R⁶R^{6a});

T¹ es fenilo; heterociclilo de 4 a 7 miembros; o cicloalquilo C₃₋₇, en el que T¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, que son iguales o diferentes;

R^{5a} es halógeno; CN; OR⁶; N(R⁶R^{6a}); o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R⁶, R^{6a} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R^2 es H; o T^2 ;

T^2 es fenilo o heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros, en el que T^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , que son iguales o diferentes;

5 R^7 es halógeno; CN; OR^8 ; $CO(O)R^8$; $C(O)N(R^8R^{8a})$; $S(O)_2N(R^8R^{8a})$; $S(O)N(R^8R^{8a})$; $S(O)_2R^8$; $S(O)R^8$; $N(R^8R^{8a})$; $N(R^8)C(O)R^{8a}$; $N(R^8)S(O)_2R^{8a}$; $N(R^8)S(O)R^{8a}$; $N(R^8)C(O)N(R^{8a}R^{8b})$; $N(R^8)C(O)OR^{8a}$; $OC(O)N(R^8R^{8a})$; o alquilo C_{1-6} ; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^9 , que son iguales o diferentes;

10 R^8 , R^{8a} , R^{8b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} ; y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^9 , que son iguales o diferentes y en los que el heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{9a} , que son iguales o diferentes;

R^9 es halógeno; CN; $C(O)OR^{10}$; OR^{10} ; $C(O)R^{10}$; $C(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2R^{10}$; $N(R^{10}R^{10a})$; $OC(O)R^{10}$; $N(R^{10})C(O)R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)R^{10a}$; $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$;

$N(R^{10})C(O)OR^{10a}$; $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$; o heterociclilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} , que son iguales o diferentes;

15 R^{9a} es halógeno; CN; $C(O)OR^{10}$; OR^{10} ; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^{10}$; $C(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2R^{10}$; $N(R^{10}R^{10a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{10}$; $N(R^{10})C(O)R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)R^{10a}$; $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$; $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$; $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$; o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11a} , que son iguales o diferentes;

20 R^{10} , R^{10a} , R^{10b} se seleccionan 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;

R^{11} , R^{11a} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno; 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;

Cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-6} , en el que R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

25 Cada R^4 es independientemente halógeno;

m es 0, 1 o 2

n es 0, 1 o 2

Uno de X^1 , X^2 es $C(R^{12})$ y el otro es N;

30 R^{12} es H; halógeno; CN; 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.

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.

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

35 "Alquilo" significa una cadena de carbono de cadena lineal o ramificada. Cada hidrógeno de un carbono del alquilo puede estar reemplazado por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento.

40 "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 de alquilo C_{1-4} puede estar reemplazado por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento.

"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.

45 "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.

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

50 "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 y 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. La expresión "heterociclilo de 5 a 6 miembros" o "heterociclo de 5 a 6 miembros" se define en consecuencia.

"Heterobicyclilo de 8 a 11 miembros" o "heterobicyclo 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 y 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 heterobicyclo 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, benzazepina, purina o pteridina. El término heterobicyclo de 8 a 11 miembros también incluye estructuras espiro de dos anillos como 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano o heterociclos enlazados por puentes como 8-aza-bicyclo[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 el 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 de definiciones de sustituyentes preferidos 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, R¹ es H; o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵, que son iguales o diferentes; o cicloalquilo C₃₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, que son iguales o diferentes. Más preferentemente, R¹ es H; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido; o CH₂-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. También de forma más preferente, R¹ es H; alquilo C₁₋₆ sin sustituir; o cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido. También de forma más preferente, R¹ es H; alquilo C₁₋₆ sin sustituir; ciclopropilo; o CH₂-ciclopropilo. También de forma más preferente, R¹ es H; alquilo C₁₋₆ sin sustituir; o ciclopropilo. También de forma más preferente, R¹ es H; ciclopropilo; metilo; etilo; n-propilo; fluoroetilo; o hidroxietilo. Preferentemente, R¹ es piridina, en el que la piridina está opcionalmente sustituida con uno o más R^{5a}, que son iguales o diferentes.

En una realización preferida R¹ es H. En otra realización preferida, R¹ es alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir, especialmente metilo, etilo, propilo. En otra realización preferida, R¹ alquilo C₁₋₆ sustituido, especialmente hidroxietilo, fluoroetilo, difluoroetilo, aminoetilo, acetamidoetilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, aminocarbonilmetilo. En otra realización preferida, R¹ es alquilo C₃₋₇ sin sustituir, cicloalquilo, especialmente ciclopropilo. En otra realización preferida, R¹ es alquilo C₃₋₇ sustituido, cicloalquilo, especialmente hidroximetilciclobutilo, hidroximetilciclopentilo, metoxiciclobutilo. En otra realización preferida R¹ es piridilo, oxetanilo.

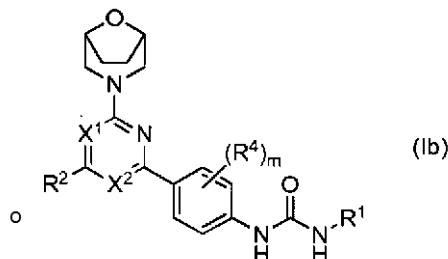
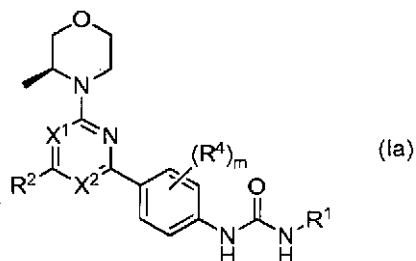
Preferentemente, R² es T². En una realización preferida T² está sin sustituir. En otra realización preferida T² está sustituido.

Preferentemente, T² (más preferentemente, fenilo; piridilo; o pirazolilo, incluso más preferentemente, fenilo) está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 R⁷, que son iguales o diferentes.

Preferentemente, R⁷ es halógeno; CN; S(O)R⁸; S(O)₂R⁸; N(R⁸)SO₂R^{8a}; SO₂N(R⁸R^{8a}); N(R⁸)C(O)R^{8a}; C(O)N(R⁸R^{8a}); CO(O)R⁸; o CH₂R⁹. Más preferentemente, R⁷ es F; CN; S(O)₂CH₃; NHSO₂CH₃; NHC(O)CH₃; SO₂NHCH₃; SO₂N(CH₃)₂; C(O)NH₂; CO(O)H; S(O)₂CH₂CH₃. S(O)₂pirrolidina o CH₂OH. Preferentemente, R⁷ es halógeno; CN; S(O)₂R⁸; N(R⁸)SO₂R^{8a}; SO₂N(R⁸R^{8a}); N(R⁸)C(O)R^{8a}; C(O)N(R⁸R^{8a}); CO(O)R⁸; o CH₂R⁹. Más preferentemente, R⁷ es F; CN; S(O)₂CH₃; NHSO₂CH₃; NHC(O)CH₃; SO₂NHCH₃; SO₂N(CH₃)₂; C(O)NH₂; CO(O)H; o CH₂OH. Más preferentemente, R⁷ es S(O)₂R⁹.

Preferentemente, R^2 es H.

Preferentemente, R^3 es metilo. Más preferentemente, R^3 es orto con respecto al anillo de nitrógeno del anillo morfolino. Preferentemente, n es 0; n es 1 y R^3 es metilo; o n es 2 y los dos R^3 están unidos junto con el anillo morfolina para formar un anillo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo. Incluso más preferentemente, R^3 se selecciona para dar la fórmula (la) o (lb)



Más preferentemente, R^3 se selecciona para dar la fórmula (la).

Preferentemente, R^4 es F.

Preferentemente, m, n se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en 0; y 1. Preferentemente, m es 0; o 1. Preferentemente, n es 0; o 1, más preferentemente 1. También preferentemente n, R^3 en la fórmula (l) se seleccionan para dar la fórmula (lb).

Preferentemente, R^5 es halógeno; CN; OR⁶; o N(R⁶R^{6a}).

Preferentemente, X^1 es N. En otra realización preferida X^2 es N.

Preferentemente, R^{12} es H.

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

Se seleccionan compuestos preferidos adicionales de la presente invención entre el grupo que consiste en

- 1-ciclopropil-3-(4-(2-morfolino-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-(3-metilmorfolino)-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(6-(2-cianofenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea;
- (S)-N-(2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- (S)-N-(2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)acetamida;
- ácido (S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)benzoico;
- (S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)benzamida;
- (S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
- (S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(2-(hidroximetil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(3-metilmorfolino)-2-fenilpirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- 2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)-N-metilbencenosulfonamida;
- 1-etil-3-(4-(6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-metil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
- 1-etil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
- 1-metil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;

1-propil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
 1-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)-3-propilurea;
 1-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 5 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-etil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;

También se desvelan los siguientes ejemplos de referencia.

- 10 (S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 (S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 15 (S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-(2-(S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil) urea;
 20 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2-difluoroetil)urea;
 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
 (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 25 (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-(4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea;
 1-(4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
 (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 30 1-(4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
 (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea;
 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea;
 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 35 (S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(3-hidroxipropil)urea;
 (S)-1-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
 (S)-1-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
 40 (S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(1-hidroxi-2- metil-propan-2-il)urea;
 (S)-2-(3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)ureido)acetamida;
 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxipropil)urea;
 (S)-1-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((R)-1-hidroxipropan-2-il)urea;
 45 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((S)-1-hidroxipropan-2-il)urea;
 (S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(1-(hidroximetil)ciclobutil)urea;
 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
 50 (S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(3-metoxyciclobutil)urea;
 (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-(4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-4-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((R)-2-hidroxipropil)urea;
 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((S)-2-hidroxipropil)urea;
 55 (S)-1-(2-aminoetil)-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 (S)-N-(2-(3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)ureido)etil)acetamida;
 (S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-(2-(etilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea; y
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidin-4-il)fenil)urea.

- 60 Cuando puede suceder 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, confórmers y similares.

Especialmente, compuestos de fórmula (I), en la que el anillo morfolino está sustituido con un R³ 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.

5 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.

10 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).

15 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 lo 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 de 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 pivalico, 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 adipico, 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.

40 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.

45 Si se desea, se pueden ensayar los efectos de los compuestos reivindicados sobre la actividad de mTOR, por ejemplo usando mTOR etiquetado con un epítipo 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 epítipo (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.

55 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, los compuestos ensayados se unen a mTOR de manera más selectiva que las quinasas PI3Kdelta o ADN-PK (véase la tabla 2 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, inflamatoria, autoinmune, o

alérgicos, o enfermedades proliferativas, rechazo al trasplante, enfermedad de hospedador frente a injerto, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas o enfermedades neurodegenerativas.

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 sus 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 el tratamiento 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-TNF α tales como etanercept, 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, hidroxicloroquina, auranofina, aurotioglucosa, tionalato 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, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, 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 5 α -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 -metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin- 1 -il)etoxi] -5 -tetrahidropiran- 4-iloxi-quinazolina (AZD0530) y N-(2-cloro-6-metil- fenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin- 4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825), e inhibidores de la metaloproteína 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), N-(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™) e inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-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 SUI 1248 (sunitinib; documento WO 01/60814, y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ 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 energía 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, tópica, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inalación 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, elixires 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 la 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 elixir 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, tópica, 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 dilucidar 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 lo 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.

También se desvela un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de 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 inmunológicas, inflamatoria, autoinmune, o alérgicas 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 procedimiento de tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades inmunológicas, inflamatoria, autoinmune, o alérgicas o un rechazo al trasplante o una enfermedad de hospedador frente a injerto.

De acuerdo con la presente invención, una enfermedad autoinmune 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 autoinmune se selecciona 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 duresderas (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 procedimiento de tratamiento o prevención de 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 p110 α (p110alfa) de la fosfoinositida-3 quinasa catalítica, respondan al tratamiento con inhibidores de mTOR (García-Echeverría 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.
- Además, cánceres que guardan la activación de mutaciones de mTOR, por ejemplo cambios de un sólo aminoácido que confieren activación constitutiva de mTOR, tales como S2215Y o R2505P, pueden tratarse con inhibidores de

mTOR (Sato y col., 2010, *Oncogene* 29(18): 2746-2752).

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 hamartoma. 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 una 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 la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de 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 cardíaca (agrandamiento del corazón), que es un factor de riesgo principal para la insuficiencia cardíaca. Al nivel celular, la hipertrofia cardíaca 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 cardíaca, 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 cardíaca en numerosos modelos de ratones transgénicos. Además, la hipertrofia cardíaca inducida por estrés es dependiente de mTOR en ratones. Estos resultados indican que mTOR es crucial para el sobrecrecimiento cardíaco en exceso anómalo, y que los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertrofia cardíaca 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 demostrado 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 la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de 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, incorporado en el presente documento como referencia.

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.

En una realización preferida adicional, la enfermedad o el trastorno es una infección vírica.

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 procedimiento de tratamiento o prevención de una infección vírica.

Todos los virus requieren ribosomas celulares para traducir sus ARNm. Por ejemplo, se ha mostrado que el citomegalovirus humano (HCMV) activa la ruta de señalización de mTORC1. El tratamiento de células infectadas con Torin1, un inhibidor de mTOR que señala el sitio catalítico de quinasa de mTOR, bloquea la producción de progenie del virus. Además, se demostró que Torin1 inhibe la replicación miembros representativos de las familias de alfa-, beta- y gamma-herpesvirus, demostrando el potencial de inhibidores de quinasa de mTOR como agentes antivirales de amplio espectro (Moorman y Shenk, 2010. *J. Virol.* 84(10): 5260-9). En el documento WO-A 2011/011716, incorporado en el presente documento por referencia, se describen infecciones víricas adicionales que pueden tratarse o prevenirse mediante inhibidores de mTOR.

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.

5 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 de tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades inmunológicos, inflamatoria, autoinmune, o alérgicas 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.

10 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.

15 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 infección vírica.

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

20 También se desvela un procedimiento para el tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesita, de una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en enfermedades y trastornos asociados con mTOR, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se desvela un procedimiento para el tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesita, de una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en una trastorno o enfermedad inmunológica, inflamatoria, autoinmune, o alérgica o un rechazo al trasplante o una enfermedad de hospedador frente a injerto, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se desvela un procedimiento para el tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesite, de una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se desvela un procedimiento para el tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesita, de una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 También se desvela un procedimiento para el tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesite, de una enfermedad asociada a autofagia, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se desvela un procedimiento para el tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesite, de una infección vírica, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

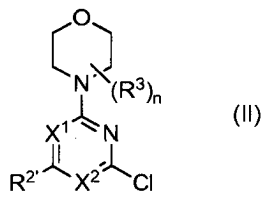
En el contexto de estos procedimientos de la invención, las enfermedades y los trastornos asociados con mTOR son como se ha definido anteriormente.

50 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.

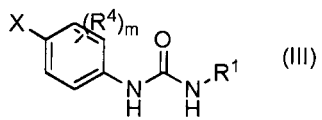
Todas las realizaciones descritas anteriormente con respecto a la composición farmacéutica de la invención también se aplican al primer o segundo uso médico o procedimiento anterior de la invención.

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 fórmula (II)



5 en la que R^3 , n , X^1 , X^2 tienen el significado que se ha indicado anteriormente y R^2 es H cuando R^2 es H, o R^2 es Cl cuando R^2 es T^2 , con un compuesto de fórmula (III)



en la que R^1 , R^4 , m tienen el significado que se ha indicado anteriormente y X es un éster o ácido borónico en una reacción de Suzuki para producir un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es H; o cuando R^2 es T^2

10 (a') hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en dos reacciones de Suzuki con un compuesto de fórmula R^2 -X, en la que X es un ácido borónico o éster borónico, y posteriormente con un compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (I), en el que R^2 es T^2 .

Ejemplos

Abreviaturas:

uma	Unidades de masa atómica
Boc	Carboxilato de terc-butilo
a	Ancho
salmuera	Solución acuosa saturada de cloruro sódico
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	Etilo
Et_3N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol

(Continuación)

g	Gramos
h	Hora(s)
H ₂ O	Agua
HCl	Cloruro de hidrógeno
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
Pr	Isopropilo
CLEM	Cromatografía líquida con espectrometría de masas
m	Multiplete
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mmol	Milimoles
mp-TsOH	Ácido p-toluenosulfónico soportado por resina de poliestireno
Na ₂ CO ₃	Carbonato sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato sódico
NH ₃	Amoniaco
RMN	Resonancia magnética nuclear
°C	Grados Celsius
Pd(PPh ₃) ₂ (Cl) ₂	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
prep.	Preparativa
PTFE	Poli(tetrafluoroeteno)
c	Cuadruplete
qn	Quintuplete
Tr	Tiempo de retención
TA	Temperatura ambiente
s	Singlete
sat	Saturado
spec	Espectrometría
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético

(Continuación)

THF	Tetrahidrofurano
uM	Micromolar

Procedimientos analíticos

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

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

5 B = Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %

C = Agua con amoníaco al 0,1 %

D = Acetonitrilo con amoníaco al 0,1 %

Temperatura: 40 °C

Longitud de onda: 254 nm y 210 nm

10 Se recogieron datos de espectros 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

15

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

20

Caudal: 1,2 ml/min

Procedimiento C

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

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
5,00	95,0	5,0

25

Caudal: 1,2 ml/min

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

Temperatura: 40 °C

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

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

Procedimiento D

- 5 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

10 RMN

Se obtuvieron espectros de RMN en una máquina Bruker DPX400

Microondas

Se realizaron reacciones de microondas en un Biotage Initiator Microwave Synthesizer

Condiciones de CLEM preparativa

- 15 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 amoníaco al 0,1 %
 D = (95 %: 5 %, de acetonitrilo:agua) con amoníaco 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.

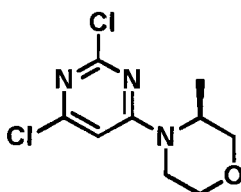
Purificación por cromatografía ultrarrápida

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

Experimentación

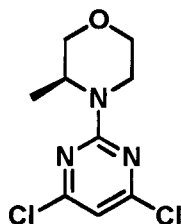
Intermedio 1A

(S)-4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



Intermedio 1B

(S)-4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina



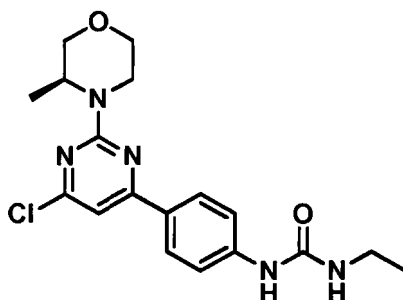
A una solución de tricloropirimidina (5,04 g, 27,3 mol) en DCM (50 ml) enfriada a 0 °C se le añadió DIPEA (4,79 ml, 27,3 mol), seguido de gota a gota de 3-(S)-metilmorfolina (3,11 g, 30,5 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h, momento en el que se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-10 % en éter de petróleo (40-60)) para producir los dos isómeros.

Intermedio **1A** en forma de un sólido de color blanco 4,66 g, 69 %. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 248, Tr = 2,48 min.

Intermedio **1B** en forma de cristales de color blanco 1,5 g, 22 %. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 248, Tr = 3,00 min.

Intermedio 2

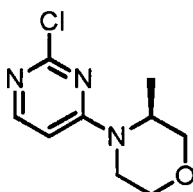
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea



Se irradiaron (S)-4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (Intermedio **1B**) (992 mg, 4,0 mmol), pinacol éster del ácido 4-(3-etilureido)fenil borónico (1,05 g, 3,6 mmol), carbonato de cesio (3,9 g, 12,0 mmol) y complejo bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropalladio (N)-DCM (163 mg, 0,2 mmol) en dioxano/agua (1:3, 2,4 ml) en un microondas Biotage durante 40 min a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua (150 ml) y el pH se ajustó de 10 a 7 con HCl (solución ac. 2 M). Se añadió (150 ml) y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con salmuera (70 ml) y después se concentró al vacío para dejar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-5 % en DCM durante 30 min) para producir un sólido de color naranja, 630 mg, 42 %. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 376, Tr = 2,88 min.

Intermedio 3

(S)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina

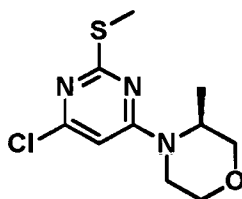


A una solución de 2,4-dicloropirimidina (5,00 g, 0,034 mol) y DIPEA (8,00 ml, 0,046 mol) en 2-propanol (60 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota (S)-3-metilmorfolina (3,73 g, 0,037 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h más. El disolvente se retiró al vacío y después el residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color amarillo (6,54 g, 91 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,10 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,42 (td, 1H), 3,15 (td, 1H), 1,18 (dd, 3H); CLEM (procedimiento C), (M+H⁺) 214, Tr = 2,08 min.

Intermedio 4

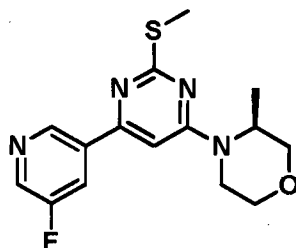
(S)-4-(6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



- 5 A una solución de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (585 mg, 3,0 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DIPEA (1,5 ml, 9,0 mmol), seguido de gota a gota de 3-(S)-metilmorfolina (909 mg, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche, momento en el que se lavó con agua (10 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite incoloro (850 mg) usado sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 260, Tr = 2,58 min.

Intermedio 5

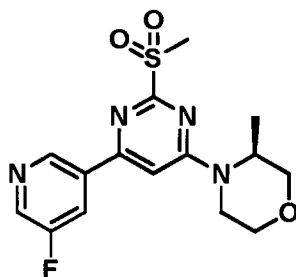
10 (S)-4-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



- 15 Una mezcla de (S)-4-(6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 4) (850 mg, 3,0 mmol en bruto), pinacol éster del ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (703 mg, 3,15 mmol), complejo bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaladio(N):DCM (125 mg, 0,15 mmol) y carbonato sódico (954 mg, 9,0 mmol) en DME/H₂O/EtOH (7:3:2, 12 ml) se calentó en el microondas a 100 °C durante 60 min. Después, la mezcla se diluyó con DCM (80 ml), se lavó con agua (150 ml), la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color pardo oscuro (1,0 g) usado sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 321, Tr = 2,65 min.

Intermedio 6

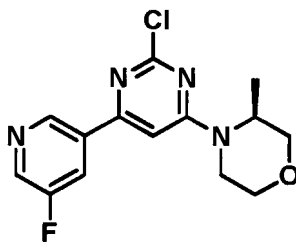
20 (S)-4-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



- 25 A una solución de (S)-4-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 5) (1,0 g, 3,0 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió en porciones ácido meta-cloroperbenzoico (1,62 g, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que se inactivó con DMSO (0,2 ml) y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (40 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color naranja (2,22 g) usado sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 353, Tr = 2,09 min.

Intermedio 7

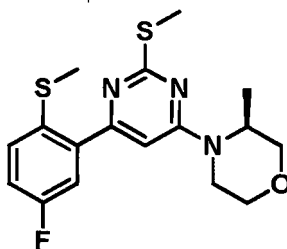
(S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



Se calentó (S)-4-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 6) (132 mg, 0,19 mmol) en oxicloruro de fósforo (8 ml) durante una noche a 95 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió en porciones a agua enfriada con hielo (100 ml) y se dejó en agitación durante 1 hora. Cuidadosamente, se añadieron microgránulos de NaOH para basificar la mezcla. La fase acuosa resultante se extrajo con DCM (100 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío para producir una goma de color pardo (110 mg) usada sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 309, Tr = 2,52 min.

Intermedio 8

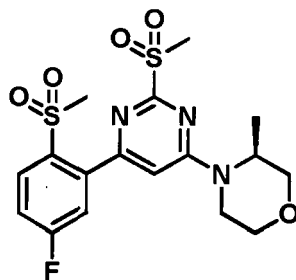
(S)-4-(6-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando ácido 2-fluoro-2-(metiltio)fenil borónico. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 366, Tr = 2,80 min.

Intermedio 9

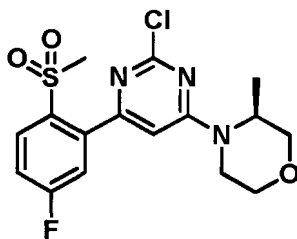
(S)-4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 6 usando (S)-4-(6-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 8). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 430, Tr = 2,17 min

Intermedio 10

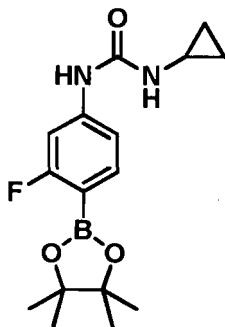
(S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



- 5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 7 usando (S)-4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 9), seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo al 0-80 %/EtOAc) para producir una goma de color verde (320 mg, 20 %). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 386, Tr = 2,55 min.

Intermedio 11

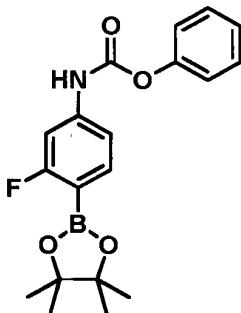
- 10 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea



- 15 A una solución en agitación de pinacol éster del ácido 4-amino-2-fluorofenil borónico (1,185 g, 5,0 mmol) en DCM (17 ml) se le añadió isocianato de ciclopropano (830 mg, 10,0 mmol) y se agitó durante una noche a 37 °C. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color blanco (1,56 g) usado sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 321, Tr = 2,50 min.

Intermedio 12

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

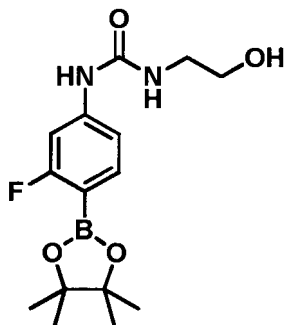


- 20 A una solución en agitación de pinacol éster del ácido 4-amino-2-fluorofenil borónico (3,0 g, 12,7 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidrogenocarbonato sódico (1,6 g, 19,0 mmol) seguido de cloroformiato de fenilo (1,9 ml, 15,2 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, la fase orgánica se recuperó, se secó sobre Mg₂SO₄ y se filtró antes de concentrarse al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (4,95 g, cuantitativo). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 357, Tr = 3,08 min.

25

Intermedio 13

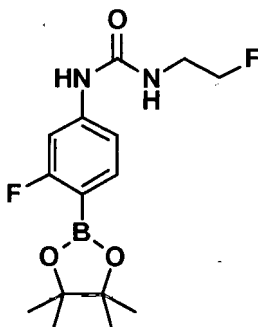
1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)urea



- 5 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 12) (1,0 g, 2,8 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió trietilamina (1,3 ml, 9,0 mmol) seguido de etanolamina (0,84 ml, 14,0 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (1,84 g, cuantitativo). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 325, Tr = 2,21 min.

Intermedio 14

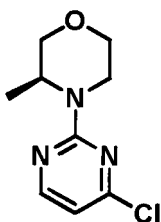
- 10 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetyl)urea



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 13 usando 2-fluoroetilamina para proporcionar un sólido de color blanco (5,73 g, cuantitativo). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 327, Tr = 2,49 min.

Intermedio 15

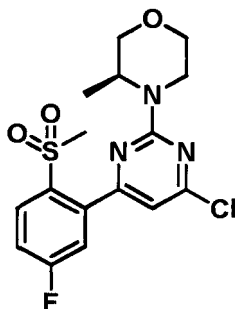
- 15 (S)-4-(4-cloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 3 aislando el producto menor para proporcionar una goma de color amarillo claro (240 mg, 4 %). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 214, Tr = 2,39 min.

Intermedio 16

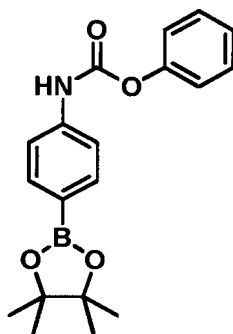
(S)-4-(4-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-2-il)-3-metilmorfolina



5 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 2 usando (S)-4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 1B) para proporcionar un sólido de color amarillo (510 mg, 33 %). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 386, Tr = 2,78 min.

Intermedio 17

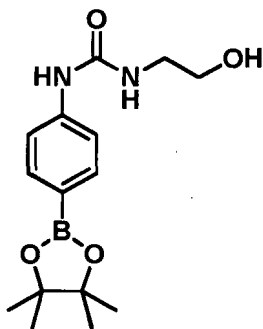
(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de fenilo



10 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 12 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para proporcionar un sólido de color blanco (4,71 g) usado sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 307, Tr = 2,17 min.

Intermedio 18

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

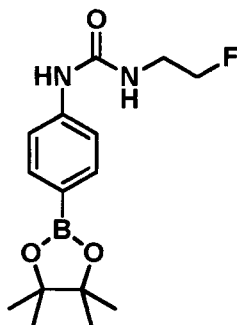


15 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 13 usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de fenilo (intermedio 17) y etanolamina para proporcionar una goma de color amarillo (7,6 g) usada sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 307, Tr = 2,17 min.

20

Intermedio 19

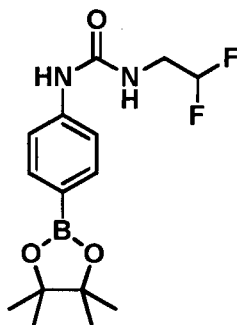
1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea



5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 13 usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de fenilo (intermedio 17) y 2-fluoroetilamina para proporcionar una cera de color rosa (3,8 g) usada sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 309, Tr = 2,44 min.

Intermedio 20

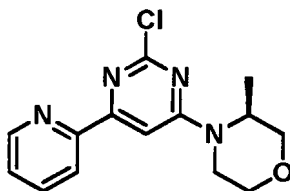
1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea



10 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 13 usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de fenilo (intermedio 17) y 2,2-difluoroetilamina para proporcionar un aceite de color rosa (505 mg, 48 %). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 327, Tr = 2,55 min.

Intermedio 21

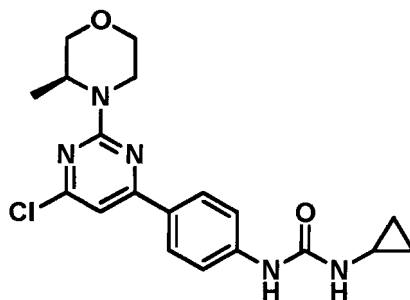
(S)-4-(2-cloro-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina



20 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 3 usando 2,4-dicloro-6-piridin-2-ilpirimidina y 3S-metilmorfolina para proporcionar un sólido de color rosa (380 mg, 74 %). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 291, Tr = 2,49 min.

Intermedio 22

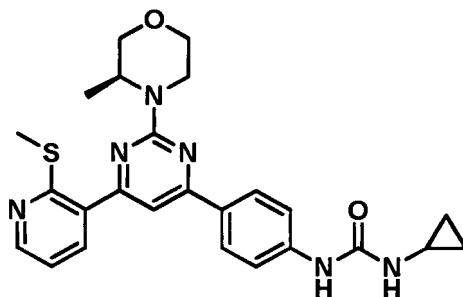
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-ciclopropilurea



5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 1B) y éster pinacol del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico para proporcionar un sólido de color naranja (400 mg, 31 %). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 388, Tr = 2,75 min.

Intermedio 23

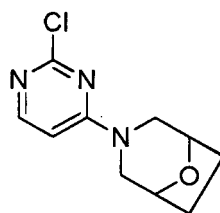
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metiltio)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea



10 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-ciclopropilurea (intermedio 22) y éster pinacol del ácido 2-(metilsulfanil)piridin-3-borónico para proporcionar un sólido de color amarillo (160 mg, 65 %). CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 477, Tr = 2,87 min.

Intermedio 24

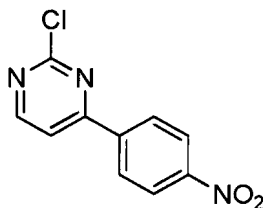
3-(2-cloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



20 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 3 usando clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano. Purificado usando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70-100 % en éter de petróleo 40-60 durante 20 min) para producir un polvo de color blanco. (710 mg, 67 %) CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 225, Tr = 1,83 min.

Intermedio 25

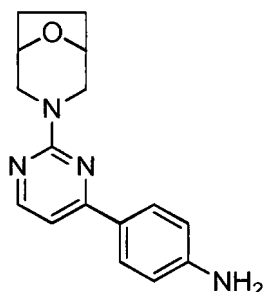
2-cloro-4-(4-nitrofenil)pirimidina



5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano y 2,4-dicloropirimidina. La mezcla se purificó usando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en éter de petróleo 40-60) para proporcionar el compuesto del título (1,45 g, 53 %)
CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 236, Tr = 2,50 min.

Intermedio 26

4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)anilina

*Etapa (i)*

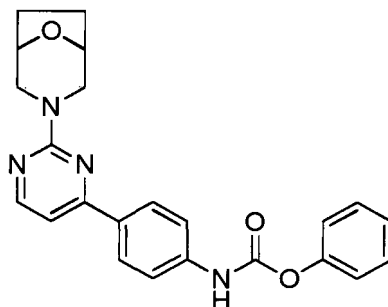
15 Se combinaron 2-cloro-4-(4-nitrofenil)pirimidina (intermedio 25), clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (149 mg, 3,56 mmol) y trietilamina (618 µl, 4,46 mmol) en DMF (5 ml) y se agitaron en 50 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó usando EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. (817 mg, 88 %)
CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 301,1, Tr = 2,78 min.

Etapa (ii)

20 La mezcla en bruto anterior se disolvió en EtOH (20 ml) y se añadió Pd/C (10 %) (82 mg) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de Celite545 y se lavó con metanol. La mezcla se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. (699 mg, 95 %)
CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 283, Tr = 1,66 min.

Intermedio 27

(4-(2-(8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de fenilo

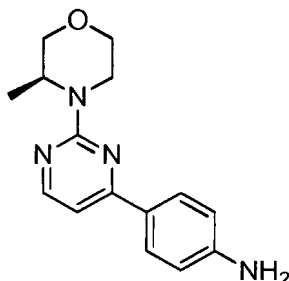


25 Se agitó 4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)anilina (Intermedio 26) (471 mg, 1,51 mmol) con hidrogenocarbonato sódico (190 mg, 2,26 mmol) y cloroformato de fenilo (285 µl, 2,26 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y los

extractos orgánicos se concentraron al vacío. El sólido de color amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %:éter de petróleo 40-60) para proporcionar al compuesto del título. (60 mg, 10 %) CLEM (procedimiento B), ($M+H^+$) 403,2, Tr = 2,70 min.

Intermedio 28

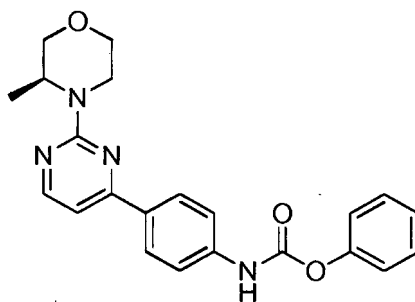
- 5 (S)-4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)anilina



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 26 usando (S)-3-metilmorfolina. (699 mg, 95 %). CLEM (procedimiento B), ($M+H^+$) 271, Tr = 1,67 min.

Intermedio 29

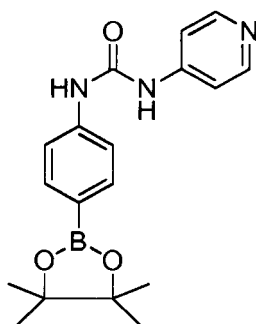
- 10 (4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 27 usando (S)-4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)anilina (intermedio 28). Produciendo sin cromatografía (450 mg) usados sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B), ($M+H^+$) 391, Tr = 2,77 min.

- 15 **Intermedio 30**

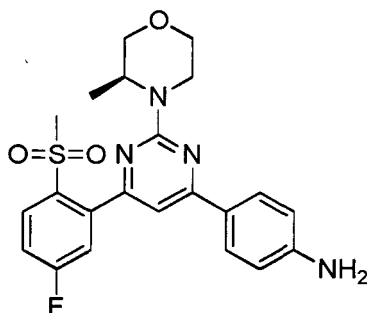
1-(piridin-4-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea



- 20 Se disolvió 2-(4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 g, 4,1 mmol) en THF seco y se agitó con piridin-4-amina (460 mg, 4,9 mmol) y trietilamina (1,13 ml, 8,2 mmol) a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en éter de petróleo 40-60, seguido de MeOH al 0-10 % en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. (875 mg, 63 %) uPLC (procedimiento D), ($M+H^+$) 340, Tr = 0,89 min

Intermedio 31

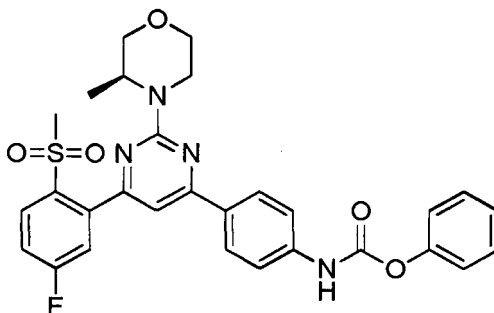
(S)-4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)anilina



- 5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(4-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 16) (451 mg, 1,17 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (256 mg, 1,17 mmol). La mezcla se purificó usando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30-100 % en éter de petróleo 40-60) para proporcionar el compuesto del título (298 mg, 58 %) CLEM (procedimiento B), ($M+H^+$) 443, Tr = 2,59 min.

Intermedio 32

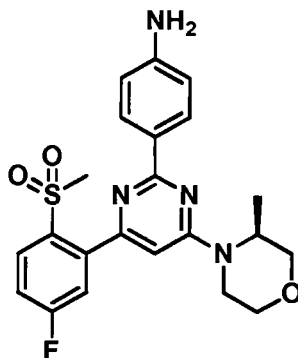
- 10 (4-(6-(5-Fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo



- 15 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 27 usando (S)-4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)anilina (intermedio 31) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (1,24 g, 90 %) CLEM (procedimiento B), ($M+H^+$) 563,2, Tr = 3,11 min

Intermedio 33

(S)-4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)anilina

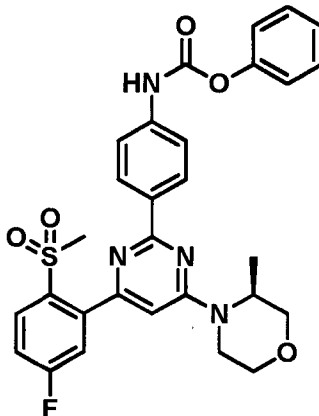


- 20 Se disolvieron (S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 10) (350 mg, 0,91 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (239 mg, 1,09 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2 \cdot DCM$ (37 mg, 0,05 mmol) y Na_2CO_3 (145 mg, 1,36 mmol) en una mezcla de DME:H₂O (4:1) y se agitaron a temperatura ambiente durante 120 °C en radiación de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM. La fase orgánica se recuperó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (128 mg, 0,29 mmol, rendimiento del 32 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,16-8,10 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,54-7,49 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,58-4,47 (s a, 1H), 4,30-4,21 (s a, 1H), 4,12-4,04 (c, 1H), 4,02-3,93 (dd, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,68-3,60 (dd, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,23-3,18 (dd, 1H), 3,17 (d, 2H), 1,24 (d, 3H).
CLEM (procedimiento A) ($\text{M}+\text{H}^+$) 443; Tr = 7,08 min

5 Intermedio 34

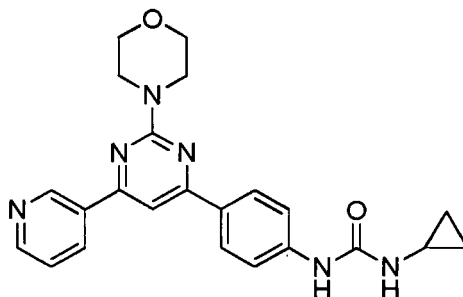
(4-(4-(5-Fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo



Procedimiento como para el intermedio 27 usando (S)-4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)anilina (intermedio 33) como material de partida. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se recuperó, se seco con una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título (121 mg, 0,22 mmol, rendimiento cuantitativo).
CLEM (procedimiento B) ($\text{M}+\text{H}^+$) 563; Tr = 2,97 min.

Ejemplo 1

1-ciclopropil-3-(4-(2-morfolino-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea

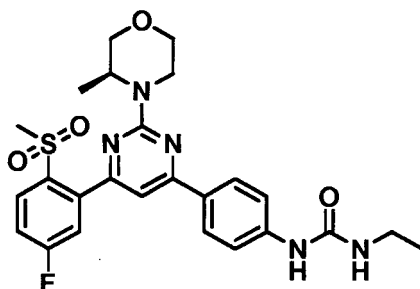


Se combinaron 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (100 mg 0,43 mmol), ácido piridin-3-borónico (49 mg, 0,4 mmol), Cs_2CO_3 (280 mg, 0,86 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,025 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 120 °C durante 20 min. Sin purificación, se añadieron pinacol éster del ácido (4-(3-ciclopropilureido)fenil)borónico (130 mg, 0,43 mmol), Cs_2CO_3 (280 mg, 0,86 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,025 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 120 °C durante 20 min más. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío. El sólido residual se trituró para dar el producto en bruto que se purificó por CL/EM (pH bajo) para producir (9 mg, 5 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 9,45 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 3H), 6,51 (s a, 1H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,76-3,71 (m, 4H), 2,58-2,52 (m, 1H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H); CLEM (procedimiento B), ($\text{M}+\text{H}^+$) 417, Tr = 2,24 min.

Ejemplo 2

(S)-1-etil-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea

**Etapas (i)**

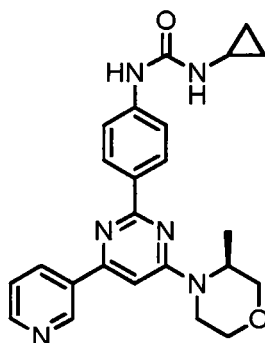
- 5 Se calentaron hidrogenocarbonato sódico (1,59 g, 18,87 mmol) y sulfito sódico (1,59 g, 12,58 mmol) en agua (10 ml) a 70 °C durante 5 min. Una mezcla de cloruro de 2-bromo-4-fluoro-bencenosulfonilo (1,72 g, 6,29 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió a la solución de base y se agitó a 70 °C durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío, se añadieron DMF (15 ml) y yoduro de metilo (0,43 ml, 6,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió EtOAc (10 ml), se lavó con agua (90 ml) y se concentró al vacío para dejar un aceite incoloro. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-10 % en éter de petróleo (40:60), seguido de MeOH al 100 %) para proporcionar 2-bromo-4-fluoro-1-(metilsulfonil)benceno en forma de un aceite de color naranja (1,3 g, 81 %).

CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 253/255, Tr = 2,12 min.**Etapas (ii)**

- 15 Se irradiaron 2-bromo-4-fluoro-1-(metilsulfonil)benceno (117 mg, 0,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (123 mg, 0,48 mmol), acetato potásico (135 mg, 1,38 mmol) y complejo bis(difenilfosfina)-ferrocenodichloropaldio (II)-DCM (19 mg, 0,02 mmol) en dioxano (1,5 ml) en un microondas Biotage durante 60 min a 120 °C. Se añadieron (S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea (Intermedio 2) (173 mg, 0,46 mmol), una solución de carbonato sódico (solución acuosa 2 M, 0,92 ml, 1,84 mmol) y EtOH (0,3 ml) y la mezcla de reacción se irradió adicionalmente en un microondas Biotage durante 60 min a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en EtOAc (70 ml), se lavó con agua (2 x 40 ml), seguido de salmuera (40 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío para dejar un aceite de color naranja. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 % en DCM durante 60 min) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (80 mg, 34 %).
- 25 RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,77 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,23 (t, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,22 (t, 1H), 3,16-3,08 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (t, 3H);

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 514, Tr = 10,28 min.**Ejemplo 3**

- 30 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)fenil)urea

**Etapas (i)**

Una mezcla de (S)-4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (Intermedio 1A) (150 mg, 0,6 mmol), ácido piridin-3-il borónico (67 mg, 0,55 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfeno)paldio (II) (19 mg, 0,03 mmol) y carbonato sódico

(solución ac. 2 M, 1,64 ml) en ME/H₂O/EtOH (7:3:1, 1 ml) se calentó en el microondas a 80 °C durante 20 min. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y los extractos orgánicos se concentraron al vacío.

Etapas (ii)

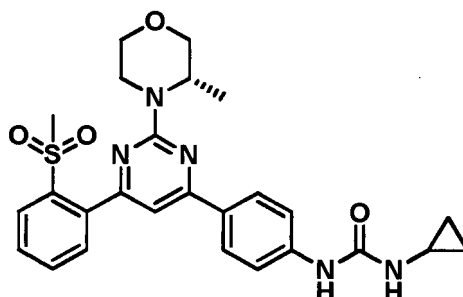
5 La mezcla en bruto anterior se disolvió en DME/H₂O/EtOH (7:3:1, 1 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfeno)paladio (II) (5 mg, 0,007 mmol), carbonato sódico (solución ac. 2 M, 0,42 ml) y pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico (47 mg, 0,154 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y los extractos orgánicos se lavaron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %:DCM) para proporcionar el compuesto del título (7,1 mg, 12 %).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,44 (d, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,53 (dt, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 0,63-0,68 (m, 2H), 0,41-0,43 (m, 2H);

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 431, Tr = 7,17 min.

Ejemplo 4

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)fenil)urea



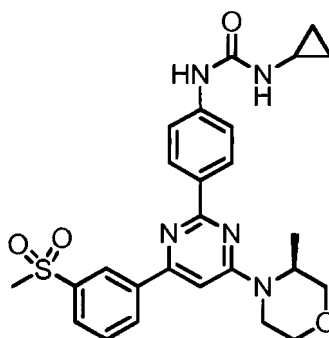
15 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando (S)-4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (Intermedio **1B**), y ácido (2-(metilsulfonyl)fenil)borónico.

20 RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,82 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,03 (c, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,51-3,15 (m, 5H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,50 (s, 3H);

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 508, Tr = 2,69 min.

Ejemplo 5

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-il)fenil)urea



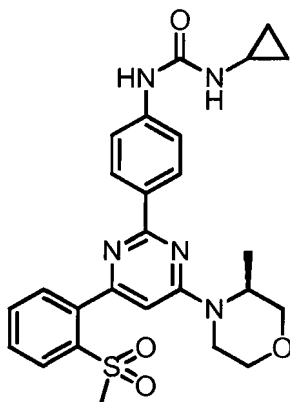
25 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (3-(metilsulfonyl)fenil)borónico.

30 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,76 (t, 1H), 8,64 (dt, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,07 (dt, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,53 (dt, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (dt, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 0,62-0,68 (m, 2H), 0,40-0,45 (m, 2H);

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 508, Tr = 7,83 min.

Ejemplo 6

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-il)fenil)urea

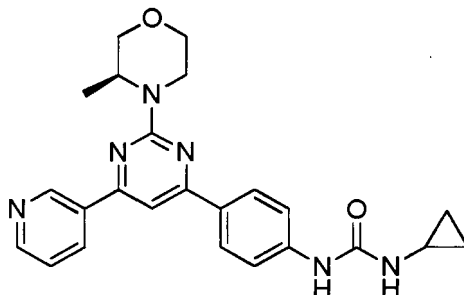


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (2-(metilsulfonyl)fenil)borónico.

- 5 RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,09 (dd, 1H), 7,85 (dt, 1H), 7,76 (dt, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,30 (s a, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,52-2,58 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,60-0,67 (m, 2H), 0,38-0,43 (m, 2H); CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 508, Tr = 8,79 min.

Ejemplo 7

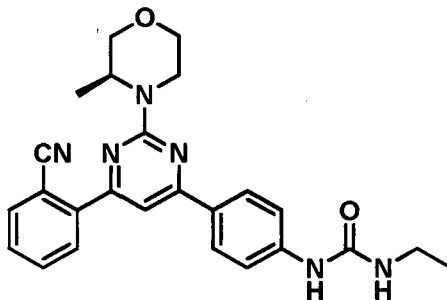
- 10 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenilo)

Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 1 usando (S)-4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (Intermedio **1B**) para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 32 %).

- 15 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 3H), 6,51 (s a, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,66 (dd a, 1H), 3,50 (t a, 1H), 3,26 (t a, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H); CLEM (procedimiento B), ($\text{M}+\text{H}^+$) 431, Tr = 2,37 min

Ejemplo 8

(S)-1-(4-(6-(2-cianofenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea



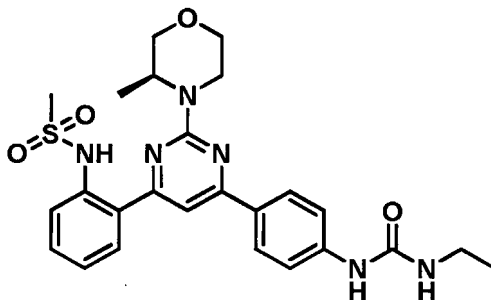
- 20 Se irradiaron (S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea (Intermedio 2) (90 mg, 0,24 mmol), ácido 2-cianobencenoborónico (43 mg, 0,29 mmol), carbonato de cesio (235 mg, 0,72 mmol) y complejo

bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaldio (II)-DCM (10 mg, 0,01 mmol) en dioxano/agua (1:3, 1 ml) en un microondas Biotage durante 40 min a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color verde (44 mg, 41 %).

5 RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,81 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,28 (t, 1H), 3,19-3,09 (m, 2H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (t, 3H);
CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 443, Tr = 10,91 min.

Ejemplo 9

(S)-N-(2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil) metanosulfonamida

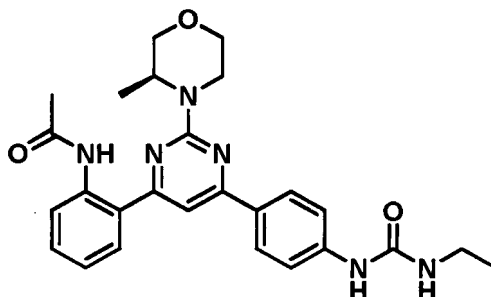


10 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido (2-metilsulfonilamino)bencenoborónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (67 mg, 55 %).

15 RMN ¹H (d₆-DMSO) 12,24 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,69-4,68 (m, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,16-3,06 (m, 5H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (t, 3H);
CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 511, Tr = 10,79 min.

Ejemplo 10

(S)-N-(2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)acetamida

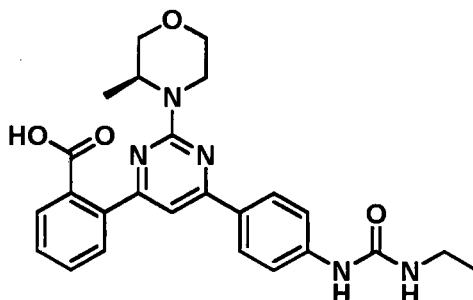


20 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido (2-acetamidofenil)borónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (56 mg, 49 %).

25 RMN ¹H (d₆-DMSO) 10,76 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,22-8,10 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,30 (t, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (t, 3H);
CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 475, Tr = 10,52 min.

Ejemplo 11

Ácido (S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)benzoico



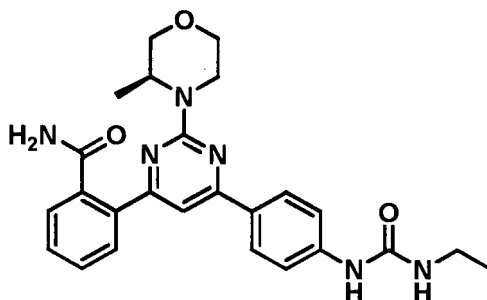
Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido 2-boronobenzoico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color verde (56 mg, 49 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) 12,76 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,67-7,51 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 6,23 (t, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,25-3,08 (m, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (t, 3H);

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 462, Tr = 9,38 min.

Ejemplo 12

(S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)benzamida



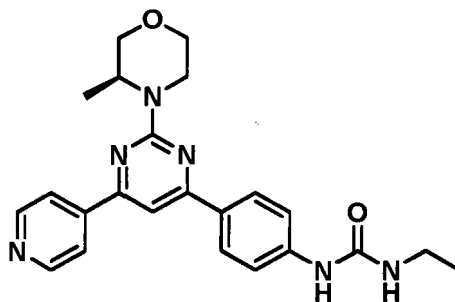
Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido (2-carbamoylphenil)borónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color blanquecino (29 mg, 26 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,77 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,56-7,46 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s a, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,22 (t, 1H), 3,15-3,02 (m, 2H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (t, 3H);

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 461, Tr = 8,54 min.

Ejemplo 13

(S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)fenil)urea



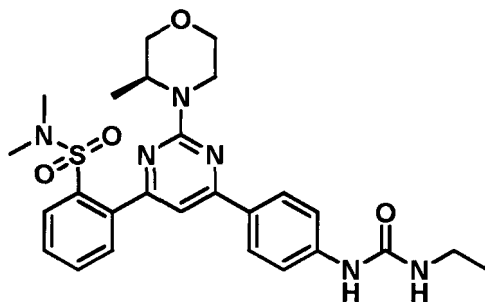
Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido piridin-4-borónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color verde (18 mg, 18 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,81 (s, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,22-8,20 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,24 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,29 (t, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (t, 3H);

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 419, Tr = 7,89 min.

5 Ejemplo 14

(S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida



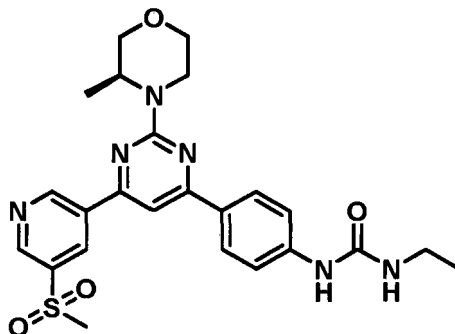
Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido 2-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilborónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color blanquecino (31 mg, 27 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,85 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,63 (s, 6H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (t, 3H);

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 525, Tr = 10,36 min.

15 Ejemplo 15

(S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea



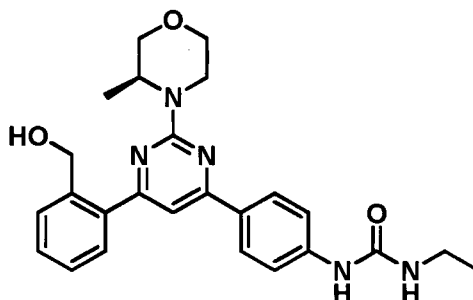
Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido 5-(metilsulfonyl)piridin-3-borónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color verde (20 mg, 19 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 9,74 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,24 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,29 (t, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 1,27 (d, 3H), 1,07 (t, 3H);

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 497, Tr = 9,58 min.

Ejemplo 16

(S)-1-etil-3-(4-(6-(2-(hidroximetil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea



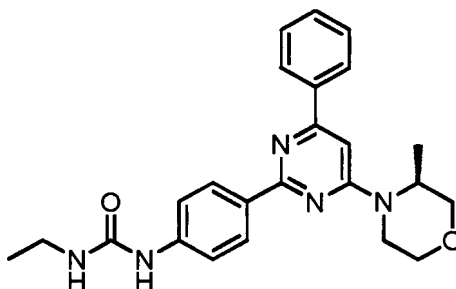
Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido 2-(hidroximetil)bencenoborónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color blanquecino (17 mg, 18 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,75 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,21 (t, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,76-4,66 (m, 3H), 4,41 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,24 (t, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (t, 3H);

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 448, Tr = 9,86 min.

Ejemplo 17

(S)-1-etil-3-(4-(6-(3-metilmorfolino)-2-fenilpirimidin-4-il)fenil)urea

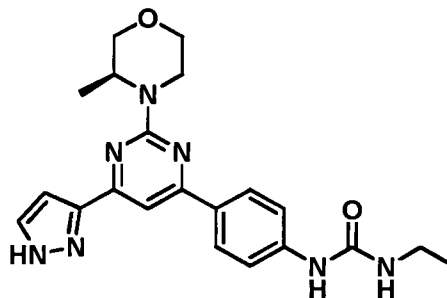


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido bencenoborónico y pinacol éster del ácido 4-(3-etilureido)fenil borónico.

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,27-8,30 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 4,7 (s a, 1H), 4,34 (s a, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,51 (td, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,07 (t, 3H); CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 418, Tr = 7,82 min.

Ejemplo 18

(S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea

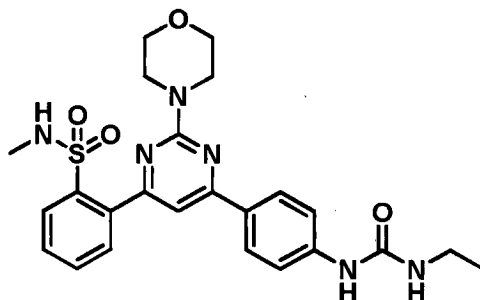


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido 1H-pirazol-3-borónico como material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo (2 mg, 2 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 13,7-13,3 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 6,99 (s a, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,60-4,40 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,23 (t, 1H), 3,15-3,02 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (t, 3H); CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 408, Tr = 8,99 min.

Ejemplo 19

- 5 2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)-N-metilbencenosulfonamida

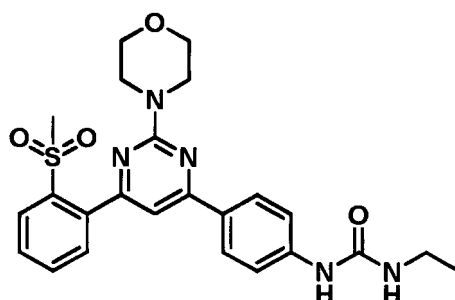


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando ácido (4-(N-metilsulfamoyl)fenil)borónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo (2,6 mg, 2 %).

- 10 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,78 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (c, 1H), 6,24 (t, 1H), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,17-3,08 (m, 2H), 1,06 (t, 3H); CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 497, Tr = 9,83 min.

Ejemplo 20

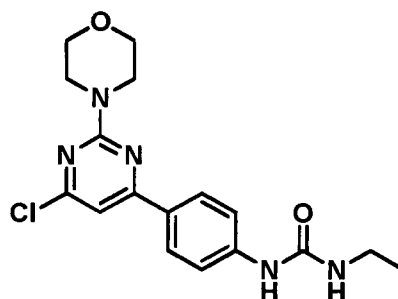
- 1-etil-3-(4-(6-(2-(metilsulfonil)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea



15

Etapa (i)

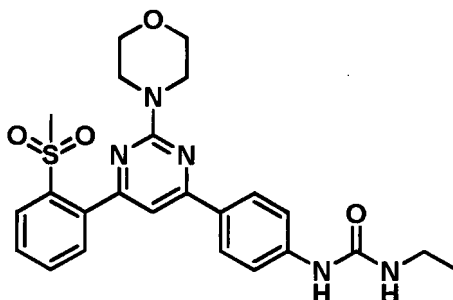
- 1-(4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea



- 20 Procedimiento como se ha descrito para el Intermedio 2 usando 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina. CLEM (procedimiento B), ($\text{M}+\text{H}^+$) 362, Tr = 2,75 min.

Etapa (ii)

1-etil-3-(4-(6-(2-(metilsulfonil)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea

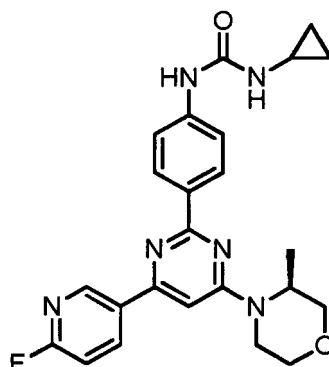


- 5 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 8 usando 1-(4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea y ácido (2-metilsulfonilfenil)borónico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color blanco (13,2 mg, 10 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,81 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,85-3,75 (m, 4H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 2H), 1,06 (t, 3H); CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 482, Tr = 9,44 min.

10 **Ejemplo 21**

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea

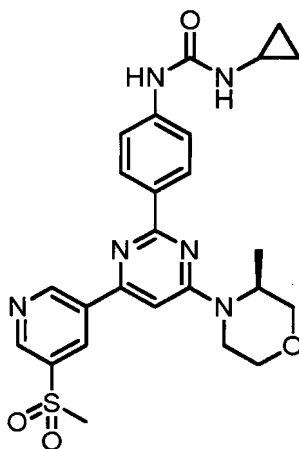


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico, seguido de pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico.

- 15 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,13 (d, 1H), 8,84 (dt, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,34 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,52 (dt, 1H), 3,25 (dt, 1H), 2,54-2,60 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,60-0,68 (m, 2H), 0,34-0,44 (m, 2H); CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 449, Tr = 9,53 min.

Ejemplo 22

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirimidin-2-il)fenil)urea

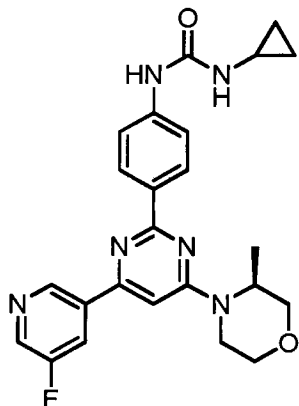


5 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)borónico, seguido de pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,58 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,65 (t, 1H), 3,40 (dt, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,64 (s a, 1H), 1,40 (d, 3H), 0,86-0,91 (m, 2H), 0,70-0,73 (s a, 2H);
CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 509, Tr = 8,94 min.

10 **Ejemplo 23**

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea

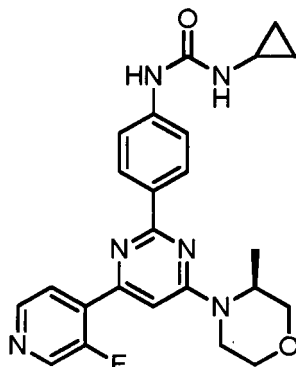


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico, seguido de pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico.

15 RMN ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,64 (t, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,53-8,58 (dm, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,61-0,68 (m, 2H), 0,38-0,44 (m, 2H);
CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 449, Tr = 9,59 min.

Ejemplo 24

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea

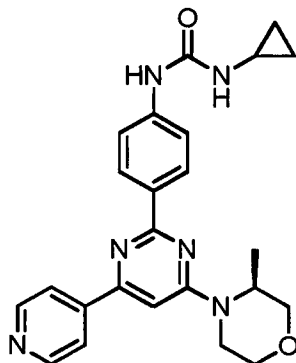


5 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (3-fluoropiridin-4-il)borónico, seguido de pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico.

RMN ^1H (CD_3OD) δ 9,21 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,41-8,45 (dm, 1H), 8,39 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,32 (s a, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,64 (dt, 1H), 3,38 (dt, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 0,72-0,78 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H); CLEM (procedimiento A), $(\text{M}+\text{H}^+)$ 449, Tr = 9,61 min.

Ejemplo 25

10 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)fenil)urea

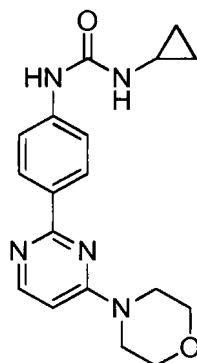


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (piridin-4-il)borónico, seguido de éster pinacol del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico.

15 RMN ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,76 (dd, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,23 (dd, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,53 (dt, 1H), 3,23-3,32 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 0,62-0,68 (m, 2H), 0,40-0,45 (m, 2H); CLEM (procedimiento A), $(\text{M}+\text{H}^+)$ 431, Tr = 6,93 min.

Ejemplo 26

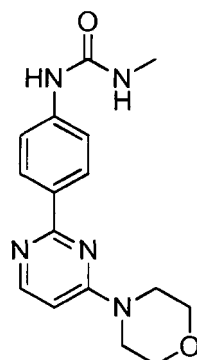
1-ciclopropil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea



- 5 Se combinaron 4-(2-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)morfolina (100 mg, 0,5 mmol), pinacol éster del ácido (4-(3-ciclopropilureido)fenil)borónico (181 mg, 0,6 mmol), Cs_2CO_3 (326 mg, 1,0 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (18 mg, 0,025 mmol) en dioxano (3 ml) y agua 0,7 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituroó con EtOAc, se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 46 %).
- 10 RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,08 (s a, 1H), 3,73-3,63 (m, 8H), 2,58-2,52 (m, 1H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H); CLEM (procedimiento B), $(\text{M}+\text{H}^+)$ 340, Tr = 1,58 min.

Ejemplo 27

1-metil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea

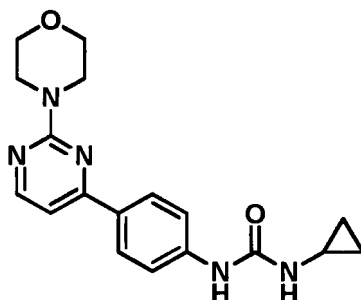


- 15 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 26 usando 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 50 %)
- RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,08 (c, 1H), 3,73-3,64 (m, 8H), 2,65 (d, 3H); CLEM (procedimiento B), $(\text{M}+\text{H}^+)$ 314, Tr = 1,48 min.

20

Ejemplo 28

1-ciclopropil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea

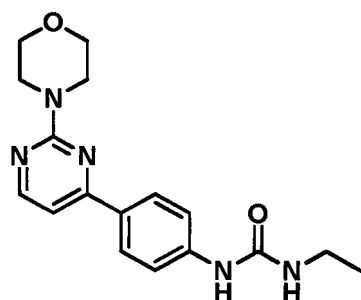


A una solución de 4-(4-cloropirimidin-2-il)morfolina (80 mg, 0,40 mmol) y pinacol éster del ácido (4-(3-ciclopropilureido)fenil)borónico (145 mg, 0,48 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (solución ac. 2 M, 0,3 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-5 %/MeOH) para proporcionar un sólido de color blanco (7,8 mg, 6 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35-8,29 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,18 (s a, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,08 (s a, 1H), 3,84-3,73 (m, 7H), 2,64-2,58 (m, 1H), 1,25 (s, 1H), 0,89-0,83 (m, 2H), 0,79-0,66 (m, 2H); CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 340, Tr = 1,59 min.

Ejemplo 29

1-etil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea

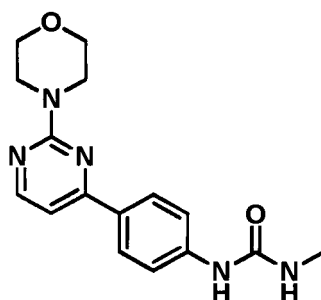


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 28 usando pinacol éster del ácido (4-(3-etilureido)fenil)borónico.

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,25-8,18 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 3,85-3,75 (m, 8H), 3,26 (c, 2H), 1,18 (t, 3H); CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 328, Tr = 1,54 min.

Ejemplo 30

1-metil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea



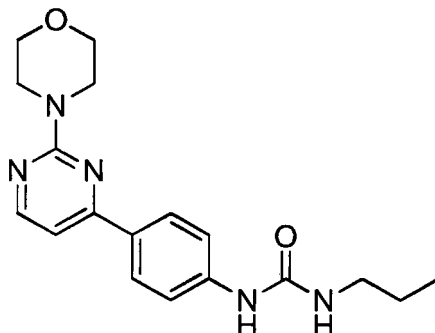
Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 28 usando pinacol éster del ácido (4-(3-metilureido)fenil)borónico.

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,75 (s a, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,85 (c a, 1H), 3,75-3,65 (m, 8H), 2,66 (d, 3H);

CLEM (procedimiento A), ($M+H^+$) 314, Tr = 1,72 min.

Ejemplo 31

1-propil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea

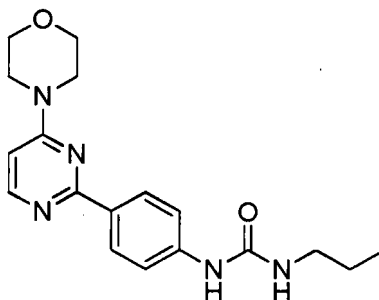


- 5 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 28 usando pinacol éster del ácido (4-(3-propilureido)fenil)borónico.

RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 3,75-3,62 (d, 8H), 3,06 (c, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 0,88 (t, 3H);
CLEM (procedimiento A), ($M+H^+$) 342, Tr = 1,66 min.

Ejemplo 32

- 10 1-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)-3-propilurea

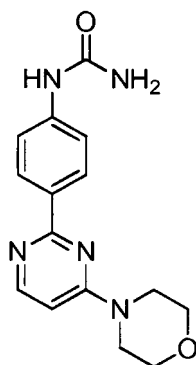


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 34 usando pinacol éster del ácido (4-(3-propilureido)fenil)borónico y 4-(2-cloropirimidin-4-il)morfolina, que se sintetizó de acuerdo con el Intermedio 3, usando morfolina como material de partida.

- 15 RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 3,73-3,65 (m, 8H), 3,06 (c, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 0,88 (t, 3H);
CLEM (procedimiento A), ($M+H^+$) 342, Tr = 1,67 min.

Ejemplo 33

1-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea

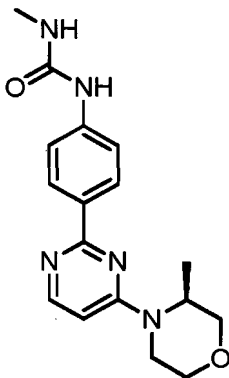


Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo **26** usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 27 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,73-3,64 (m, 8H);

Ejemplo 34

5 (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea

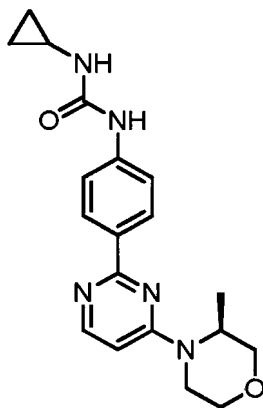


10 A una solución de (S)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (Intermedio **3**) (100 mg, 0,47 mmol) y éster pinacol del ácido 4-(3-etilureido)fenilborónico (143 mg, 0,52 mmol) en DME:EtOH:H₂O (12:5:3, 2 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂(Cl)₂ (17 mg, 0,024 mmol) y Na₂CO₃ (149 mg, 1,41 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 120 °C 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 NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-5 %/DCM) para producir un sólido de color blanco (12 mg, 8 %).

15 RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,08 (c, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,47 (td, 1H), 3,23-3,08 (m, 1H), 2,65 (d, 3H), 1,20 (d, 3H); CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 328, Tr = 1,53 min.

Ejemplo 35

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea

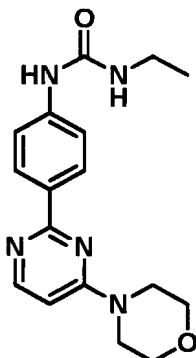


20 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo **34** usando pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenilborónico como reactivo. Se purificó por CLEM prep. (pH bajo) para producir un sólido de color blanco (16 mg, 10 %).

25 RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,47 (td, 2H), 2,55 (c, 1H), 1,20 (d, 3H), 0,68-0,57 (m, 2H), 0,45-0,34 (m, 2H); CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 354, Tr = 1,64 min.

Ejemplo 36

1-etil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea

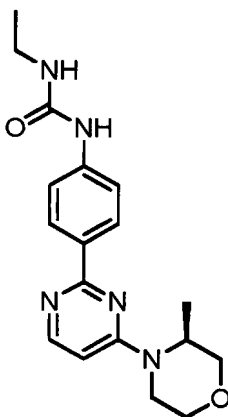


5 Una suspensión de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-morfolina (100 mg, 0,501 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg, 0,025 mmol), carbonato sódico (acuoso 2 M, 0,376 ml, 0,752 mmol) en DME:H₂O:EtOH (7:3:2, 2,1 ml) y DMF (0,4 ml) se calentó en el horno microondas a 110 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró al vacío y el producto se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar el producto deseado. (5,1 mg, 3 %).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,75-3,61 (m, 8H), 3,16-3,07 (m, 2H), 1,05 (t, 3H); CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 328, Tr = 4,82 min.

Ejemplo 37

(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea

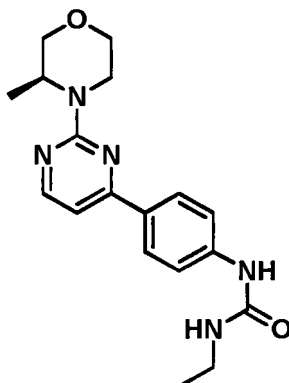


15 Procedimiento como se ha descrito para el Ejemplo 34 usando pinacol éster del ácido 4-(3-etilureido)fenilborónico como reactivo. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 %/DCM) para producir un sólido de color naranja (11 mg, 7 %).

20 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,19 (t, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,22-3,05 (m, 3H), 1,20 (d, 3H), 1,05 (t, 3H); CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 342, Tr = 1,63 min.

Ejemplo de Referencia 38

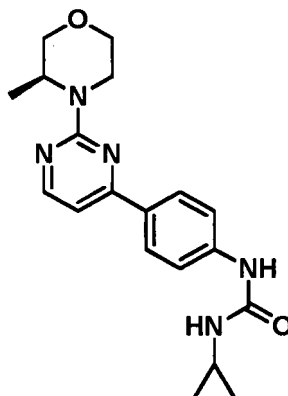
(S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea



Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(4-cloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 15) y pinacol éster del ácido 4-(3-etilureido)fenil borónico. El material se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo, (77 mg, 40 %). RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,06 (t, 3H). CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 342, Tr = 7,54 min.

10 Ejemplo de Referencia 39

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea



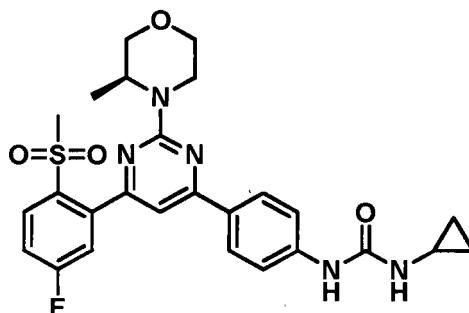
Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(4-cloropirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 15) y pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico. El material se purificó usando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-90 % en éter de petróleo 40-60) para proporcionar un sólido de color rosa claro (130 mg, 66 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 0,68 - 0,60 (m, 2H), 0,44 - 0,38 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 354, Tr = 7,67 min.

Ejemplo de Referencia 40

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea



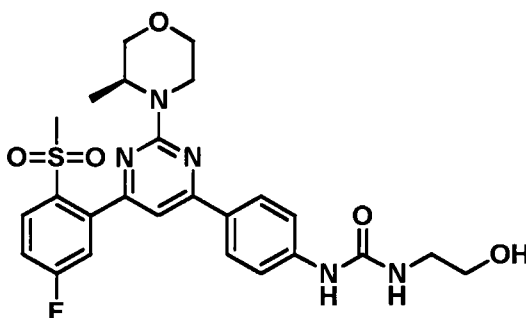
Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(4-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 16) y pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico. El material se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo, (43 mg, 17 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,45 - 0,39 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 526, Tr = 9,72 min.

Ejemplo de Referencia 41

(S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



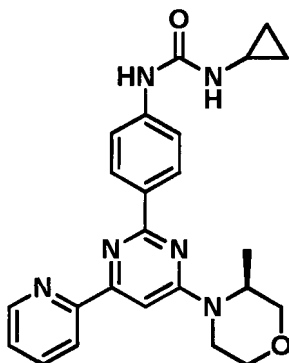
Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(4-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 16) y 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 18). El material se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo. Se consiguió purificación adicional usando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-100 % en éter de petróleo (40:60) para proporcionar un sólido de color pardo claro (60 mg, 24 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 6,36 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 530, Tr = 8,54 min.

Ejemplo de Referencia 42

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)fenil)urea



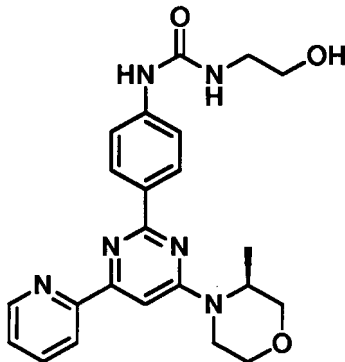
5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 21) y pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico. El material se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color naranja. Se consiguió purificación adicional usando un cartucho SCX-2 para proporcionar un sólido de color naranja (113 mg, 60 %).

10 RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,73 (d, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 2H), 8,39 (d, 2H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 0,68 - 0,63 (m, 2H), 0,45 - 0,39 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 431, Tr = 7,14 min.

Ejemplo de Referencia 43

(S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)fenil)urea



15 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 21) y y 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 18). El material se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color gris. Se consiguió purificación adicional usando un cartucho SCX-2 para proporcionar un sólido de color gris (122 mg, 64 %).

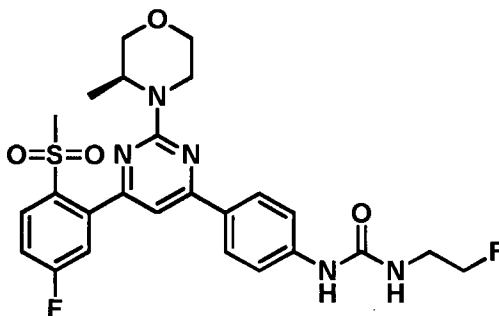
20 RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 4H), 6,03 (t, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 1,02 (d, 3H).

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 435, Tr = 5,98 min.

25

Ejemplo de Referencia 44

(S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea



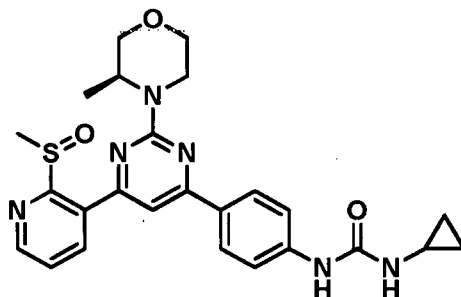
5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(4-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 16) y 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 19). El material se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo. Se consiguió purificación adicional usando un cartucho SCX-2 para proporcionar un sólido de color pardo (50 mg, 22 %).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 3H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,49 (t, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,39 - 3,36 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 532, Tr = 9,58 min.

Ejemplo de Referencia 45

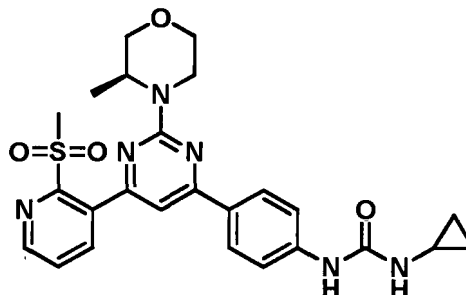
1-ciclopropil-3-(4-(2-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfinil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea



15

Ejemplo de Referencia 46

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea



20 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 6 usando (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metiltio)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea (intermedio 23), seguido de HPLC prep. (pH bajo) para producir dos productos:

Ejemplo de Referencia 45

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,94 - 8,90 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 2,90 - 2,86 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 1,35 - 1,25 (m, 3H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 2H). Un protón oculto bajo el pico de agua. (15 mg, 17 %)

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 493, Tr = 7,70 min.

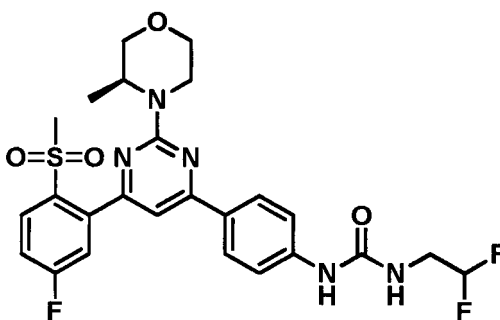
Ejemplo de Referencia 46

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,38 - 2,32 (m, 1H), 1,02 (d, 3H), 0,47 - 0,40 (m, 2H), 0,23 - 0,18 (m, 2H). (54 mg, 38 %).

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 509, Tr = 8,76 min.

Ejemplo de Referencia 47

(S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea



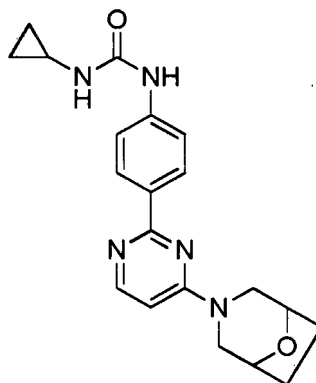
Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(4-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-il)-3-metilmorfolina (intermedio 16) y 1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 20). Se consiguió purificación usando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-90 % en éter de petróleo (40:60). El material se purificó adicionalmente por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color blanco (20 mg, 23 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 3H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,24 - 5,92 (m, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 550, Tr = 9,91 min.

Ejemplo de Referencia 48

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea



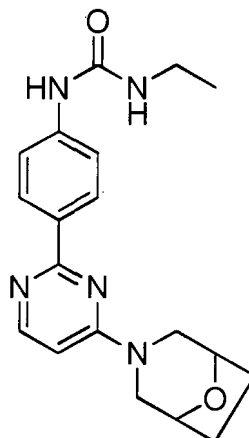
Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 49 usando 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 43 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,57 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,25-3,90 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 0,43 (m, 2H)

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 366, Tr = 5,07 min.

Ejemplo de Referencia 49

5 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



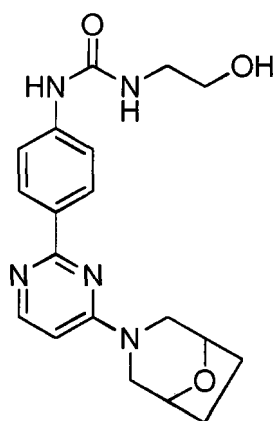
10 Se agitó 3-(2-cloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (intermedio 24) (100 mg, 0,44 mmol) con 1-etil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (141 mg, 0,48 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (18 mg, 0,002) y Na_2CO_3 (140 mg, 1,3 mmol) en DME:Agua (4:1) durante 30 minutos a 130 °C en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de Celite545 y se lavó con metanol. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (20 mg, 13 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,16 (t, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,15-4,0 (s, 2H), 3,16-3,06 (m, 4H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,06 (t, 3H)

15 CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 354, Tr = 5,06 min.

Ejemplo de Referencia 50

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



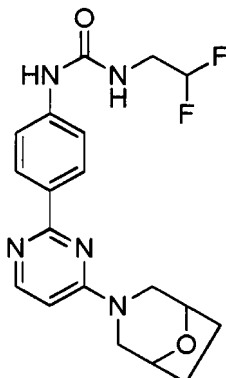
20 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 49 usando 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 18). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 80-100 % en éter de petróleo 40-60, seguido de MeOH al 0-10 % en EtOAc) para producir el compuesto del título (24 mg, 15 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,79 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,46 (c, 2H), 3,18 (m, 5H), 3,09 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H)

25 CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 370, Tr = 4,54 min.

Ejemplo de Referencia 51

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2-difluoroetil)urea



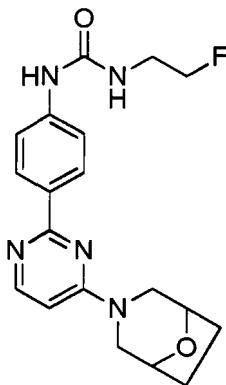
- 5 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 49 usando 1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 20). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 80-100 % en éter de petróleo 40-60) para producir el compuesto del título. (98 mg, 57 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,22-5,92 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,09 (d, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H)

- 10 CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 390, Tr = 5,20 min

Ejemplo de Referencia 52

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea



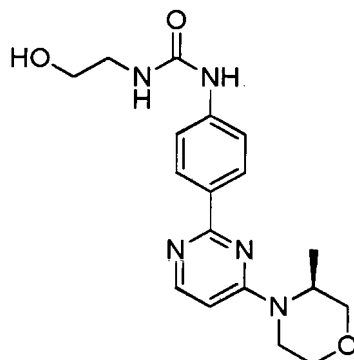
- 15 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 49 usando 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 19). (9 mg, 6 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,80 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,55-4,39 (m, 4H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H)

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 372, Tr = 4,84 min.

Ejemplo de Referencia 53

(S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea



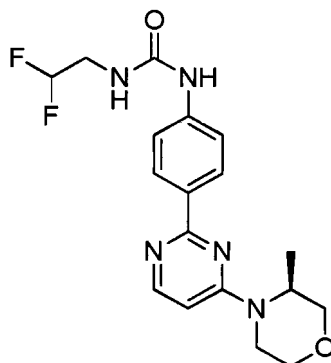
5 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 49 usando (S)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 3) y 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 18). La mezcla se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título. (24 mg, 15 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,85 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 3H), 3,21-3,13 (m, 3H), 1,22 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), ($M+H^+$) 358, Tr = 4,49 min.

10 Ejemplo de Referencia 54

(S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea



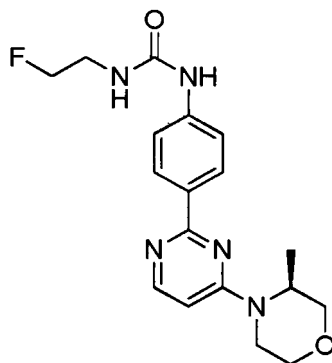
15 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 49 usando (S)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 3) y 1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 20). Se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título. (68 mg, 38 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,92 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,22-5,92 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,66-3,44 (m, 4H), 3,21-3,13 (m, 1H), 1,22 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), ($M+H^+$) 378, Tr = 5,16 min.

Ejemplo de Referencia 55

(S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea



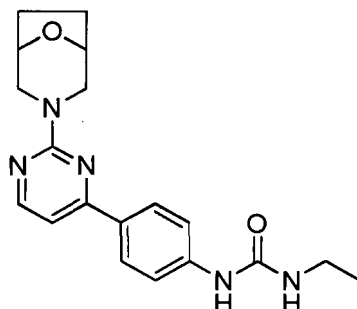
- 5 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 49 usando (S)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 3) y 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 19). La mezcla se purificó por HPLC prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título. (15 mg, 9 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,97 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 3H), 4,26 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,62-3,44 (m, 4H), 3,29-3,22 (m, 1H), 1,30 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 360, Tr = 4,90 min.

10 Ejemplo de Referencia 56

1-(4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea

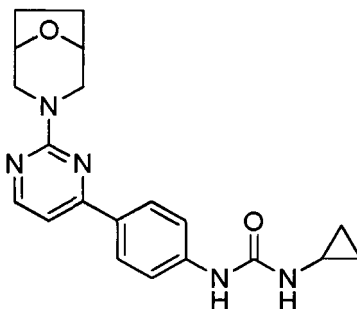


- 15 Se agitó 4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)anilina (Intermedio 26) (100 mg, 0,354 mmol) con trietilamina (74 μl , 0,532 mmol) e isocianato de etilo (42 μl , 0,531 mmol) en DCM (2 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se purificó por HPLC prep. a pH bajo. (24 mg, 19 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,74 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,17-3,06 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 354, Tr = 7,16 min.

Ejemplo de Referencia 57

1-(4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-ciclopropilurea



20

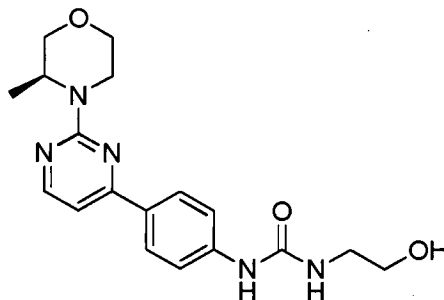
Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 56 usando ciclopropanoisocianato. (32 mg, 25 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,64 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 0,41 (m, 2H)

CLEM (procedimiento A), $(\text{M}+\text{H}^+)$ 366, Tr = 7,27 min.

Ejemplo de Referencia 58

5 (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea



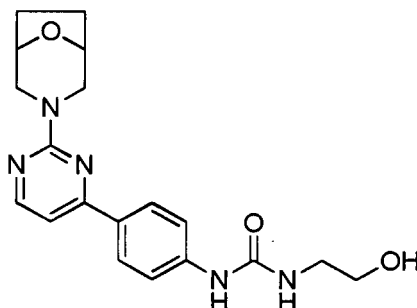
Se agitó (4-(2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo (intermedio 29) (100 mg, 0,26 mmol) con trietilamina (85 mg, 0,82 mmol) y etanolamina (78 mg, 1,28 mmol) en DMF (1 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOH al 0-10 %:MeOH) para producir el compuesto del título. (34 mg, 8 %)

10 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,86 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,28 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 3,16 (m, 3H), 1,21 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), $(\text{M}+\text{H}^+)$ 358, Tr = 6,12 min.

Ejemplo de Referencia 59

15 1-(4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



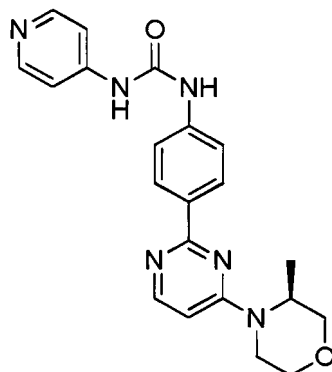
Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando (4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de fenilo, intermedio 27. (22 mg, 39 %)

20 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,87 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,27 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,46 (c, 2H), 3,17 (c, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 2H)

CLEM (procedimiento A), $(\text{M}+\text{H}^+)$ 370, Tr = 6,03 min.

Ejemplo de Referencia 60

(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea



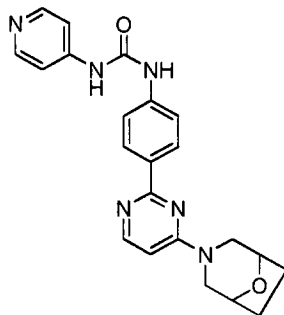
Se agitó (S)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 3) (100 mg, 0,47 mmol) con 1-(piridin-4-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 30) (175 mg, 0,52 mmol), Na_2CO_3 (149 mg, 1,4 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (19 mg, 0,02 mmol) en DME:Agua (4:1) (5 ml) durante 30 min a 130 °C en un microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de Celite545 y se lavó con metanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC prep. a pH alto. Se consiguió purificación adicional usando un cartucho SCX-2 para producir el compuesto del título. (32 mg, 17 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 9,17 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,30 (m, 3H), 7,56 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 1,23 (d, 3H)

CLEM (procedimiento B), ($\text{M}+\text{H}^+$) 391, Tr = 1,35 min.

Ejemplo de Referencia 61

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

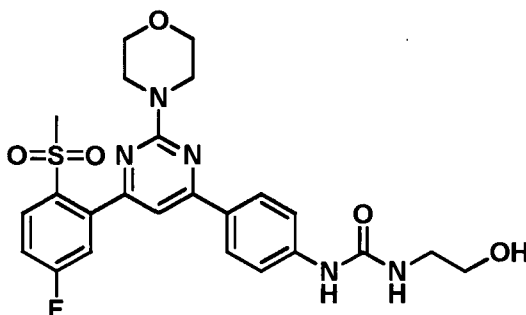


Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 60 usando 3-(2-cloropirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (intermedio 24). (27 mg, 12 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 9,17 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,30 (m, 3H), 7,56 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H). CLEM (procedimiento B), ($\text{M}+\text{H}^+$) 403, Tr = 1,36 min.

Ejemplo de Referencia 62

1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



Etapa (i)

Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina y ácido 5-fluoro-2-(metiltio)fenilborónico. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-10 % en éter de petróleo (40:60) para proporcionar 4-cloro-6-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-2-(metiltio)pirimidina en forma de un sólido de color blanco, (500 mg, 42 %)

CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 301, Tr = 3,19 min.

Etapa (ii)

Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando 4-cloro-6-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-2-(metiltio)pirimidina y 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 18). La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 % en éter de petróleo (40:60), seguido de MeOH al 0-15 % en éter de petróleo (40:60) para proporcionar 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea en forma de un sólido de color pardo, (200 mg, 54 %).

CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 445, Tr = 2,70 min.

Etapa (iii)

Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 6 usando 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metil-sulfonil)fenil)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea en forma de un sólido de color amarillo, (550 mg, cuantitativo).

CLEM (procedimiento B), (M+H⁺) 509, Tr = 2,08 min.

Etapa (iv)

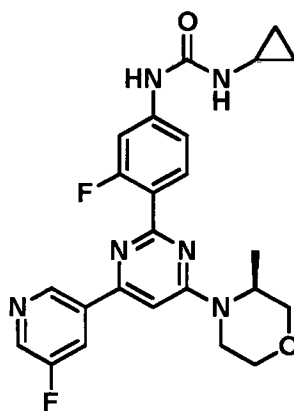
Se calentaron 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (275 mg, 0,23 mmol), DIPEA (80 µl, 0,46 mmol) y morfolina (1,0 ml) en un microondas Biotage a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar 1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (5,6 mg, 5 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 3H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 4H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 3,50 - 3,40 (m, 5H), 3,22 - 3,14 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 516, Tr = 8,14 min.

Ejemplo de Referencia 63

(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea



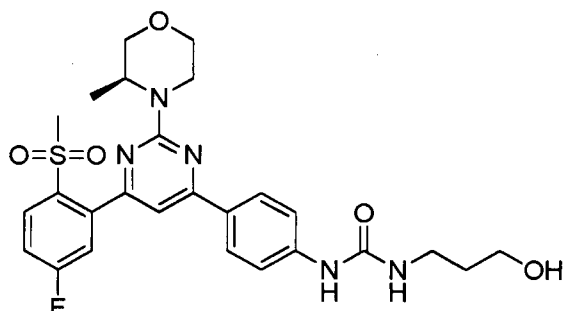
Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 7) y 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 11). El material se purificó dos veces por HPLC prep. (pH bajo) seguido de purificación usando un cartucho TsOH (100 mg) para proporcionar un sólido de color amarillo, (4,5 mg, 15 %). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,78 (d, 1H),

3,66 (d, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 0,69 - 0,63 (m, 2H), 0,47 - 0,41 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), $(M+H^+)$ 467, Tr = 9,01 min.

Ejemplo de Referencia 64

- 5 (S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(3-hidroxipropil)urea



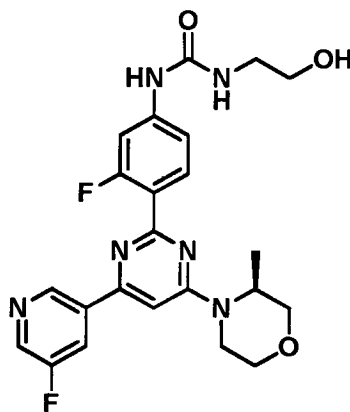
Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando 4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo (intermedio 32) (140 mg, 0,25 mmol) y 3-aminopropan-1-ol (28 mg, 0,375 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (29 mg, 21 %)

RMN 1H (d_6 -DMSO) 8,82 (s, 1H), 8,16-8,06 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,27 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,23 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), $(M+H^+)$ 544,20, Tr = 544 min.

15 Ejemplo de Referencia 65

- (S)-1-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



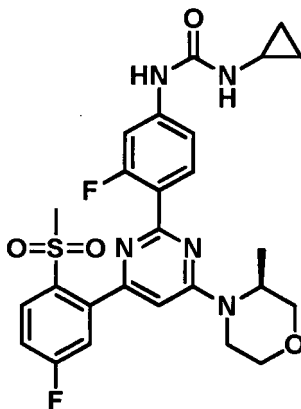
Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 7) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (intermedio 13). El material se purificó por HPLC prep. (pH alto) para proporcionar un sólido de color pardo, (41 mg, 25 %).

RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (s, H), 7,21 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 3H), 3,37 - 3,23 (m, 3H), 1,34 (d, 3H).

CLEM (procedimiento A), $(M+H^+)$ 471, Tr = 7,46 min.

Ejemplo de Referencia 66

(S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)- urea



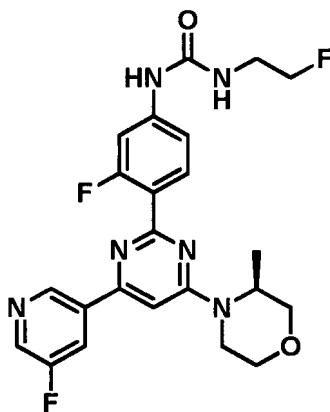
5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 10) y 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 11). El material se purificó por HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar una goma de color pardo, (70 mg, 47 %).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 4H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,68 - 0,61 (m, 2H), 0,45 - 0,39 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 544, Tr = 8,75 min.

Ejemplo de Referencia 67

(S)-1-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea



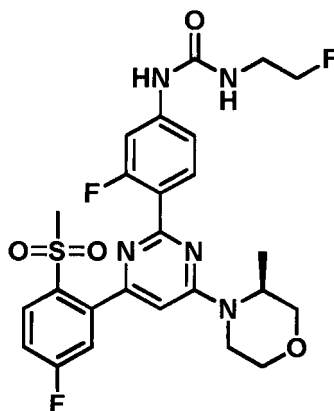
15 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina (intermedio 7) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea (intermedio 14). El material se purificó por HPLC prep. (pH alto) seguido de purificación usando un cartucho TsOH (500 mg) para proporcionar un sólido de color pardo, (10 mg, 6 %).

20 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,55 - 3,37 (m, 3H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 1,27 (d, 3H).

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 473, Tr = 8,79 min.

Ejemplo de Referencia 68

(S)-1-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea



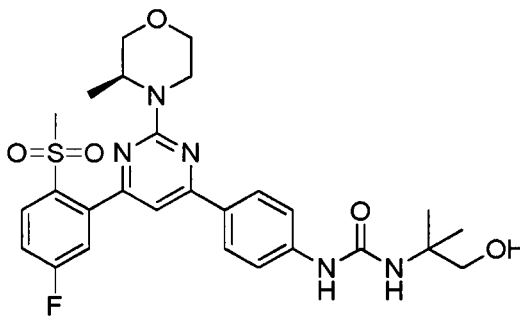
5 Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 10) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea (intermedio 14). El material se purificó usando un cartucho TsOH (500 mg), seguido de HPLC prep. (pH bajo) para proporcionar un sólido de color blanco, (26 mg, 14 %).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 2H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 5H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 1,25 (d, 3H).

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 550, Tr = 8,61 min.

Ejemplo de Referencia 69

(S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)urea



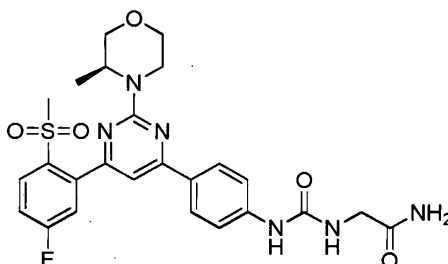
15 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando (4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo (intermedio 32) (100 mg, 0,18 mmol) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (24 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (45 mg, 45 %)

20 RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,83 (s, 1H), 8,17-8,08 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 3,24 (m, 1H), 1,24 (m, 9H)

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 558, Tr = 9,50 min.

Ejemplo de Referencia 70

(S)-2-(3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)ureido)acetamida



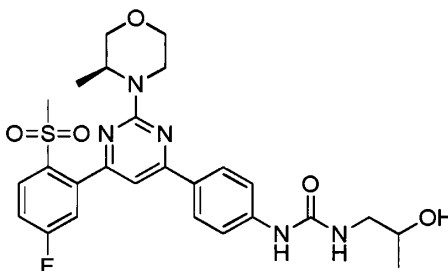
5 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando (4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo (intermedio 32) (100 mg, 0,18 mmol) y 2-aminoacetamida (20 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (41 mg, 43 %)

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) 9,14 (s, 1H), 8,17-8,09 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 1,25 (m, 3H)

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 543, Tr = 7,98 min

Ejemplo de Referencia 71

1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(2-hidroxipropil)urea



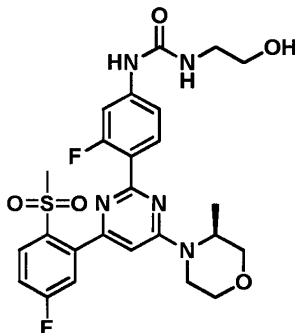
15 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando (4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo (intermedio 32) (100 mg, 0,18 mmol) y 1-aminopropan-2-ol (20 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (46 mg, 48 %)

20 RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,91 (s, 1H), 8,17-8,08 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 6,29 (t, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,06 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 544,2, Tr = 8,72 min.

Ejemplo de Referencia 72

(S)-1-(3-fluoro-4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea

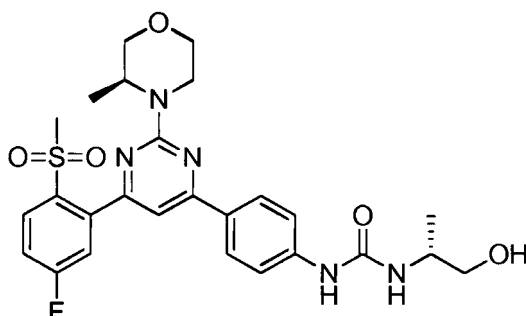


Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 5 usando (S)-4-(2-cloro-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (intermedio 10) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (intermedio 13). El material se purificó por HPLC prep. (pH alto), seguido de purificación por HPLC prep. (pH bajo). Debido a la formación parcial de un subproducto por reacción con ácido fórmico, el material resultante se recogió en MeOH (0,5 ml), junto con 2 gotas de HCl 2 M y se calentó en el microondas durante 20 a 90 °C. La mezcla de reacción se purificó usando un cartucho TsOH (100 mg) para proporcionar un sólido de color blanco, (12 mg, 8 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 6H), 3,26 - 3,15 (m, 3H), 1,25 (d, 3H). CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 548, Tr = 7,33 min.

Ejemplo de Referencia 73

1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)urea

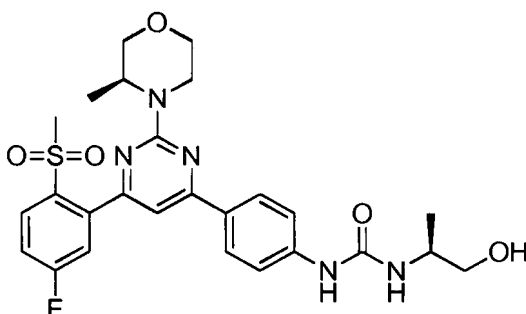


Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 32 (100 mg, 0,18 mmol) y (R)-2-aminopropan-1-ol (20 mg, 0,267 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (59 mg, 61 %)

RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,82 (s, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,09 (d, 3H). CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 544,2, Tr = 8,82 min.

Ejemplo de Referencia 74

1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)urea



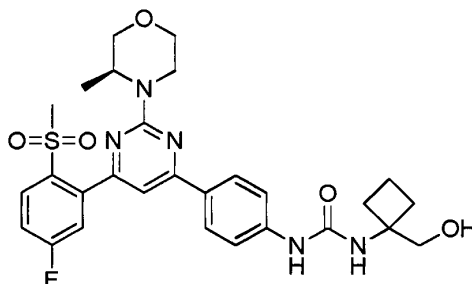
Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 32 (100 mg, 0,18 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (20 mg, 0,267 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (51 mg, 53 %)

RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,82 (s, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,09 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 544,2, Tr = 8,82 min.

Ejemplo de Referencia 75

(S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(1-(hidroximetil)ciclobutil)urea



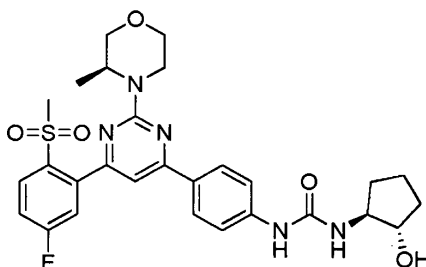
- 5 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 32 (100 mg, 0,18 mmol) y (1-aminociclobutil)metanol (27 mg, 0,267 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (54 mg, 53 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 9,02 (s, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,25 (d, 3H)

- 10 CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 570,2, Tr = 9,54 min.

Ejemplo de Referencia 76

1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((1S,2S)-2-hidroxi- ciclopentil)urea



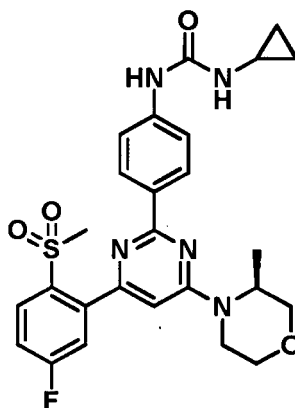
- 15 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 32 (100 mg, 0,18 mmol) y (1S,2S)-2-aminociclopentanol (27 mg, 0,267 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (50 mg, 49 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,84 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (d, 3H)

- 20 CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 570,2, Tr = 9,35 min.

Ejemplo de Referencia 77

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea



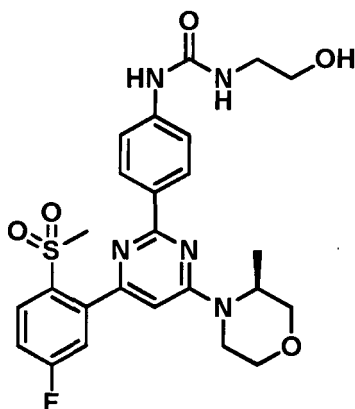
Procedimiento como para el ejemplo 58 usando (4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo (intermedio 34) y ciclopropilamina como materiales de partida. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC prep. a pH bajo para producir el compuesto del título.

5 RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,19-8,11 (m, 3H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,48 (s a, 1H), 4,61-4,47 (s a, 1H), 4,36-4,20 (s a, 1H), 4,02-3,93 (dd, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,68-3,60 (dd, 1H), 3,49 (s, 4H), 3,29-3,15 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,66-0,60 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A) ($\text{M}+\text{H}^+$) 526; Tr = 8,67 min.

Ejemplo de Referencia 78

(S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea



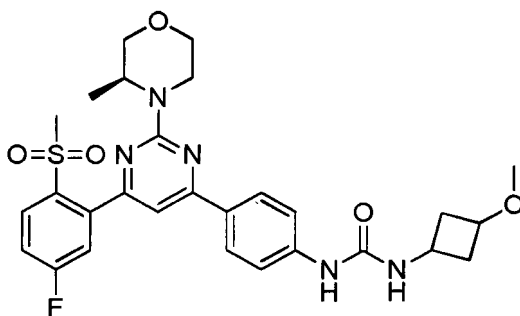
10 Procedimiento como para el ejemplo 58 usando (4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)carbamato de (S)-fenilo (intermedio 34) como material de partida. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC prep. a pH bajo para producir el compuesto del título.

15 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,83 (s, 1H), 8,18-8,11 (m, 3H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,80-6,24 (m, 1H), 4,82-4,70 (s a, 1H), 4,62-4,49 (s a, 1H), 4,34-4,21 (s a, 1H), 4,02-3,94 (dd, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,47-3,41 (t, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,19-3,12 (c, 2H), 1,25 (d, 3H).

CLEM (procedimiento A) ($\text{M}+\text{H}^+$) 530; Tr = 7,29 min

Ejemplo de Referencia 79

(S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(3-metoxiciclobutil)urea

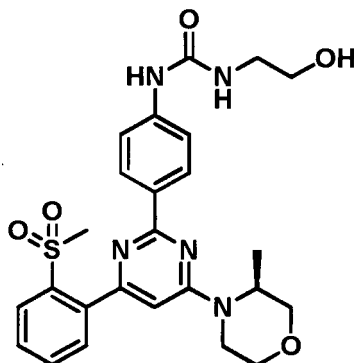
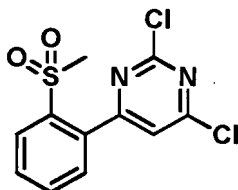


20 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 32 (100 mg, 0,18 mmol) y 3-metoxiciclobutanamina (22 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (37 mg, 30 %)

25 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,70 (d, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,25 (d, 3H)

Ejemplo de Referencia 80

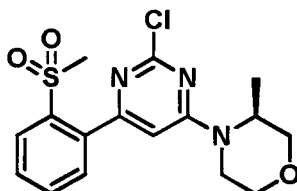
(S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-il)fenil)urea

*Etapa 1.*

5

Procedimiento como para el intermedio 2 usando 2,4,6-tricloropirimidina y ácido (2-(metilsulfonyl)fenil)borónico como materiales de partida. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y H₂O. La fase orgánica se recuperó, se secó con una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y el disolvente se retiró al vacío par producir el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (680 mg, 2,25 mmol, 21 %).

10

CLEM (Procedimiento D) (M+H⁺) 303,305; Tr = 1,02*Etapa 2.*

15

Procedimiento como para los intermedios 1A y 1B usando 2,4-dicloro-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina de la etapa 1 como material de partida. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y el disolvente se retiró al vacío par producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20

CLEM (procedimiento D) (M+H⁺) 368.370; Tr = 1,02 min*Etapa 3.*

Procedimiento como se ha descrito para el intermedio 33 usando (S)-4-(2-cloro-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina de la etapa 2 y 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (intermedio 18) como materiales de partida. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y H₂O. La fase orgánica se recuperó, se secó sobre una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC prep. a pH bajo para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

25

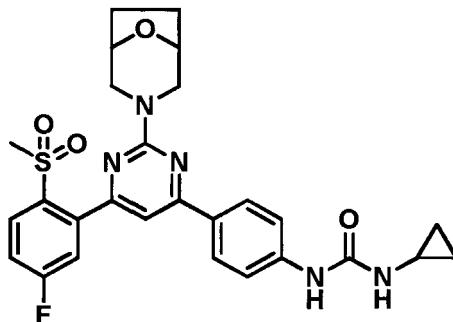
RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,85 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,10-8,06 (dd, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,68-7,58 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,30 (t, 1H), 4,80-4,70 (s a, 1H), 4,62-4,49 (s a, 1H), 4,34-4,23 (s a, 1H), 4,0-3,93 (dd, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,19-3,11 (c, 3H), 1,24 (s, 3H).

30

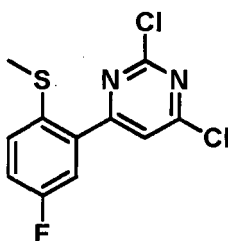
CLEM (procedimiento A) ($M+H^+$) 512; Tr = 6,28 min

Ejemplo de Referencia 81

1-(4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-4-il)fenil)-3-ciclopropilurea

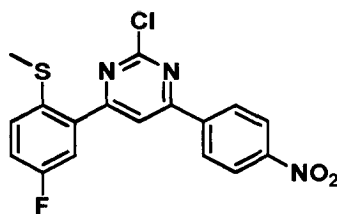


5 Etapa 1



Se disolvieron 2,4,6-tricloropirimidina (1 g, 5,50 mmol), ácido (5-fluoro-2-(metiltio)fenil)borónico (1,12 g, 6,05 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂·DCM (224 mg, 0,27 mmol) y Na₂CO₃ (873 mg, 8,24 mmol) en una mezcla de DME:H₂O (4:1) y se agitaron a 120 °C en condiciones de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y H₂O. La fase orgánica se recuperó, se secó con una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) usando un gradiente de EtOAc al 0-30 % en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y el disolvente se retiró al vacío par producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (565 mg, 1,96 mmol, 35 %).

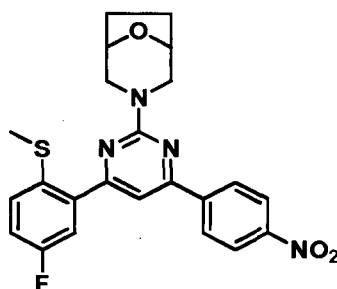
Etapa 2



Procedimiento como para el ejemplo 34 usando 2,4-dicloro-6-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)pirimidina de la etapa 1 y ácido (4-nitrofenil)borónico como materiales de partida y calentando mediante microondas a 100 °C durante 1 h. Después de tratamiento, se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 20-50 %/éter de petróleo para producir un sólido de color amarillo (270 mg, 34 %).

CLEM (procedimiento D) ($M+H^+$) 376; Tr = 1,31 min.

Etapa 3.

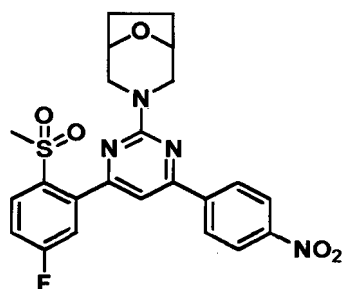


Se disolvió 2-cloro-4-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-6-(4-nitrofenil)pirimidina (de la etapa 2) (270 mg, 0,72 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó con clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (196 mg, 1,31 mmol) y NEt_3 (224 μl , 1,6 mmol) a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O y acetato de etilo. La fase orgánica se recuperó y se lavó con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, usando un gradiente de acetonitrilo al 0-72 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones relevantes se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (48 mg, 16 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,56 - 8,43 (m, 2H), 8,43 - 8,30 (m, 2H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 4,45 (s a, 4H), 3,20 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H).

CLEM (procedimiento D) ($\text{M}+\text{H}^+$) 453; Tr = 1,36 min.

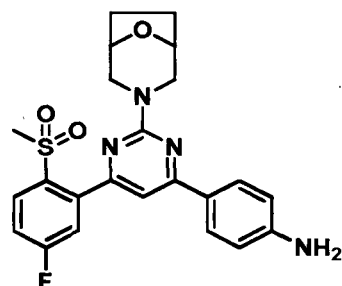
Etapas 4.



Procedimiento como para el intermedio 6. Después de inactivación, la mezcla de reacción se repartió entre NaOH 1 M y DCM, la fase orgánica se recuperó, se secó con una frita hidrófoba de PTFE y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (109 mg, rendimiento cuantitativo).

CLEM (procedimiento D) ($\text{M}+\text{H}^+$) 485; Tr = 1,2 min.

Etapas 5.



El producto de la etapa 4 (3-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-nitrofenil)pirimidin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano) (109 mg, 0,225 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbono activado (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó, y se usó sin purificación adicional en la etapa 5.

CLEM (procedimiento UPLC-pH bajo) ($\text{M}+\text{H}^+$) 455; Tr = 1,06 min.

Etapas 6.

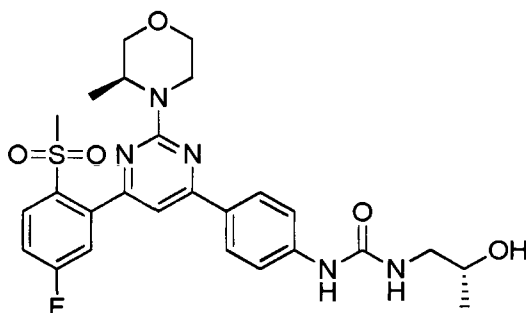
El producto de la etapa 5 (4-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-4-il)anilina) (93 mg, 0,2 mmol) se disolvió en DCM seco (2 ml), a esto se le añadió isocianato de isopropilo (26 mg, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, y la fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se retiró al vacío. El sólido de color amarillo resultante se purificó por HPLC prep. a pH bajo para dar un sólido de color blanco (14,5 mg, 14 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,18 - 8,06 (m, 3H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,43 (s a, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,14 (dd, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 0,69 - 0,60 (m, 2H), 0,45 - 0,36 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A) ($\text{M}+\text{H}^+$) 538; Tr = 9,65 min.

Ejemplo de Referencia 82

1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((R)-2-hidroxiopropil)urea



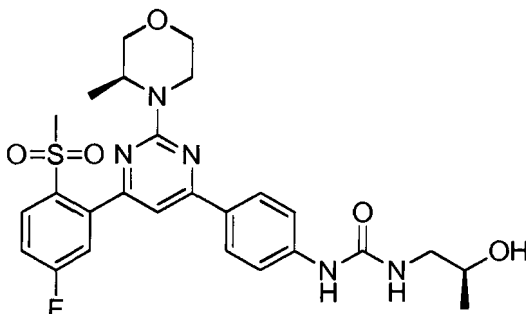
- 5 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 34 (100 mg, 0,18 mmol) (R)-1-aminopropan-2-ol (16 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (36 mg, 37 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,95 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,09 (d, 3H)

- 10 CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 544,2, Tr = 8,88 min.

Ejemplo de Referencia 83

1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-((S)-2-hidroxiopropil)-urea



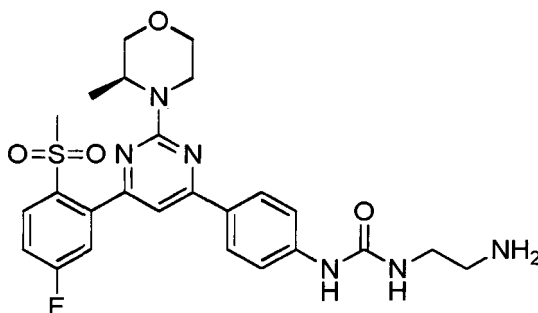
- 15 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 34 (100 mg, 0,18 mmol) y (S)-1-aminopropan-2-ol (16 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (35 mg, 36 %)

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,95 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,09 (d, 3H)

- 20 CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 544,2, Tr = 8,86 min.

Ejemplo de Referencia 84

(S)-1-(2-aminoetil)-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea



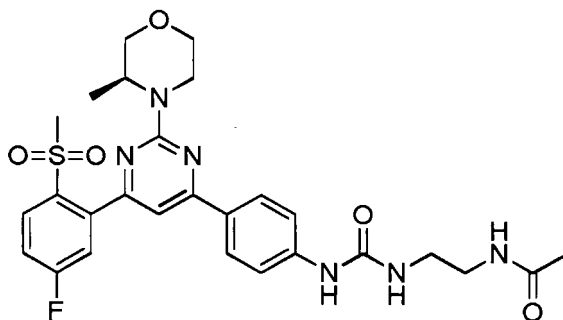
Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 34 (100 mg, 0,18 mmol) y etano-1,2-diamina (13 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (11 mg, 12 %)

5 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 9,80 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,93 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,05 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 529,2, Tr = 5,95 min.

Ejemplo de Referencia 85

(S)-N-(2-(3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)ureido)etil)acetamida



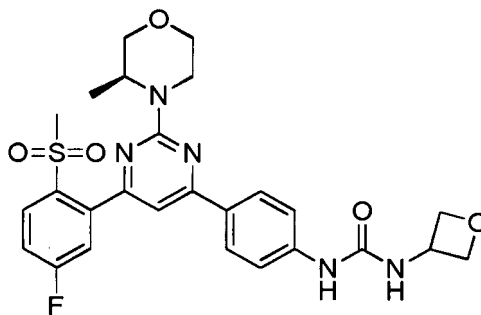
10 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 34 (100 mg, 0,18 mmol) y N-(2-aminoetil)acetamida (22 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo para proporcionar el compuesto del título. (38 mg, 37 %)

15 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 8,91 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,95 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,31 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,25 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 571,2, Tr = 8,48 min.

Ejemplo de Referencia 86

(S)-1-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea



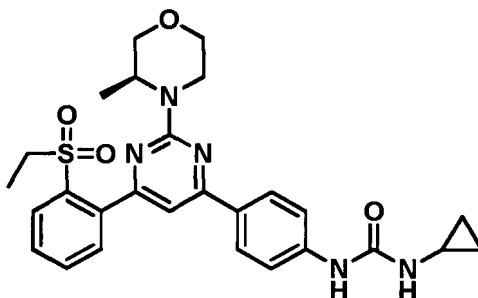
20 Procedimiento como se ha descrito para el ejemplo 58 usando el intermedio 34 (100 mg, 0,18 mmol) y oxetan-3-amina (16 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. a pH bajo. Este se purificó adicionalmente usando un cartucho TsOH, lavando con MeOH, eluyendo el material deseado con NH_3 2 M en metanol y concentrando *al vacío* para proporcionar el compuesto del título. (20 mg, 21 %)

25 RMN ^1H (d_6 -DMSO) 9,52 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,64 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H)

CLEM (procedimiento A), ($\text{M}+\text{H}^+$) 542,2, Tr = 6,41 min.

Ejemplo de Referencia 87

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-(2-(etilsulfonil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea



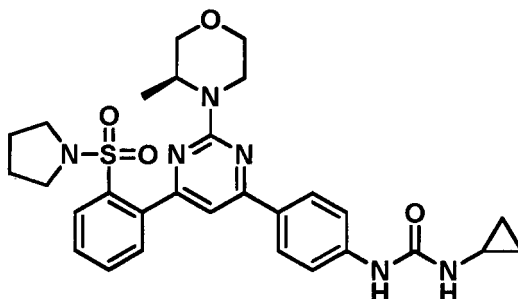
Se irradiaron (S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-ciclopropilurea (intermedio 22), (80 mg, 0,2 mmol), ácido 2-etilsulfonilfenilborónico (64 mg, 0,3 mmol), carbonato sódico (64 mg, 0,6 mmol) y complejo Bis(difenilfosfina)-ferrocenodichloropalladio(N)-DCM (8 mg, 0,01 mmol) en DME/EtOH/Agua (7:3:2) en un microondas Biotage durante 45 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con agua (5 ml), la fase orgánica se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC (pH bajo) para proporcionar un sólido de color pardo. Este se purificó adicionalmente usando un cartucho TsOH, lavando con MeOH, eluyendo el material deseado con NH₃ 2 M en metanol y concentrando al vacío para proporcionar un sólido de color pardo, 57 mg, 55 %.

RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,64 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,25 (1H, s), 6,50 (d, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,65-3,41 (m, 5H), 3,23 (dd, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 0,67-0,63 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 522, Tr = 9,89 min.

Ejemplo de Referencia 88

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidin-4-il)fenil)urea



Se irradiaron (S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-ciclopropilurea (intermedio 22), (80 mg, 0,2 mmol), ácido 2-(pirrolidinilsulfonil)fenilborónico (77 mg, 0,3 mmol), carbonato sódico (64 mg, 0,6 mmol) y complejo Bis(difenilfosfina)-Ferrocenodichloropalladio (N)-DCM (8 mg, 0,01 mmol) en DME/EtOH/agua (7:3:2) en un microondas Biotage durante 45 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con agua (5 ml), la fase orgánica se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC (pH bajo) para proporcionar un sólido de color naranja. Este se purificó adicionalmente usando un cartucho TsOH, lavando con MeOH, eluyendo el material deseado con NH₃ 2 M en metanol y concentrando al vacío para proporcionar un sólido de color pardo, 22 mg, 20 %.

RMN ¹H (d₆-DMSO) 8,64 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,10-3,01 (m, 4H), 1,70-1,66 (m, 4H), 1,23 (d, 3H), 0,67-0,63 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H⁺) 563, Tr = 10,44 min.

Ensayos biológicos**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 cinopérlas mTOR como se describe a continuación. Brevemente, se añadieron compuestos de ensayo (a diversas concentraciones) y la matriz de afinidad (mezcla 1:1 de perlas con ligando de feniltiazol inmovilizado 1 y perlas con ligando fenilmorfolin-cromeno

inmovilizado; documento WO 2009/098021) a alícuotas de lisado celular y se dejó que se unieran a las proteínas 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 unidas y se detectó la presencia de mTOR, PI3K delta (PI3Kd) y de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) que se cuantificaron usando un anticuerpo específico en un procedimiento de inmunotransferencia y el sistema de detección infrarroja Odyssey. Se generaron las curvas de dosis-respuesta para las quinasas individuales y se calcularon los valores de la IC_{50} . 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 2009/098021).

Lavado de la matriz de afinidad

- 10 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, N° 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 %).

- 15 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 °C. El tampón 5xDP se diluyó con tampón 1xDP que contenía DTT 1 mM y NaF, 25 mM.

Preparación de los compuestos de ensayo

- 20 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

- 25 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, N° 182101) en suspensión en medio RPMI 1640 (Invitrogen, N° 21875-034) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Invitrogen) a una densidad entre $0,15 \times 10^6$ y $1,2 \times 10^6$ células/ml. Las células se recogieron mediante centrifugación, se lavaron una vez con tampón 1 x PBS (Invitrogen, N° 14190-094) y los aglomerados celulares se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron posteriormente a -80 °C.

- 30 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 °C (10.000 rpm en Sorvall SLA600, enfriado previamente). El sobrenadante se transfirió a un tubo de ultracentrifuga (UZ)-polycarbonato (Beckmann, 355654) y se centrifugó durante 1 hora a 100.000 g a 4 °C (33.500 rpm en Ti50.2, enfriado previamente).
- 35 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 °C.

Dilución del lisado celular

- 40 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.
- 45

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

- 50 A una placa filtrante de 96 pocillos (Multiscreen HTS, placas de filtro BV, Millipore N° 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 Thermoexer 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 °C y se almacenó a -20 °C.

55

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, N° 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 °C con el primer anticuerpo diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR N° 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 N° 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 °C 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 1: Fuentes y diluciones de anticuerpos

Quinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de la incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
mTOR	Señalización celular N° 2972 (1:500)	Temperatura ambiente	Licor contra inmunoglobulina de conejo 800 (1:5000)
PI3Kdelta	Santa Cruz N° sc-7176 (1:1000)	4 °C	Licor contra inmunoglobulina de conejo 800 (1:2500)
ADNPK	Calbiochem N° NA57 (1:1000)	4 °C	Licor contra inmunoglobulina de ratón 800 (1:5000)

Resultados

Tabla 2: Valores de inhibición (CI₅₀ en µM) tal como se ha determinado en el ensayo de cinoperlas (nivel de actividad: A < 0,1 µM; 0,1 µM ≤ B < 1 µM; 1 µM ≤ C < 10 µM; D ≥ 10 µM).

Ejemplo Número	mTor	PI3Kd	ADNPK
1	C	D	D
2	B	D	D
3	B	D	D
4	B	D	D
5	C	D	D
6	B	D	D
7	C	D	D
8	C	D	D
9	C	D	D
10	C	D	D
11	C	D	D
12	C	D	D
13	C	D	D

(Continuación)

Ejemplo Número	mTor	PI3Kd	ADNPK
14	B	D	D
15	C	D	D
16	C	D	D
17	C	D	D
18	C	D	D
19	C	D	D
20	C	D	D
21	B	D	D
22	C	D	D
23	B	D	D
24	B	D	D
25	B	D	D
26	B	D	C
27	C	C	C
28	C	D	D
29	C	D	C
30	C	C	C
31	C	D	C
32	C	D	C
33	C	C	C
34	C	D	D
35	B	D	D
36	C	D	C
37	C	D	D
38	C	D	D
39	C	D	D
40	B	D	D
41	A	D	D
42	B	D	D
43	B	D	D
44	B	D	D
45	A	C	D
46	B	D	D

(Continuación)

Ejemplo Número	mTor	PI3Kd	ADNPK
47	B	D	D
48	B	D	C
49	B	D	C
50	A	D	C
51	B	D	C
52	B	D	C
53	B	D	D
54	B	D	D
55	B	D	D
56	C	D	D
57	C	D	D
58	C	D	D
59	C	D	D
60	B	D	D
61	B	D	D
62	B	D	D
63	C	D	D
64	B	D	D
65	B	D	D
66	C	D	D
67	C	D	D
68	C	D	D
69	C	D	D
70	C	D	D
71	B	D	D
72	B	D	D

Tabla 3: 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 °C	Contra inmunoglobulina de conejo (1 en 2500)
PI3K beta	Millipore 04-400 (1 en 1000)	25 °C	Contra inmunoglobulina de conejo (1 en 2500)

(Continuación)

Quinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de la incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
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 °C	Contra inmunoglobulina de ratón (1 en 2500)
mTOR	Tecnologías de señalización celular 2972 (1 en 500)	25 °C	Contra inmunoglobulina de conejo (1 en 5000)
ADNPK	Calbiochem NA57 (1 en 1000)	4 °C	Contra inmunoglobulina de ratón (1 en 5000)

Tal como se muestra en la Tabla 4, la selectividad de compuestos de la invención se determinó adicionalmente frente a proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK), PI3K α , PI3K β , PI3K δ , y PI3K γ .

- 5 **Tabla 4: Valores de inhibición (CI₅₀ en μ M) tal como se ha determinado en el ensayo de cinoperlas** (nivel de actividad: A <0,1 μ M; 0,1 μ M $\leq$ B < 1 μ M; 1 μ M $\leq$ C < 10 μ M; D $\geq$ 10 μ M).

Ejemplo Número.	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
1	C	D	-	-	D	-
2	B	D	D	D	D	D
3	B	D	D	D	D	D
4	B	D	D	D	D	D
5	C	D	-	-	D	-
6	B	D	D	D	D	D
7	C	D	D	D	D	D
8	C	D	-	-	D	-
9	C	D	-	-	D	-
10	C	D	-	-	D	-
11	C	D	-	-	D	-
12	C	D	-	-	D	-
13	C	D	-	-	D	-
14	B	D	D	D	D	D
15	C	D	D	D	D	D
16	C	D	-	-	D	-
17	C	D	-	-	D	-
18	C	D	-	-	D	-
19	C	D	-	-	D	-
20	C	D	-	-	D	-
21	B	D	D	D	D	D

(Continuación)

Ejemplo Número.	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
22	C	D	-	-	D	-
23	B	D	D	D	D	D
24	B	D	D	D	D	D
25	B	D	D	D	D	D
26	B	C	D	C	D	D
27	C	C	-	-	C	-
28	C	D	D	D	D	D
29	B	C	C	C	D	D
30	C	C	C	C	C	D
31	C	C	-	-	D	-
32	C	C	-	-	D	-
33	C	C	-	-	C	-
34	C	D	-	-	D	-
35	B	D	D	D	D	D
36	C	C	-	-	D	-
37	B	D	D	D	D	D
38	C	D	D	D	D	D
39	C	D	D	D	D	D
40	B	D	D	D	D	D
41	A	D	D	D	D	D
42	B	D	D	D	D	D
43	B	D	D	D	D	D
44	B	D	D	D	D	D
45	A	D	C	C	C	D
46	B	D	D	D	D	D
47	B	D	D	D	D	D
48	B	C	D	D	D	D
49	B	C	D	D	D	D
50	A	C	D	D	D	D
51	B	C	D	D	D	D
52	B	C	D	D	D	D
53	B	D	C	D	D	D

(Continuación)

Ejemplo Número.	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
54	B	D	D	D	D	D
55	B	D	D	D	D	D
56	C	D	D	D	D	D
57	C	D	D	D	D	D
58	C	D	D	D	D	D
59	C	D	D	D	D	D
60	B	D	D	D	D	D
61	B	C	D	D	D	D
62	B	D	D	D	D	D
63	C	D	D	D	D	D
64	B	D	D	D	D	D
65	B	D	D	D	D	D
66	C	D	D	D	D	D
67	C	D	D	D	D	D
68	C	D	D	D	D	D
69	C	D	D	D	D	D
70	C	D	D	D	D	D
71	B	D	D	D	D	D
72	B	D	D	D	D	D
73	B	D	D	D	D	D
74	B	D	D	D	D	D
75	B	D	D	D	D	D
76	B	D	D	D	D	D
77	B	D	D	D	D	D
78	A	D	D	D	D	D
79	C	D	D	D	D	D
80	A	D	D	D	D	D
81	B	D	D	D	D	D
82	C	D	D	D	D	D
83	B	D	D	D	D	D
84	B	D	D	D	D	D
85	C	D	D	D	D	D
86	B	D	D	D	D	D

(Continuación)

Ejemplo Número.	mTOR	ADNPK	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kd	PI3Kg
87	B	D	D	D	D	D
88	C	D	D	D	D	D

Tal como se muestra en la Tabla 5, el perfil de selectividad de quinasa de compuestos seleccionados de la invención se determinó en ensayos de cinoperlas con detección de espectrometría de masas de quinasas como se ha descrito anteriormente (Bantscheff y col., 2007. Nat Biotechnol. 25(9):1035-1044; WO-A 2006/134056; WO-A 2009/098021). El complemento de proteína quinasa del genoma humano (el quinoma) se ha descrito previamente (Manning y col., 2002. Science 298(5600):1912-1934). Los números de acceso a secuencia se definen mediante el índice internacional de proteínas (IPI) (Kersey y col., 2004. Proteomics 4(7): 1985-1988).

Tabla 5: Valores de inhibición (CI_{50} en μM) según se determinaron en el ensayo de cinoperlas con detección de espectrometría de masas de quinasas (Los niveles de actividad se dan en intervalos de 0,1 μM)

Ejemplo Número									
Subclase de quinasa	Nombre de quinasa	Número de acceso IPI	8	4	6	40	43	46	76
AGC	MSK2	IPI00022536	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	> 10	> 10	n.d.
	PDK1	IPI00002538	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PKCa	IPI00385449	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PKCb	IPI00219628	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PKCd	IPI00329236	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	PKCt	IPI00029196	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PKN1	IPI00412672	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PKN2	IPI00002804	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	> 10	n.d.	n.d.
	RSK2	IPI00020898	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.
	RSK3	IPI00477982	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
Atípico	ADCK1	IPI00787836	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.
	ADCK3	IPI00176469	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ATM	IPI00298306	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ATR	IPI00412298	n.d.	> 10	n.d.	1,1 - 1,2	> 10	> 10	> 10
	BRD2	IPI00440502	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	BRD3	IPI00014266	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	BRD4	IPI00440727	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ADNPK	IPI00296337	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	mTOR	IPI00031410	0,1-0,2	0,3-0,4	0,1-0,2	0,1-0,2	0,1-0,2	0,2-0,3	0,1-0,2
	RIOK2	IPI00306406	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

(Continuación)

Ejemplo Número									
Subclase de quinasa	Nombre de quinasa	Número de acceso IPI	8	4	6	40	43	46	76
CAMK	AMPKa1	IPI00410287	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CaMK1d	IPI00170508	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CaMK2a	IPI00550056	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	CaMK2b	IPI00221305	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CaMK2d	IPI00828081	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CaMK2g	IPI00908444	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CaMK4	IPI00430411	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.
	DRAK2	IPI00916930	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.
	MARK2	IPI00555838	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MARK3	IPI00183118	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MARK4	IPI00064797	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MELK	IPI00006471	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PHKg2	IPI00012891	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.
	PKD2	IPI00009334	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.
	QIK	IPI00465291	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	QSK	IPI00657720	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	STK33	IPI00302351	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.
CK1	CK1a	IPI00448798	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CK1a2	IPI00167096	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.
	CK1d	IPI00011102	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	n.d.
	CK1e	IPI00027729	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CK1g1	IPI00791893	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CK1g2	IPI00297767	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	n.d.
	CK1g3	IPI00218437	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CMGC	CDC2	IPI00026689	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10
	CDK2	IPI00031681	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CDK5	IPI00023530	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CDK6	IPI00023529	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CDK7	IPI00000685	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CDK9	IPI00552413	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CDK10	IPI00014873	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	n.d.	n.d.
	CLK1	IPI00915761	> 10	n.d.	n.d.	> 10	> 10	> 10	n.d.

(Continuación)

Ejemplo Número									
Subclase de quinasa	Nombre de quinasa	Número de acceso IPI	8	4	6	40	43	46	76
	CLK2	IPI00028071	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	> 10	n.d.
	DYRK1A	IPI00014344	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Erk1	IPI00018195	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	Erk2	IPI00003479	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	Erk5	IPI00910923	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	GSK3A	IPI00292228	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	GSK3B	IPI00216190	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	JNK1	IPI00220306	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	JNK2	IPI00303550	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	NLK	IPI00008237	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	p38a	IPI00221141	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	p38b	IPI00019473	n.d.	> 10	> 10	n.d.	> 10	n.d.	n.d.
Quinasa de lípidos	PIK3C3	IPI00873758	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIK3Ca	IPI00031386	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIK3Cb	IPI00031388	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIK3Cd	IPI00384817	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIK3Cg	IPI00292690	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIK4C2B	IPI00291068	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIK4Ca	IPI00070943	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIK4Cb	IPI00641770	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIP5K2A	IPI00009688	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.
	PIP5K2C	IPI00152303	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	AAK1	IPI00916402	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	AurA	IPI00298940	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	AurB	IPI00796914	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	BIKE	IPI00337426	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CaMKK1	IPI00792960	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	CaMKK2	IPI00290239	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CK2a1	IPI00016613	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CK2a2	IPI00020602	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	GAK	IPI00298949	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	GCN2	IPI00163851	n.d.	> 10	> 10	n.d.	> 10	> 10	n.d.

(Continuación)

Ejemplo Número									
Subclase de quinasa	Nombre de quinasa	Número de acceso IPI	8	4	6	40	43	46	76
Otra	HRI	IPI00328149	> 10	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	IKKe	IPI00029045	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MPSK1	IPI00915837	n.d.	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	> 10
	MYT1	IP100909627	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	NEK2	IPI00021331	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	NEK9	IPI00301609	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PIK3R4	IPI00024006	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	PLK4	IPI00410344	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	SgK223	IPI00739386	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	TBK1	IPI00293613	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ULK3	IPI00910978	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	Weel	IPI00025830	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
STE	GCK	IPI00149094	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	HPK1	IPI00020258	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	KHS1	IPI00294842	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MAP2K1	IPI00219604	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	MAP2K2	IPI00003783	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	MAP2K5	IPI00158248	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MAP3K1	IPI00855985	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MAP3K2	IPI00513803	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MAP3K3	IPI00181703	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	> 10
	MAP3K4	IPI00386260	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MAP3K5	IPI00412433	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	> 10
	MST1	IPI00011488	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MST2	IPI00411984	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	> 10	> 10	n.d.
	PAK4	IPI00014068	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	SLK	IPI00022827	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	TAO2	IPI00006283	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	TAO3	IPI00410485	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ABL	IPI00221171	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	> 10
	ACK	IPI00552750	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ARG	IPI00329488	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

ES 2 535 116 T3

(Continuación)

Ejemplo Número									
Subclase de quinasa	Nombre de quinasa	Número de acceso IPI	8	4	6	40	43	46	76
TK	BLK	IPI00554756	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	BTK	IPI00029132	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	CSK	IPI00013212	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	DDR1	IPI00657861	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	EphA3	IPI00298105	> 10	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	n.d.
	EphB2	IPI00021275	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	EphB6	IPI00005222	n.d.	> 10	> 10	> 10	n.d.	> 10	n.d.
	FAK	IPI00413961	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	FER	IPI00029263	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	FGR	IPI00016871	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	FYN	IPI00219012	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	INSR	IPI00025803	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.
	ITK	IPI00004566	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	JAK1	IPI00784013	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	JAK2	IPI00031016	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	n.d.	> 10	n.d.
	JAK3	IPI00219418	n.d.	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	KIT	IPI00022296	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	> 10	> 10	n.d.
	LCK	IPI00515097	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	LYN	IPI00298625	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	PYK2	IPI00029702	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	SRC	IPI00328867	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	SYK	IPI00018597	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	TEC	IPI00000878	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	TYK2	IPI00022353	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	YES	IPI00013981	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ZAP70	IPI00329789	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	n.d.
TKL	ACTR2B	IPI00437565	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ALK2	IPI00029219	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ALK4	IPI00005732	> 10	> 10	> 10	> 10	n.d.	> 10	> 10
	ARAF	IPI00020578	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	BMPR1A	IPI00005731	> 10	n.d.	> 10	> 10	n.d.	> 10	> 10
	BMPR2	IPI00783156	n.d.	n.d.	n.d.	> 10	n.d.	n.d.	n.d.

(Continuación)

Ejemplo Número									
Subclase de quinasa	Nombre de quinasa	Número de acceso IPI	8	4	6	40	43	46	76
	BRAF	IPI00303797	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	ILK	IPI00013219	> 10	> 10	n.d.	> 10	> 10	n.d.	> 10
	IRAK1	IPI00293652	n.d.	> 10	n.d.	> 10	> 10	> 10	> 10
	LIMK1	IPI00291702	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	LIMK2	IPI00025698	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MLK3	IPI00000977	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.
	RIPK2	IPI00021917	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	RIPK3	IPI00847572	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	TESK1	IPI00018182	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	n.d.
	TESK2	IPI00102677	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	TGFBRI	IPI00005733	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	TGFBRI2	IPI00164934	n.d.	> 10	> 10	> 10	n.d.	> 10	> 10
	ZAK	IPI00329638	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

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). 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 embrionario 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 °C 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 °C durante 2 horas. A continuación se añadieron 20 µl de tampón de lisis concentrado 5x (NaCl 750 mM, Tris 100 mM pH 7,4, EDTA 5 mM, EGTA 5 mM, Triton X-100 al 5 %), las placas se precitaron y se incubaron durante 15 minutos a 4 °C 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 6: Datos del ensayo celular fosfo-Akt y fosfo-S6 (nivel de actividad: A <0,1 μ M; 0,1 μ M $\leq$ B < 1 μ M; 1 μ M $\leq$ C < 10 μ M; D $\geq$ 10 μ M).

Ejemplo Número.	pAKT	pS6
2	A	A
3	-	A
4	-	A
6	A	A
7	-	B
14	-	B
15	-	B
21	B	A
22	-	B
23	A	B
24	-	B
25	-	B
26	-	B
28	-	C
29	-	B
30	-	C
34	-	B
35	-	B
37	-	B
38	-	B
39	-	B
40	A	A
41	A	A
42	A	B
43	A	A
44	A	A
45		B
46	A	A
47	A	A
48		B
49		B
50		B
51		B

(Continuación)

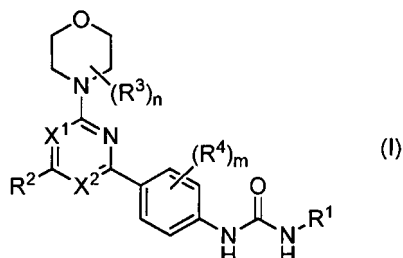
Ejemplo Número.	pAKT	pS6
52		B
53		B
54		B
55		B
56		B
57		B
58		B
59		B
60	A	A
61	A	A
62	A	B
63		B
64	A	A
65	-	B
66	-	B
67	-	B
68	-	B
69	-	A
70	-	B
71	-	A
72	-	B
73	-	A
74	A	A
75	-	B
76	A	A
77	A	A
78	A	A
79	-	B
80	-	A
81	-	A
82	-	A
83	-	A
84	-	C

(Continuación)

Ejemplo Número.	pAKT	pS6
86	-	B
87	-	A
88	-	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



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

- 5 R^1 es H; T^1 ; o alquilo C_{1-6} ; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 , que son iguales o diferentes;
 R^5 es halógeno; CN; OR^6 ; o $N(R^6R^{6a})$;
 T^1 es fenilo; heterociclilo de 4 a 7 miembros; o cicloalquilo C_{3-7} , en el que T^1 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} , que son iguales o diferentes;
- 10 R^{5a} es halógeno; CN; OR^6 ; $N(R^6R^{6a})$; 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^6 , R^{6a} 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;
 R^2 es H; o T^2 ;
- 15 T^2 es fenilo o heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros, en el que T^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , que son iguales o diferentes;
 R^7 es halógeno; CN; OR^8 ; $CO(O)R^8$; $C(O)N(R^8R^{8a})$; $S(O)_2N(R^8R^{8a})$; $S(O)N(R^8R^{8a})$; $S(O)_2R^8$; $S(O)R^8$; $N(R^8R^{8a})$;
 $N(R^8)C(O)R^{8a}$; $N(R^8)S(O)_2R^{8a}$; $N(R^8)S(O)R^{8a}$;
 $N(R^8)C(O)N(R^{8a}R^{8b})$; $N(R^8)C(O)OR^{8a}$; $OC(O)N(R^8R^{8a})$; o alquilo C_{1-6} ; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^9 , que son iguales o diferentes;
- 20 R^8 , R^{8a} , R^{8b} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} ; y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^9 , que son iguales o diferentes y en los que el heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{9a} , que son iguales o diferentes;
- 25 R^9 es halógeno; CN; OR^{10} ; $C(O)OR^{10}$; $C(O)R^{10}$; $C(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)_2R^{10}$; $N(R^{10}R^{10a})$;
 $OC(O)R^{10}$; $N(R^{10})C(O)R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)R^{10a}$; $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$;
 $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$; $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$; o heterociclilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} , que son iguales o diferentes;
- 30 R^{9a} es halógeno; CN; $C(O)OR^{10}$; OR^{10} ; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^{10}$; $C(O)N(R^{10}R^{10a})$;
 $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$; $S(O)N(R^{10}R^{10a})$; $OC(O)R^{10}$; $N(R^{10})C(O)R^{10a}$;
 $N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$; $N(R^{10})S(O)R^{10a}$; $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$; $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$; $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$; o alquilo, en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11a} , que son iguales o diferentes;
 R^{10} , R^{10a} , R^{10b} 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;
- 35 R^{11} , R^{11a} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno; 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;
cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-6} , en el que R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
cada R^4 es independientemente halógeno;
- 40 m es 0, 1 o 2
n es 0, 1 o 2
uno de X^1 , X^2 es $C(R^{12})$ y el otro es N;
 R^{12} es H; halógeno; CN; 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.
- 45 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es H; o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 , que son iguales o diferentes; o cicloalquilo C_{3-7} , en el que cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} , que son iguales o diferentes.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 es T^2 .
4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que T^2 está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^7 , que son iguales o diferentes.
- 50

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^7 es H; CN ; $S(O)R^8$; $S(O)_2R^8$; $N(R^8)SO_2R^{8a}$; $SO_2N(R^8R^{8a})$; $N(R^8)C(O)R^{8a}$; $C(O)N(R^8R^{8a})$; $CO(O)R^8$; o CH_2R^9 .
6. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 es H.
7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 es metilo.
8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^4 es F.
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que m, n son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 0; y 1.
10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que X^1 es N.
11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^{12} es H.
12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 1-ciclopropil-3-(4-(2-morfolino-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-etil-3-(4-(6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6-(3-metilmorfolino)-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-(4-(6-(2-cianofenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-etilurea;
 - (S)-N-(2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 - (S)-N-(2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)acetamida;
 - ácido (S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)benzoico;
 - (S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)benzamida;
 - (S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 - (S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-etil-3-(4-(6-(2-(hidroximetil)fenil)-2-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-etil-3-(4-(6-(3-metilmorfolino)-2-fenilpirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-etil-3-(4-(2-(3-metilmorfolino)-6-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - 2-(6-(4-(3-etilureido)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)-N-metilbencenosulfonamida;
 - 1-etil-3-(4-(6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 - 1-ciclopropil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea;
 - 1-metil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea;
 - 1-ciclopropil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
 - 1-etil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
 - 1-metil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
 - 1-propil-3-(4-(2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)urea;
 - 1-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)-3-propilurea;
 - 1-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea;
 - (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 - (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea;
 - 1-etil-3-(4-(4-morfolinopirimidin-2-il)fenil)urea; y
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)pirimidin-2-il)fenil)urea.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más composiciones farmacéuticas diferentes.
14. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como un medicamento.
15. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado con mTOR.
16. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad inmunológica, inflamatoria,

autoinmune, o alérgicas o rechazo al trasplante o una enfermedad de hospedador frente a injerto.

17. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa.

18. Un compuesto de la reivindicación 17, en el que la enfermedad es cáncer.

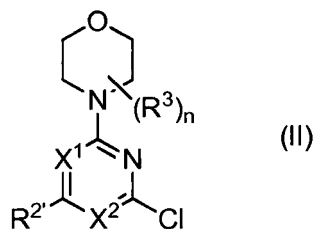
5 19. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

20. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la autofagia.

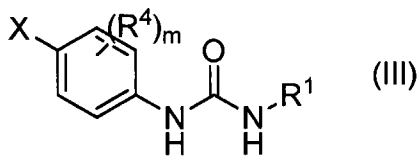
10 21. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección vírica.

22. Un procedimiento de preparación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



15 en la que R^3 , n , X^1 , X^2 tienen el significado que se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y R^2 es H cuando R^2 es H, o R^2 es Cl cuando R^2 es T^2 , con un compuesto de fórmula (III)



20 en la que R^1 , R^4 , m tienen el significado que se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y X es un éster o ácido borónico en una reacción de Suzuki, para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es H; o cuando R^2 es T^2

(a') hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en dos reacciones de Suzuki con un compuesto de fórmula R^2 -X, en la que X es un ácido borónico o éster borónico, y posteriormente con un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es T^2 .