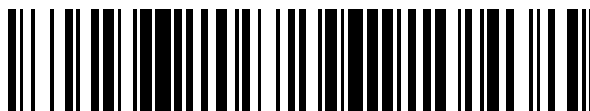


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 508**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2010 E 10706035 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2403847**

54 Título: **Derivados de triazina como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

06.03.2009 GB 0903949

07.09.2009 GB 0915586

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

29.04.2016

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

ALLEN, DANIEL REES;

BÜRLI, ROLAND;

HAUGHAN, ALAN FINDLAY;

MACDONALD, JONATHAN DAVID;

MATTEUCCI, MIZIO;

NASH, DAVID JOHN;

OWENS, ANDREW PATE;

RAPHY, GILLES;

SAVILLE-STONES, ELIZABETH ANNE y

SHARPE, ANDREW

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 568 508 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 triazina como inhibidores de cinasas

La presente invención se refiere a una clase de derivados de triazina sustituida, y a su uso en terapia. Más particularmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención son derivados de [1,3,5]triazin-2-ilo sustituidos. Estos compuestos son inhibidores selectivos de enzimas fosfoinositida 3-cinasas (PI3Ks), y por consiguiente son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas adversas.

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

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son inhibidores de PI3K potentes y selectivos, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversas dolencias humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y rechazo a los transplantes; trastornos cardiovasculares que incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (p.ej. durante fallo cardíaco); trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, trauma de la cabeza y ataques epilépticos; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; afecciones oncológicas que incluyen leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma, y cánceres humanos del hígado, hueso, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cérvix; dolor y trastornos nociceptivos; y trastornos oftálmicos que incluyen degeneración macular asociada a la edad (ARMD).

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

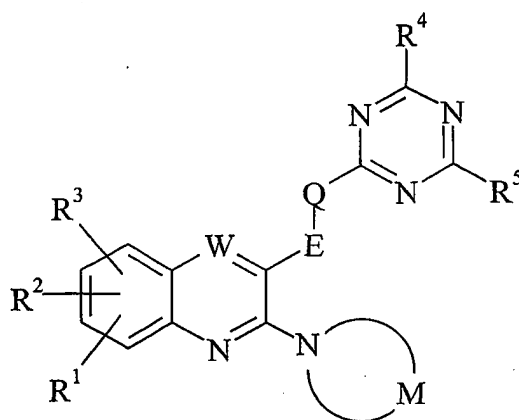
Las solicitudes de patente internacional WO 2008/118454, WO 2008/118455 y WO 2008/118468 describen diversas series de derivados de quinolina y quinoxalina que están estructuralmente relacionados unos con otros y se afirma que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3K δ humana y para ser de uso en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por PI3K.

La solicitud de patente internacional en tramitación con la presente PCT/GB2008/004171, publicada el 2 de julio de 2009 como WO 2009/081105, la solicitud de patente internacional en tramitación con la presente PCT/GB2009/002504 (que reivindica prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido 0819593.5) y la solicitud de patente internacional en tramitación con la presente PCT/GB2010/000243 (que reivindica prioridad de las solicitudes de patente del Reino Unido 0902450.6 y 0914533.5) describen clases independientes de derivados de heteroarilo bicíclicos condensados como inhibidores selectivos de enzimas PI3K que son beneficiosos en el tratamiento de afecciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas adversas.

Ninguna de la técnica anterior disponible hasta la fecha, sin embargo, describe o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de triazina sustituida proporcionados por la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de PI3K potentes y selectivos que tienen una afinidad de unión (IC_{50}) para la isoforma humana de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, usualmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 μ M o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que una cifra de IC_{50} menor denota un compuesto más activo). Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva 10 veces mayor, típicamente al menos una afinidad selectiva 20 veces mayor, adecuadamente al menos una afinidad selectiva 50 veces mayor, e idealmente al menos una afinidad selectiva 100 veces mayor, para la isoforma humana PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ en relación a otras cinasas humanas.

El documento US 2007/015758 describe derivados de quinolina para el tratamiento de trastornos cardiovasculares y diabetes. La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

E representa una cadena de alquileo C₁₋₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

Q representa oxígeno, azufre, N-R⁶ o un enlace covalente;

- 5 M representa el residuo de un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene un átomo de nitrógeno y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, pero que no contiene más que un átomo de O o S;

W representa C-R⁷ o N;

- 10 R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, arilalquilo(C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo o dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo;

- 15 R⁴ y R⁵ representan independientemente alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆), grupos cualquiera de los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes; o hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NR^cSO₂R^e, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c o -SO₂NR^bR^c;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- 20 R⁷ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R^a representa alquilo C₁₋₆, difluorometilo o trifluorometilo;

R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo(C₁₋₆), arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆), grupos cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes;

- 25 R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R^d representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R^e representa alquilo C₁₋₆.

- 30 Donde se dice que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (I) anteriores está opcionalmente sustituido, este grupo puede ser no sustituido, o estar sustituido por uno o más sustituyentes. Por regla general, tales grupos serán no sustituidos, o estarán sustituidos por uno o dos sustituyentes.

- 35 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Pueden ser útiles, sin embargo otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido, que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico,

ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención llevan un resto ácido, p.ej. carboxi, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p.ej. sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p.ej. sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p.ej. sales de amonio cuaternario.

5 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) anteriores. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, p.ej. disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéricos tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes estéricos tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

10 Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal y ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquil(C₁₋₆)tio", "alquil(C₁₋₆)sulfonilo" y "alquil(C₁₋₆)amino" son para ser interpretadas de manera correspondiente.

15 La expresión "cadena de alquileo C₁₋₃" se refiere a una cadena de alquileo lineal o ramificada divalente que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

20 Grupos cicloalquilo C₃₋₇ específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos aril-alquilo(C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

25 Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos, incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropirranilo, cromano, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, homomorfolinilo y tiomorfolinilo.

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

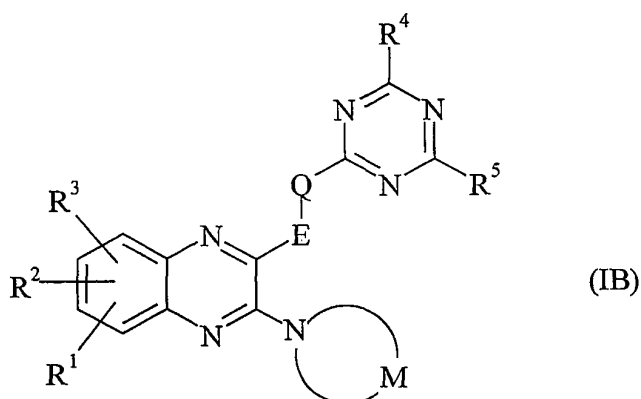
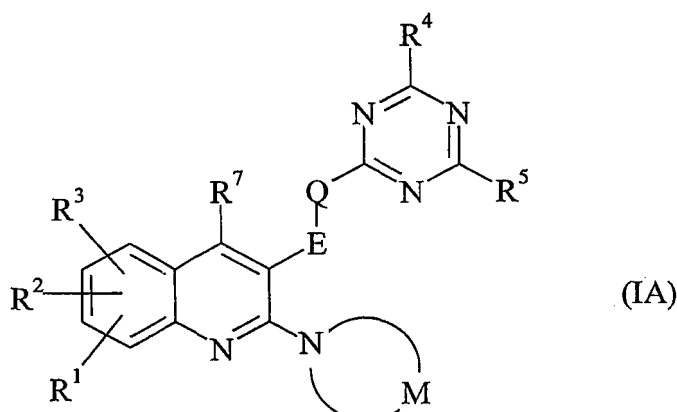
35 El término "halógeno", como se emplea en la presente memoria, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

40 Donde los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Donde los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La invención es para ser entendida para extenderse a todos los tales enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas en lo sucesivo pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto (CH₂C=O) ↔ enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O) ↔ hidroximiina (N=COH). La fórmula (I) y las fórmulas representadas en lo sucesivo pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre otra cosa.

50 Es de entender que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, pueden estar presentes de hecho en la forma de cualquiera de sus isótopos existentes en la naturaleza, siendo preferido el (los) isótopo(s) más abundante(s). Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, puede estar presente como átomo de ¹H, ²H (deuterio) o ³H (tritio), preferiblemente ¹H. De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, puede estar presente como átomo de ¹²C, ¹³C o ¹⁴C, preferiblemente ¹²C.

En una realización, W representa C-R⁷. En otra realización, W representa N.

55 Subclases específicas de compuestos de acuerdo con la presente invención se representan por los compuestos de fórmula (IA) y (IB):



en donde E, Q, M, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷ son como se definieron anteriormente.

5 Valores típicos de E incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)metileno, (metil)etileno y (dimetil)etileno, cadenas cualquiera de las cuales puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes. Adecuadamente, tales cadenas son no sustituidas, monosustituidas o disustituidas. Preferiblemente, tales cadenas son no sustituidas o monosustituidas. En una realización, tales cadenas son no sustituidas. En otra realización, tales cadenas son monosustituidas.

10 Ejemplos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo representada por E incluyen trifluorometilo, arilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilalcoxi(C₁₋₆), aminocarbonilalcoxi(C₁₋₆), trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo y dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo.

Ejemplos de sustituyentes particulares en la cadena de alquileo representada por E incluyen trifluorometilo, fenilo, oxo, hidroxilo, etoxi, etoxicarbonilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, trifluorometoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

15 Valores adecuados de E incluyen metileno (-CH₂-) y (metil)metileno.

Un valor particular de E es (metil)metileno, es decir, -CH(CH₃)-

Otro valor de E es metileno, es decir, -CH₂-.

Valores adecuados de Q incluyen oxígeno y N-R⁶.

20 En una realización, Q representa oxígeno. En otra realización, Q representa azufre. En una realización adicional, Q representa N-R⁶. En aún otra realización adicional, Q representa un enlace covalente.

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

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

más que uno es O o S. En aún otra realización adicional, el anillo monocíclico del que M es el residuo contiene un átomo de nitrógeno y tres heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, de los que no más que uno es O o S.

5 Valores seleccionados del anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo y [1,4]diazepan-1-ilo, anillos cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

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

10 Valores típicos del anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo, anillos cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

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

Ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en el anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, hidroxil, hidroxialquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, fenilamino, piridinilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino y aminocarbonilo. Ejemplos adicionales incluyen cicloalquil(C₃₋₇)carbonilo, alcoxi(C₂₋₆)carbonilalquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilalquilo(C₁₋₆) y heterocicloalquil(C₃₋₇)carbonilalquilo(C₁₋₆). Ejemplos adicionales incluyen trifluoroetilo, hidroxialquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxialquilo(C₁₋₆) y alquil(C₂₋₆)carbonilaminoalquilo(C₁₋₆).

25 Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)sulfonilo, hidroxil, hidroxialquilo(C₁₋₆), trifluoroetilo, oxo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, hidroxialquil(C₂₋₆)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)carbonilo, carboxialquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, alcoxi(C₂₋₆)carbonilalquilo(C₁₋₆), alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminoalquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilalquilo(C₁₋₆) y heterocicloalquil(C₃₋₇)carbonilalquilo(C₁₋₆).

30 Ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados en el anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen alquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, hidroxil, oxo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)carbonilo, alcoxi(C₂₋₆)carbonilalquilo(C₁₋₆), alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilalquilo(C₁₋₆) y heterocicloalquil(C₃₋₇)carbonilalquilo(C₁₋₆).

35 Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxil, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, terc-butoxicarbonilamino y aminocarbonilo. Ejemplos adicionales incluyen ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, metilsulfonilamino, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilmetilo y morfolinilcarbonilmetilo. Ejemplos adicionales incluyen trifluoroetilo, terc-butilcarbonilo, hidroxiacetilo, carboximetilo y acetilaminometilo.

45 Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen fluoro, metilo, isopropilo, metoximetilo, metilsulfonilo, hidroxil, hidroxietilo, trifluoroetilo, oxo, acetilo, terc-butilcarbonilo, hidroxiacetilo, ciclopropilcarbonilo, carboximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, acetilamino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilmetilo y morfolinilcarbonilmetilo.

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxil, oxo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, etoxicarbonilmetilo, acetilamino, metilsulfonilamino, dimetilaminocarbonilmetilo y morfolinilcarbonilmetilo.

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

50 Valores seleccionados del anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, fluoropirrolidin-1-ilo, difluoropirrolidin-1-ilo, (metoximetil)-pirrolidin-1-ilo, hidroxipirrolidin-1-ilo, (acetilamino)pirrolidin-1-ilo, (acetilaminometil)pirrolidin-1-ilo, oxoimidazolidin-1-ilo, (acetilamino)piperidin-1-ilo, (metilsulfonilamino)piperidin-1-ilo, (aminocarbonil)piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, metilmorfolin-4-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, dioxotiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, isopropilpiperazin-1-ilo, dimetilpiperazin-1-ilo, (metilsulfonil)-piperazin-1-ilo, (hidroxietil)piperazin-1-ilo, (trifluoroetil)piperazin-1-ilo, oxopiperazin-1-ilo, (metil)(oxo)piperazin-1-ilo, acetilpiperazin-1-ilo, (terc-butilcarbonil)piperazin-1-ilo, (hidroxiacetil)piperazin-1-ilo, (ciclopropilcarbonil)piperazin-1-ilo, (carboximetil)-

piperazin-1-ilo, (metoxicarbonil)piperazin-1-ilo, (etoxicarbonilmetil)piperazin-1-ilo, (dimetilaminocarbonil)piperazin-1-ilo, (dimetilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo, (morfolinilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo, oxo-[1,4]diazepan-1-ilo y acetil-[1,4]diazepan-1-ilo.

5 Valores específicos del anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2-(metoximetil)-pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-(acetilamino)pirrolidin-1-ilo, 3-(acetilaminometil)pirrolidin-1-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 4-(acetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(metilsulfonilamino)piperidin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(isopropil)piperazin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-metil-3-oxopiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(terc-butilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-1-oxoetil)-piperazin-1-ilo, 4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(metoxicarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminocarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 5-oxo-[1,4]diazepan-1-ilo y 4-acetil-[1,4]diazepan-1-ilo.

15 Valores típicos del anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-(acetilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 4-(acetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(metilsulfonilamino)piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-metil-3-oxopiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(ciclopropilcarbonil)-piperazin-1-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo y 5-oxo-[1,4]diazepan-1-ilo.

20 Valores particulares del anillo monocíclico del que M es el residuo incluyen pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y 3-oxopiperazin-1-ilo.

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

Valores típicos de R¹, R² y/o R³ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆) y alcoxi C₁₋₆.

25 Adecuadamente, R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, fluro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxil, metoxil, difluorometoxil, trifluorometoxil, metiltio, metilsulfonil, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarboniloamino, metilsulfoniloamino, formilo, acetilo, carboxil, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo o dimetilaminosulfonilo.

Típicamente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆) o alcoxi C₁₋₆.

30 Valores ilustrativos de R¹ incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.

Adecuadamente, R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, típicamente metilo.

35 En una realización, R¹ representa hidrógeno. En otra realización, R¹ representa halógeno, especialmente fluro, cloro o bromo, particularmente fluro o cloro. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fluro. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa cloro. En un aspecto adicional de esa realización, R¹ representa bromo. En una realización adicional, R¹ representa alquilo C₁₋₆, particularmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R¹ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa etilo. En aún otra realización adicional, R¹ representa aril-alquilo(C₁₋₆), especialmente bencilo. En una realización adicional, R¹ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxil.

Típicamente, R² representa hidrógeno o halógeno.

40 En una realización, R² representa hidrógeno. En otra realización, R² representa halógeno, particularmente fluro o cloro. En un aspecto de esa realización, R² representa fluro. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro.

Típicamente, R³ representa hidrógeno.

En una realización particular, R² y R³ representan ambos hidrógeno.

45 Ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R⁴ y/o R⁵ incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxil, trifluorometoxil, alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfonil, hidroxil, hidroxialquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxil, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, fenilamino, piridinilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino y aminocarbonilo.

50 Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R⁴ y/o R⁵ incluyen fluro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxil, isopropoxil, difluorometoxil, trifluorometoxil, metoximetil, metiltio, etiltio, metilsulfonil, hidroxil, hidroximetil, hidroxietil, aminometil, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxil, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-

butoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, terc-butoxicarbonilamino y aminocarbonilo.

Valores adecuados de R^4 incluyen hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-NR^bR^c$.

Valores típicos de R^4 incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

- 5 En una realización, R^4 representa hidrógeno. En otra realización, R^4 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En una realización adicional, R^4 representa $-NR^bR^c$.

Valores adecuados de R^5 incluyen alquilo C_{1-6} y $-NR^bR^c$.

En una realización, R^5 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En otra realización, R^5 representa $-NR^bR^c$.

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

- 10 Valores adecuados del grupo R^6 incluyen hidrógeno y metilo.

Típicamente, R^7 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En una realización, R^7 representa hidrógeno. En otra realización, R^7 representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R^7 representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R^7 representa cloro. En una realización adicional, R^7 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En una realización adicional, R^7 representa alcoxi C_{1-6} , especialmente metoxi.

- 15 Valores adecuados del grupo R^7 incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo y metoxi. Adecuadamente, R^7 representa hidrógeno o metilo. Típicamente, R^7 representa hidrógeno.

En una realización, R^8 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En otra realización, R^8 representa difluorometilo. En una realización adicional, R^8 representa trifluorometilo.

- 20 Adecuadamente, R^b representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} o aril-alquilo(C_{1-6}), grupos cualquiera de cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Valores típicos de R^b incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

- 25 Ilustrativamente, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, grupos cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

- 30 Ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^b incluyen halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi(C_{1-6})alquilo(C_{1-6}), alquil(C_{1-6})tio, alquil(C_{1-6})sulfonilo, hidroxilo, hidroxialquilo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil(C_{2-6})carbonilo, carboxi, alcoxi(C_{2-6})carbonilo, amino, alquil(C_{1-6})amino, dialquil(C_{1-6})amino, fenilamino, piridinilamino, alquil(C_{2-6})carbonilamino, alcoxi(C_{2-6})carbonilamino y aminocarbonilo.

- 35 Un ejemplo particular de un sustituyente adecuado en R^b es alcoxi C_{1-6} .

Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^b incluyen fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, terc-butoxicarbonilamino y aminocarbonilo.

- 40 Un ejemplo particular de un sustituyente específico en R^b es metoxi.

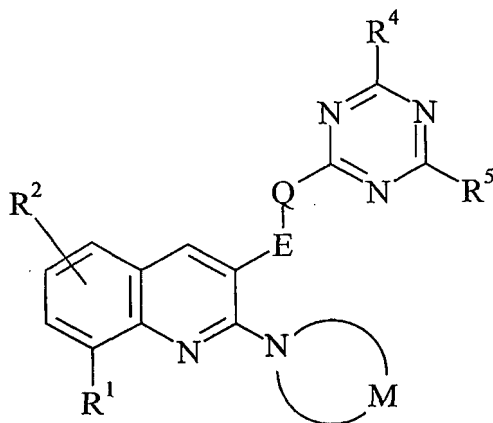
En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En una realización adicional, R^b representa arilalquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^b representa metoxibencilo.

- 45 Adecuadamente, R^c representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} . En una realización, R^c es hidrógeno. En otra realización, R^c representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R^c representa cicloalquilo C_{3-7} , p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

Adecuadamente, R^o representa metilo.

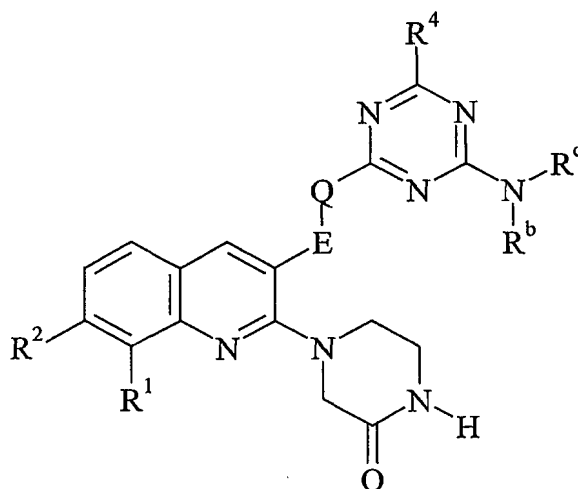
Una subclase de compuestos según la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIA) y N-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIA)

5 en donde E, Q, M, R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente.

Un subconjunto particular de los compuestos de fórmula (IIA) anteriores se representa por los compuestos de fórmula (IIB) y N-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIB)

en donde E, Q, R¹, R², R⁴, R^b y R^c son como se definieron anteriormente.

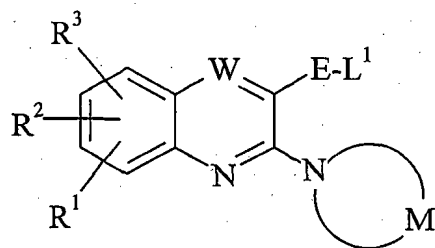
10 Nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos acompañantes, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención descrito anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

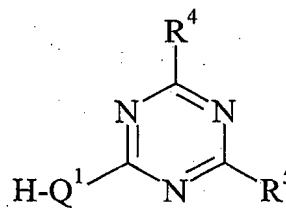
Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tomar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

20 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p.ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o

- hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p.ej. lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p.ej. estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p.ej. almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (p.ej. laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser revestidos por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.
- 5
- 10 Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.
- Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.
- Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral por inyección, p.ej. por inyección de bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p.ej., en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, p.ej. viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.
- 15
- 20 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular como una preparación en depósito. Tales formulaciones de larga actuación se pueden administrar por implantación o por inyección intramuscular.
- Para administración nasal o administración por inhalación, los compuestos según la presente invención se pueden administrar convenientemente en la forma de una presentación en pulverizador de aerosol para paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej. diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.
- 25
- 30 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para la administración.
- Para administración tópica los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetoarílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.
- 35
- 40 Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones micronizadas en suero salino estéril de pH ajustado, isotónico, con o bien sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercurio, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para administración oftálmica los compuestos se pueden formular en una pomada tal como vaselina.
- Para administración rectal los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y así se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- 45
- 50 La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y la afección del paciente a ser tratada. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden oscilar de alrededor de 10 ng/kg a 1.000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p.ej. alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1.000 mg, p.ej. de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1.000 mg, para administración nasal o
- 55 administración por inhalación o insuflación.
- Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Q representa oxígeno, azufre o N-R⁶ se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



(III)



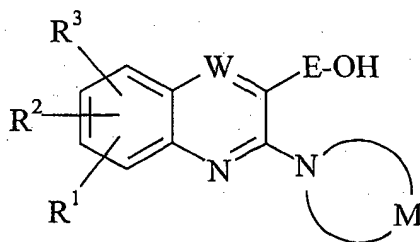
(IV)

en donde L^1 representa un grupo saliente adecuado, Q^1 representa oxígeno, azufre o $N-R^6$, y E, M, W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente.

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

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

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



(V)

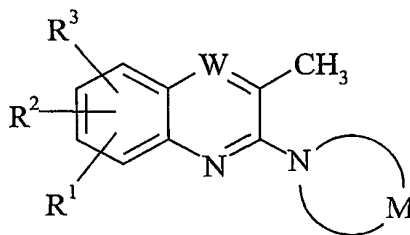
10

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

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

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

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



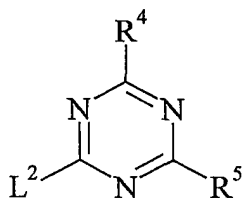
(VI)

20

en donde, W, R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente; por bromación.

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

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



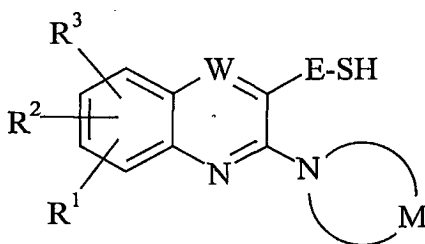
(VII)

en donde R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, y L^2 representa un grupo saliente adecuado.

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

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

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



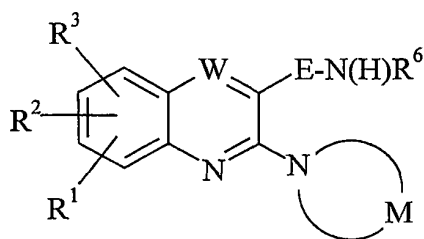
(VIII)

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

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

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

- 25 En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en donde Q representa N- R^6 se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (IX):



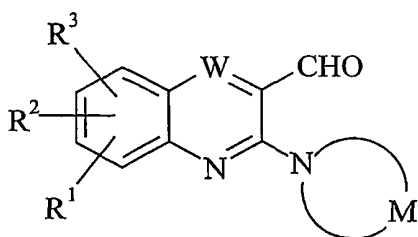
(IX)

en donde E, M, W, R¹, R², R³ y R⁶ son como se definieron anteriormente.

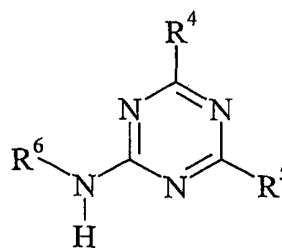
La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p.ej. tetrahidrofurano, n-butanol, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o 1,4-dioxano. La reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada, p.ej. una base orgánica tal como N,N-diisopropilamina.

Los compuestos Intermedios de fórmula (IX) en donde R⁶ representa hidrógeno se pueden preparar tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con ftalimida de potasio; seguido de tratamiento del compuesto resultante con hidrazina. Alternativamente, se pueden preparar tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con azida de sodio; seguido de tratamiento del compuesto resultante con trifenilfosfina.

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) en donde E representa metileno y Q representa N-R⁶ se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI):



(X)



(XI)

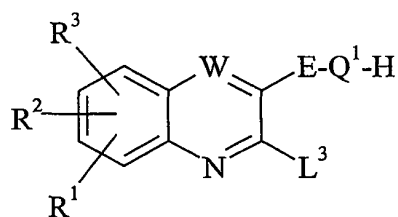
en donde M, W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron anteriormente; en condiciones reductoras.

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

Los compuestos Intermedios de fórmula (IX) en donde E representa metileno y R⁶ representa alquilo C₁₋₆, p.ej. metilo, se pueden preparar tratando un compuesto adecuado de fórmula (X) anterior con una alquil(C₁₋₆)-amina, p.ej. metilamina, en presencia de n-propóxido de titanio(IV) y una base, p.ej. una base orgánica tal como N,N-diisopropilamina; seguido de tratamiento del compuesto resultante con un agente reductor, p.ej. triacetoxiborohidruro de sodio.

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

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



(XII)



(XIII)

en donde E, Q1, M, W, R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente, y L³ representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L³ es típicamente un átomo de halógeno, p.ej. cloro.

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

10 Donde no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (IV), (VI), (VII), (X), (XI), (XII) y (XIII) se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procedimientos anteriores puede, donde sea apropiado, ser elaborado posteriormente hasta un compuesto adicional de fórmula (I) por técnicas conocidas en la técnica. A modo de ilustración, un compuesto de fórmula (I) en donde R⁴ y/o R⁵ es un átomo de halógeno, p.ej. cloro, puede ser convertido en el compuesto correspondiente en donde R⁴ y/o R⁵ es amino (-NH₂) por tratamiento con amoniaco. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) en donde R⁴ y/o R⁵ es un átomo de halógeno, p.ej. cloro, puede ser convertido en el compuesto correspondiente en donde R⁴ y/o R⁵ es alquil(C₁₋₆)amino (p.ej. metilamino o terc-butilamino), dialquil(C₁₋₆)amino (p.ej. dimetilamino) o arilamino (p.ej. fenilamino) por tratamiento con la alquil(C₁₋₆)amina apropiada (p.ej. metilamina o terc-butilamina), dialquil(C₁₋₆)amina (p.ej. dimetilamina) o arilamina (p.ej. anilina) respectivamente.

20 Un compuesto de fórmula (I) en donde el anillo monocíclico del que M es el residuo está sustituido por un grupo que contiene éster (p.ej. un grupo alcoxi(C₂₋₆)carbonilalquilo(C₁₋₆) tal como etoxycarbonilmetilo) puede ser convertido en el compuesto correspondiente en donde el anillo monocíclico del que M es el residuo está sustituido por un grupo que contiene ácido carboxílico (p.ej. un grupo carboxialquilo(C₁₋₆) tal como carboximetilo) por tratamiento con un reactivo básico, p.ej. una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio.

25 Donde se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado puede ser separado de la misma en una etapa apropiada por métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina conjuntamente con un sistema disolvente apropiado.

30 Donde los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados por técnicas convencionales. En particular, donde se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I) este puede ser producido a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos, p.ej. sales, por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), p.ej. un racemato, y un compuesto quiral apropiado, p.ej. una base quiral. Después los diastereómeros pueden ser separados por cualquier medio convencional, por ejemplo por cristalización, y recuperarse el enantiómero deseado, p.ej. por tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro procedimiento de resolución un racemato de fórmula (I) puede ser separado usando HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular usando un compuesto Intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos anteriormente. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática específica a enantiómeros, p.ej. una hidrólisis de éster usando una esterasa, y purificando después solamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro a partir de la antípoda de éster sin reaccionar. También se puede usar cromatografía, recrystalización y otros procedimientos de separación convencionales con compuestos Intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

45 Durante cualquiera de las secuencias de síntesis anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas concernidas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley &

Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores pueden ser retirados en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

5 Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben potencialmente la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas.

Ensayos de inhibición de enzimas

10 La medición de la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de cinasa lípida de las cuatro clases de isoformas de cinasa 1 PI3 (α , β , γ y δ) se realizó usando un ensayo de fluorescencia homogéneo resuelto en el tiempo disponible en el mercado como describen Gray et al., Anal. Biochem., 2003, 313, 234-245, según las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se realizaron en ATP 2 μ M y una concentración de cinasa 1 PI3 de clase purificada conocida para generar producto dentro del intervalo lineal del ensayo. Se añadieron al ensayo diluciones de inhibidor en DMSO y se compararon con ensayos ejecutados en presencia de 2% (v/v) de DMSO solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor requerida para inhibir la actividad enzimática en un 50% se cita como IC₅₀.

15 Cuando se ensayaron en el ensayo anterior, se encontró que todos los compuestos de los Ejemplos acompañantes poseen valores IC₅₀ para la inhibición de la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas de 50 μ M o mejor.

Ejemplos

Abreviaturas

DCM:	diclorometano	Et ₂ O:	éter dietílico
DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	EtOAc:	acetato de etilo
MeOH:	metanol	NMP:	1-metil-2-pirrolidinona
THF:	tetrahidrofurano	TFA:	ácido trifluoroacético
Me:	metilo	MeCN:	acetonitrilo
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida	DMSO:	dimetilsulfóxido
EtOH:	etanol	TEA:	trietilamina
t.a.:	temperatura ambiente	RT:	tiempo de retención
SiO ₂ :	sílice	h:	hora
br:	ancho	M:	masa
Xantphos:	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno		
HPLC:	Cromatografía Líquida de Alta Resolución		
LCMS:	Cromatografía Líquida Espectroscopía de Masas		
ES+:	Ionización Positiva por Electropulverización		
ES-:	Ionización Negativa por Electropulverización		

20

Condiciones analíticas

Todas las NMRs se obtuvieron a 400 MHz.

Los compuestos fueron nombrados con la ayuda del programa informático Beilstein Autonom o el Cambridgesoft Chemistry Cartridge (v. 9,0,0,182).

25 Todas las reacciones que implicaban reactivos sensibles al aire o a la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando disolventes secos y material de vidrio. La desgasificación se realizó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción.

Condición analítica	Método	Descripción
	Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano) Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con hidrogenocarbonato de amonio 10 μ M
10cm_ESCI_AmmBicarb_ MeCN	Columna:	Waters Xterra MS 5 μ m C18, 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)
10cm_ESCI_Bicarb_	Caudal:	2 ml/min

ES 2 568 508 T3

MeCN	1	Gradiente: A: Agua/Bicarb B: MeCN																					
10cm_ESI_Bicarb																							
10cm_ESI_Bicarb_MeCN		<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Tiempo</th> <th style="text-align: left;">A%</th> <th style="text-align: left;">B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>0,50</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>4,00</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr><td>5,50</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr><td>5,60</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>6,50</td><td>95</td><td>5</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo	A%	B%	0,00	95	5	0,50	95	5	4,00	5	95	5,50	5	95	5,60	95	5	6,50	95	5
Tiempo	A%	B%																					
0,00	95	5																					
0,50	95	5																					
4,00	5	95																					
5,50	5	95																					
5,60	95	5																					
6,50	95	5																					
10cm_APCI_Formic		Disolventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con 0,1 % de ácido fórmico																					
10cm_ESI_Formic	2	Columna: Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)																					
10cm_ESI_Formic_MeCN		Caudal: 2 ml/min Gradiente: A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico																					
<hr/>																							
		<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Tiempo</th> <th style="text-align: left;">A%</th> <th style="text-align: left;">B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>3,50</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr><td>5,50</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr><td>5,60</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>6,50</td><td>95</td><td>5</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo	A%	B%	0,00	95	5	3,50	5	95	5,50	5	95	5,60	95	5	6,50	95	5			
Tiempo	A%	B%																					
0,00	95	5																					
3,50	5	95																					
5,50	5	95																					
5,60	95	5																					
6,50	95	5																					
10cm_ESI_Formic MeOH	3	Disolventes: Metanol (grado LC-MS) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con 0,1% de ácido fórmico																					
		Columna: Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)																					
		Caudal: 2 ml/min Gradiente: A: Agua/ácido fórmico B: MeOH/ácido fórmico																					
		<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Tiempo</th> <th style="text-align: left;">A%</th> <th style="text-align: left;">B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>3,50</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr><td>7,00</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr><td>7,10</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>8,00</td><td>95</td><td>5</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo	A%	B%	0,00	95	5	3,50	5	95	7,00	5	95	7,10	95	5	8,00	95	5			
Tiempo	A%	B%																					
0,00	95	5																					
3,50	5	95																					
7,00	5	95																					
7,10	95	5																					
8,00	95	5																					
		Disolventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con 0,1 % de ácido fórmico																					
15cm_Formic_Slow_Sunfire_HPLC	4	Columna: Waters Sunfire 5 µm C18, 150 x 4,6 mm																					
15cm_Formic_Slow		Caudal: 1 ml/min Gradiente: A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico																					
15cm_ESCI_Formic		<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Tiempo</th> <th style="text-align: left;">A%</th> <th style="text-align: left;">B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>98</td><td>2</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo	A%	B%	0,00	98	2															
Tiempo	A%	B%																					
0,00	98	2																					

ES 2 568 508 T3

		4,00	98	2
		20,0	0	100
		22,0	0	100
		22,5	98	2
		24	98	2
<hr/>				
15cm_Formic_Sunfire_HPLC_MeCN	5	Disolventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con 0,1 % de ácido fórmico		
		Columna: Waters Sunfire 5 µm C18, 150 x 4,6 mm		
		Caudal: 1 ml/min		
		Gradiente: A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico		
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		1,00	95	5
		30,0	0	100
		40,0	0	100
		40,5	95	5
45	95	5		
25cm_Bicarb_Slow_XBridge_HPLC_MeCN	6	Disolventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con hidrogenocarbonato de amonio 10 mM		
		Columna: Waters Xbridge 5 µm C18 (2), 250 x 4,6 mm		
		Caudal: 1 ml/min		
		Gradiente: A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico		
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		2,5	95	5
		22	0	100
		25	0	100
		25,1	95	5
26,5	95	5		
25cm_Bicarb_Xbridge_HPLC	7	Disolventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con hidrogenocarbonato de amonio 10 µM		
		Columna: Waters Xterra 5 µm C18 (2), 250 x 4,6 mm		
		Caudal: 1 ml/min		
		Gradiente: A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico		
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		1,00	95	5
		30,0	0	100
		40,0	0	100
		40,5	95	5
45	95	5		

ES 2 568 508 T3

15cm_Formic_Ascentis_ HPLC_CH3CN	8	<p>Disolventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con 0,1 % de ácido fórmico</p> <p>Columna: Supelco, Ascentis® Express C18, 2,7 µm C18, 150 x 4,6 mm</p> <p>Caudal: 1 ml/min</p> <p>Gradiente: A: Agua/ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Tiempo</th> <th>A%</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>96</td><td>4</td></tr> <tr><td>3,00</td><td>96</td><td>4</td></tr> <tr><td>9,00</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>13,6</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>13,7</td><td>96</td><td>4</td></tr> <tr><td>15,0</td><td>96</td><td>4</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo	A%	B%	0,00	96	4	3,00	96	4	9,00	0	100	13,6	0	100	13,7	96	4	15,0	96	4
Tiempo	A%	B%																					
0,00	96	4																					
3,00	96	4																					
9,00	0	100																					
13,6	0	100																					
13,7	96	4																					
15,0	96	4																					
15cm_Bicarb_ETERNITY _HPLC_CH3CN	9	<p>Disolventes: 100% Acetonitrilo (grado UV lejano) Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con bicarbonato de amonio 10 µM</p> <p>Columna: Hichrom, Kromasil Eternity, 2,5 µm C18, 150x4,6mm</p> <p>Caudal: 1 ml/min</p> <p>Gradiente: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua B: 100% de MeCN</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Tiempo</th> <th>A%</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>95,5</td><td>4,5</td></tr> <tr><td>3,00</td><td>95,5</td><td>4,4</td></tr> <tr><td>9,00</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>13,6</td><td>0</td><td>10</td></tr> <tr><td>13,7</td><td>95,5</td><td>4,5</td></tr> <tr><td>15</td><td>95,5</td><td>4,5</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo	A%	B%	0,00	95,5	4,5	3,00	95,5	4,4	9,00	0	100	13,6	0	10	13,7	95,5	4,5	15	95,5	4,5
Tiempo	A%	B%																					
0,00	95,5	4,5																					
3,00	95,5	4,4																					
9,00	0	100																					
13,6	0	10																					
13,7	95,5	4,5																					
15	95,5	4,5																					
15cm_Bicarb_GeminiNX _HPLC_CH3CN	10	<p>Disolventes: 100% de Acetonitrilo (grado UV lejano) Agua (alta pureza por unidad PureLab Option) con bicarbonato de amonio 10 mM</p> <p>Columna: Phenomenex, Gemini NX, 3 µm C18, 150 x 4,6 mm</p> <p>Caudal: 1 ml/min</p> <p>Gradiente: A: Bicarbonato de amonio 10mM en agua B: 100% de MeCN</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Tiempo</th> <th>A%</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>95,5</td><td>4,5</td></tr> <tr><td>3,00</td><td>95,5</td><td>4,4</td></tr> <tr><td>9,00</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>13,6</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>13,7</td><td>95,5</td><td>4,5</td></tr> <tr><td>15</td><td>95,5</td><td>4,5</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo	A%	B%	0,00	95,5	4,5	3,00	95,5	4,4	9,00	0	100	13,6	0	100	13,7	95,5	4,5	15	95,5	4,5
Tiempo	A%	B%																					
0,00	95,5	4,5																					
3,00	95,5	4,4																					
9,00	0	100																					
13,6	0	100																					
13,7	95,5	4,5																					
15	95,5	4,5																					

Método 11: Waters Xterra MS 5µ C18, 100 x 4,6 mm. Fase móvil A: agua con hidrogenocarbonato de amonio 10 mM. Fase móvil B: MeOH. Programa de gradiente (caudal 2,0 ml/min):

5

Tiempo	A%	B%
0,00	95	5
3,50	5	95

ES 2 568 508 T3

Tiempo	A%	B%
7,00	5	95
7,50	95	5
8,50	95	5

Método 12: Phenomenex Luna 5 μ C18 (2), 100 x 4,6 mm. Fase móvil A: 99,9% de agua, 0,1 % de ácido fórmico. Fase móvil B: 99,9% MeOH, 0,1 % de ácido fórmico. Programa de gradiente (caudal 2,0 ml/min):

Tiempo	A%	B%
0,00	95	5
3,50	5	95
7,00	5	95
7,50	95	5
8,50	95	5

5 Intermedio 1

1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)met-(E)-ilidenamida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico

A una disolución de 2-cloro-8-metilquinolina-3-carboxaldehído (2,05 g, 10 mmol) en THF seco (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió isopropóxido de titanio (5,68 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (1,21 g, 10 mmol) a la reacción, que se agitó a t.a. durante 72 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (2,4 g, 72%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J 7,8 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). LCMS (ES+) 309, 311 (M+H)⁺.

Intermedio 2

15 [(S)-1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)etil]amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico

A una disolución del Intermedio 1 (1,9 g, 6,15 mmol) en DCM seco (40 ml) en atmósfera de nitrógeno enfriada a -78°C se añadió gota a gota durante 10 minutos una disolución de bromuro de metilmagnesio (4,1 ml, 12,3 mmol, 3,0M en Et₂O). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó durante 18 h. Se añadió disolución saturada de NH₄Cl (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo. Este fue recristalizado desde petróleo 40-60 para dar el compuesto del título (900 mg, 45%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,17 (s, 1H), 7,64 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J 7,6 Hz, 1H), 5,09-5,12 (m, 1H), 3,44 (d, J 4,8 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,71 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (ES+) 325, 327 (M+H)⁺.

Intermedio 3

25 (S)-1-(2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)etilamina

A una disolución del Intermedio 2 (0,25 g, 0,77 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl conc. (1 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se vertió en DCM (100 ml) y se lavó con disolución de NaOH 2M (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (0,16 g, 94%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,29 (s, 1H), 7,66 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,50 (d, J 4,0 Hz, 3H). LCMS (ES+) 221, 223 (M+H)⁺.

Intermedio 4

Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)etil]carbámico

A una disolución del Intermedio 3 (1,83 g, 3,11 mmol) en DCM seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (2,7 ml, 15,6 ml) seguido de una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo en DCM (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 0-30% EtOAc en petróleo 40-60) dio el compuesto del título (897 mg, 34%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J 7,6 Hz, 1H), 5,12-5,22 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,50-1,57 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 9H). LCMS (ES+) 321, 323 (M+H)⁺.

Intermedio 5

Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[8-metil-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]etil}carbámico

5 A una disolución del Intermedio 4 (150 mg, 0,47 mmol) en NMP (3 ml) se añadieron morfolina (0,20 ml, 2,33 mmol) y DIPEA (0,42 ml, 2,33 mmol) y la disolución resultante se calentó a 140°C durante 18 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se redisolvió en DCM (10 ml) y se lavó con agua (2 x 2 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 0-3% MeOH en DCM) dio el compuesto del título (97 mg, 55%) como un sólido beige. δ_H (CDCl₃) 7,95 (s, 1H), 7,55 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J 8,2 Hz, 1H), 4,97-5,24 (m, 2H), 3,85-4,00 (m, 4H), 3,38-3,69 (m, 2H), 3,14 (ddd, J 12,8, 6,4, 2,7 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,40-1,49 (m, 12H). LCMS (ES+) 372 (M+H)⁺, 3,92 minutos.

10 Intermedio 6

Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[8-metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil}carbámico

15 A una disolución del Intermedio 4 (150 mg, 0,47 mmol) en NMP (3 ml) se añadieron pirrolidina (0,20 ml, 2,33 mmol) y DIPEA (0,42 ml, 2,33 mmol). La disolución resultante se calentó a 140°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y Et₂O (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 5-10% Et₂O en petróleo 40-60) dio el compuesto del título (83 mg, 50%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,86 (s, 1H), 7,47 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J 8,0, 7,0 Hz, 1H), 5,24-5,33 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,90-2,04 (m, 4H), 1,39-1,48 (m, 12H). LCMS (ES+) 356 (M+H)⁺.

Intermedio 7

20 4- [3 -((S)-1-Aminoetil)-8-metilquinolin-2-il]piperazin-2-ona

A una disolución del Intermedio 4 (500 mg, 1,56 mmol) en n-butanol (4 ml) se añadieron piperazin-2-ona (500 mg, 5,0 mmol) y DIPEA (0,50 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 72 h, después se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 3% de MeOH/DCM) para dar un aceite naranja. Este se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h, después se lavó con agua (3 x 25 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (330 mg, 73%) como un sólido marrón claro. δ_H (CDCl₃) 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,20 (d, J 7,6 Hz, 1H), 5,10 (q, J 4,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J 17,2 Hz, 1H), 3,85-4,08 (m, 3H), 3,08 (t, J 6,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,73 (d, J 7,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 285 (M+H)⁺.

Intermedio 8

(R,E)-N-[(2,8-Dicloroquinolin-3-il)metiliden]-2-metilpropano-2-sulfonamida

35 A una disolución de 2,8-dicloroquinolina-3-carboxaldehído (43,0 g, 0,19 mol) en THF anhidro (500 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (114 ml, 0,38 mol) a t.a. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió (R)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (23,0 g, 0,19 mol) y se continuó la agitación durante 17 h a t.a. Se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción y el precipitado obtenido se filtró y se lavó con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (61 g, 97%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (CDCl₃) 9,11 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J 7,54, 1,31 Hz); 7,88 (1H, dd, J 8,22, 1,31 Hz), 7,55 (1H, t, J 7,88 Hz), 1,33 (9H, s).

Intermedio 9

40 (R)-N [(S)-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida

45 A una disolución del Intermedio 8 (61 g, 0,18 mol) en DCM (1,5 l) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (123,5 ml, 0,37 mol; 3M en Et₂O) durante 50 minutos a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la t.a. con agitación durante una noche. La mezcla se enfrió en hielo-sal mientras se añadía lentamente NH₄Cl acuoso saturado (500 ml) con agitación. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con Et₂O y el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (32 g, 50%) como un sólido rosa pálido. δ_H (CDCl₃) 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J 7,52, 1,32 Hz), 7,74 (1H, dd, J 8,19, 1,32 Hz), 7,49 (1H, t, J 7,86 Hz), 5,16-5,07 (1H, m), 3,47 (1H, d, J 4,63 Hz), 1,71 (3H, d, J 6,75 Hz), 1,25 (9H, s).

Intermedio 10

50 (S)-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etanamina

A una disolución del Intermedio 9 (37,7 g, 0,11 mol) en MeOH (370 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (58 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre

HCl 5N (300 ml) y DCM (300 ml). La capa orgánica se extrajo con HCl 5N (100 ml) y las capas acuosas combinadas se basificaron con NaOH acuoso y se extrajeron con DCM (3 x 500 ml) y cloroformo (3 x 500 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (23,7 g, 90%) como un aceite ámbar. δ_H (CDCl₃) 8,40 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J 7,51, 1,33 Hz), 7,75 (1H, dd, J 8,19, 1,33 Hz), 7,46 (1H, t, J 7,86 Hz), 4,67 (1H, q, J 6,52 Hz), 1,50 (3H, d, J 6,53 Hz).

Intermedio 11

1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

A una disolución agitada del Intermedio 10 (23,7 g, 98 mmol) y DIPEA (51 ml, 0,3 mol) en DCM (1 L) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (25,7 g, 118 mmol). La mezcla de reacción se dejó reposar a t.a. durante una noche y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo 40-60, se filtró, se lavó con éter de petróleo 40-60 y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (28,4 g, 85%) como un sólido incoloro. δ_H (CDCl₃) 8,13 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J 7,51, 1,32 Hz), 7,72 (1H, dd, J 8,18, 1,31 Hz), 7,46 (1H, t, J 7,85 Hz), 5,23-5,16 (1H, m), 5,10 (1H, br s), 1,55 (3H, br d, J 7,18 Hz), 1,42 (9H, br s).

Intermedio 12

(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-3-metilmorfolin-4-il]quinolin-3-il}etilcarbamato de terc-butilo

Una mezcla del Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), (S)-3-metilmorfolina (221 mg, 2,19 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,19 mmol) en NMP (3 ml) se calentó a 140°C durante 72 h. Se añadió más (S)-3-metilmorfolina (221 mg, 2,19 mmol) a la mezcla de reacción, que se calentó a 140°C durante otras 72 h. Después de enfriar, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice, eluyendo con 30% de EtOAc en éter de petróleo 40-60, para dar el compuesto del título (104 mg, 53%) como un aceite amarillo viscoso. δ_H (CDCl₃) 7,99 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J 7,4, 1,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J 8,05, 1,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J 7,8, 7,8 Hz), 5,15-5,01 (1H, m), 4,06-3,99 (1H, m), 3,93-3,85 (3H, m), 3,59 (1H, m), 3,46-3,36 (1H, m), 3,37-3,26 (1H, m), 1,50 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,54-1,30 (9H, m), 1,19 (3H, d, J 6,3 Hz).

Intermedio 13

(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-3-metilmorfolin-4-il]quinolin-3-il}etanamina

Una disolución del Intermedio 12 (100 mg, 0,25 mmol) y HCl (1,5 ml, 6,16 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a t.a. durante una noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por trituración en Et₂O para dar el compuesto del título (73 mg, 78%) como un sólido gris pálido. δ_H (CDCl₃) 8,97 (2H, s), 8,44 (1H, s), 7,76 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,58 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,98-4,87 (1H, m), 3,92 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,60 (1H, m), 3,13 (2H, m), 1,77 (3H, s), 1,03 (3H, d, J 5,9 Hz).

Intermedio 14

(S)-1-(3-[(S)-1-[(Terc-butiloxicarbonil)amino]etil]-8-metilquinolin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12, el Intermedio 4 (250 mg, 0,78 mmol), pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (1 g, 3,88 mmol), NMP (5,5 ml) y DIPEA (0,69 ml, 3,88 mmol) dieron el compuesto del título (290 mg, 74%) como un aceite oscuro. LCMS (ES+) 506 (M+H)⁺.

Intermedio 15

(S)-1-{2-[(S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-metilquinolin-3-il}etilcarbamato de terc-butilo

El Intermedio 14 (380 mg, 0,75 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml) y se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno de 100 kPa (1 bar) de presión en presencia de Pd al 10%/C (40 mg) a t.a. durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (150 mg, 70%) como un aceite. LCMS (ES+) 371 (M+H)⁺.

Intermedio 16

(S)-1-{2-[(S)-3-acetamidopirrolidin-1-il]-8-metilquinolin-3-il}etilcarbamato de terc-butilo

El Intermedio 15 (150 mg, 0,41 mmol) se disolvió en piridina (2 ml) en un baño de agua/hielo. Se añadió cloruro de acetilo (0,05 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Esta mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con HCl 0,5M (3x10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y los disolventes se retiraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano, dio el compuesto del título (80 mg, 47%). δ_H (CDCl₃) 7,93 (1H, s), 7,52 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,28-7,17 (2H, m), 6,65 (1H, s), 4,85 (1H, s), 4,58 (1H, s), 3,93 (1H, m), 3,72-3,61 (3H, m), 2,67 (3H, s), 2,40-2,24 (2H, m), 2,08-1,93 (3H, m), 1,53-1,40 (12H, m).

Intermedio 17

1-[8-Metil-2-(tiomorfolin-4-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12, el Intermedio 4 (150 mg, 0,47 mmol), tiomorfolina (0,071 ml, 0,71 mmol), NMP (3 ml) y DIPEA (0,41 ml, 2,33 mmol) dieron el compuesto del título (160 mg, 88%) como un aceite marrón. δ_{H} (CDCl₃) 7,93 (1H, s), 7,54 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32-7,23 (1H, m), 5,13-4,95 (2H, m), 3,75-3,65 (2H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 2,96-2,89 (2H, m), 2,88-2,79 (2H, m), 2,68 (3H, s), 1,46-1,40 (12H, m). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺. RT 21,23 minutos (Método 6).

Intermedio 18

1-[8-Cloro-2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12, el Intermedio 11 (300 mg, 0,88 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (596 mg, 4,40 mmol), NMP (3 ml) y DIPEA (1,53 ml, 8,80 mmol) dieron el compuesto del título (192 mg, 50%) como un vidrio blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,06 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J 8,1, 1,4 Hz), 7,38-7,29 (1H, m), 5,07 (1H, m), 4,97 (1H, m), 4,11-4,00 (4H, m), 3,59 (2H, m), 3,23-3,16 (2H, m), 1,45-1,39 (12H, m).

Intermedio 19

15 1-[8-Cloro-2-[4-(metilsulfonamido)piperidin-1-il]quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12, el Intermedio 11 (300 mg, 0,88 mmol), N-(piperidin-4-il)metanosulfonamida (783 mg, 4,40 mmol), NMP (3 ml) y DIPEA (1,53 ml, 8,80 mmol) dieron el compuesto del título (0,39 mg, 92%) como un vidrio transparente. δ_{H} (CDCl₃) 7,97 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,30 (1H, d, J 7,8 Hz), 5,09 (1H, br s), 4,94 (1H br s), 4,38 (1H, d), 3,84 (1H, d), 3,66-3,55 (2H, m), 3,35-3,27 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,02-2,89 (1H, m), 2,18 (2H, m), 1,98-1,86 (1H, m), 1,80-1,69 (1H, m), 1,45-1,41 (12H, m).

Intermedio 20

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

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12, el Intermedio 11 (300 mg, 0,88 mmol), 1-(piperazin-1-il)etanona (564 mg, 4,40 mmol), NMP (3 ml) y DIPEA (1,53 ml, 8,80 mmol) dieron el compuesto del título (0,25 mg, 65%) como un vidrio transparente. δ_{H} (CDCl₃) 8,01 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J 7,5, 1,4 Hz), 7,62 (1H, dd, J 8,0, 1,4 Hz), 7,31 (1H, t, J 7,8 Hz), 5,08 (1H, m), 3,94-3,71 (3H, m), 3,67-3,52 (3H, m), 3,39-3,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,76 (1H, d, J 2,5 Hz), 1,48-1,43 (12H, m).

Intermedio 21

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

30 Una mezcla del Intermedio 11 (0,53 g, 1,56 mmol), 2-oxopiperazina (0,78 g, 7,78 mmol) y DIPEA (1,35 ml, 7,78 mmol) en NMP (10 ml) se calentó a 140°C durante 16 h. Después de enfriar, se añadió Et₂O (250 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano, para dar el compuesto del título (0,34 g, 53%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,03 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J 8,0, 1,3 Hz), 7,32 (1H, t, J 7,8 Hz), 6,32 (1H, br s), 5,15-4,93 (2H, m), 4,36 (1H, d, J 17,7 Hz), 4,13-3,84 (2H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,45 (2H, m), 1,48-1,42 (12H, m).

Intermedio 22

(E)-N-[(2-Cloro-7-fluoroquinolin-3-il)metiliden]-(R)-2-metilpropano-2-sulfonamida

40 A una disolución de 2-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxaldehído (6,3 g, 30 mmol) en THF seco (200 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió isopropóxido de titanio(IV) (17,0 g, 60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (R)-(-)-2-metil-2-propano-sulfonamida (3,6 g, 30 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a t.a. durante 72 h y se repartió entre agua (20 ml) y DCM (150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (7,2 g, 76%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 9,09 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J 6,0 Hz), 7,69 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,42 (1H, t, J 8,4 Hz), 1,32 (9H, s).

45 Intermedio 23

(E)-N-[(2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)metiliden]-(R)-2-metilpropano-2-sulfonamida

50 Siguiendo el procedimiento para el Intermedio 22, 2-cloro-7-fluoro-8-metilquilzolina-3-carbaldehído (6,6 g, 29,5 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (17 g, 60 mmol), (R)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (3,6 g, 29,5 mmol) y THF (200 ml) dieron el compuesto del título (8,3 g, 86%) como un sólido amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 9,12 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J 6,0 Hz), 7,40 (1H, t, J 8,2 Hz), 2,69 (3H, s), 1,32 (9H, s).

Intermedio 24

N-[(S)-1-(2-Cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil]-(R)-2-metilpropano-2-sulfinamida

5 A una disolución del Intermedio 22 (7,2 g, 23,5 mmol) en DCM seco (40 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota a lo largo de 10 minutos a -78°C una disolución de bromuro de metilmagnesio (16,0 ml, 48 mmol; 3,0M en Et₂O). Después de calentar hasta la t.a., la mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se repartió entre una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml) y DCM (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo que se cristalizó desde éter de petróleo 40-60 para dar el compuesto del título (4,0 g, 53%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (CDCl₃) 8,23 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J 6,0 Hz), 7,65 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,46 (1H, t, J 8,4 Hz), 5,16 (1H, q, J 6,8 Hz), 3,45 (1H, br s), 1,71 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,26 (9H, s).

10 Intermedio 25

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

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 24, el Intermedio 23 (8,3 g, 25,4 mmol), bromuro de metilmagnesio (16,0 ml, 48 mmol; 3,0M en Et₂O), y DCM (100 ml) dieron el compuesto del título (4,2 g, 48%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,17 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J 6,0 Hz), 7,32 (1H, t, J 8,8 Hz), 5,16 (1H, q, J 6,8 Hz), 3,45 (1H, d, J 6,8 Hz), 2,66 (3H, s) 1,70 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,26 (9H, s).

Intermedio 26

1-(2-Cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

20 A una disolución del Intermedio 24 (4,0 g, 12,17 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió HCl conc. (1 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 ml) y disolución de NaOH 2M (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. A este filtrado se añadió DIPEA (3,0 ml, 15,0 mmol) seguido de una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,0 g, 13,76 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en éter de petróleo 40-60, para dar el compuesto del título (3,4 g, 86%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,23 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J 6,0 Hz), 7,65 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,46 (1H, t, J 8,4 Hz), 5,18 (1H, br q, J 6,8 Hz), 3,49 (1H, d, J 6,8 Hz), 1,54 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,48 (9H, s).

Intermedio 27

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

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 26, el Intermedio 25 (4,2 g, 12,2 mmol), HCl conc. (1 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (2,7 g, 12,2 mmol) y DIPEA (1,6 g, 12,2 mmol) dieron el compuesto del título (4,38 g, 90%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,07 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J 6,0 Hz), 7,30 (1H, t, J 8,8 Hz), 5,17 (1H, m), 5,07 (1H, br s), 2,65 (3H, s) 1,54 (3H, d, J 6,4 Hz), 1,42 (9H, s).

Intermedio 28

(S)-1-[8-Metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]jetanamina

35 El Intermedio 2 (100 mg, 0,31 mmol), pirrolidina (0,052 ml, 0,62 mmol), DIPEA (0,107 ml, 0,62 mmol) y NMP (2 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 150°C durante 75 minutos. Después de enfriar, se añadió lentamente HCl conc. (2 ml) y la disolución se dejó reposar durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó varias veces con DCM. Después la capa acuosa de basificó hasta pH 10 con NaOH al 15% y se extrajo varias veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (79,5 mg, 100%) como una goma amarilla pálido. LCMS (ES+) 256 (M+H)⁺.

Intermedio 29

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

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 12, el Intermedio 27 (280 mg, 0,83 mmol), 2-oxopiperazina (86 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 3,8 mmol) en n-butanol (2,0 ml) dieron el compuesto del título (270 mg, 81%) como un aceite púrpura. δ_H (CDCl₃) 7,99 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J 8,9, 6,0 Hz), 7,17 (1H, t, J 9,0 Hz), 6,73 (1H, br s), 5,10 (2H, br s), 4,28 (1H, d, J 17,5 Hz), 3,95 (1H, d, J 17,5 Hz), 3,89-3,77 (1H, m), 3,70-3,51 (1H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 2,58 (3H, d, J 2,4 Hz), 1,50-1,30 (12H, m).

Intermedio 30

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

Se añadió TFA (1 ml) a una disolución agitada del Intermedio 21 (0,34 g, 0,83 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se dejó reposar a t.a. durante 16 h antes de ser concentrada a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con disolución de NaOH 0,1M. 15% Se añadió NaOH a la capa acuosa, que se extrajo con EtOAc (20 ml) y DCM (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (0,24 g, 95%) como un sólido naranja-amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,41 (1H, s), 7,73-7,66 (2H, m), 7,38-7,27 (1H, m), 4,81 (1H, m), 4,02 (1H, d, J 17,5 Hz), 3,88 (1H, d, J 17,5 Hz), 3,59-3,38 (4H, m), 2,93 (3H, br s), 1,69 (3H, d, J 6,7 Hz).

10 Intermedio 31

1-[8-Cloro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla del Intermedio 11 (341 mg, 1 mmol), pirrolidina (0,42 ml, 5 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5 mmol) en NMP (10 ml) se calentó a 140°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (100 ml), se lavó con agua (5 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano, para dar el compuesto del título (120 mg, 32%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 7,87 (1H, s), 7,66-7,60 (1H, m), 7,56-7,49 (1H, m), 7,11 (1H, t, J 7,7 Hz), 5,31 (1H, d, J 12,5 Hz), 4,84 (1H, m), 3,85-3,76 (2H, m), 3,72 (2H, m), 2,09-1,95 (2H, m), 1,94 (2H, d, J 8,4 Hz), 1,52-1,32 (12H, m).

Intermedio 32

20 1-[8-Cloro-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 11 (341 mg, 1 mmol), morfolina (0,44 ml, 5 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5 mmol) en NMP (10 ml) dieron el compuesto del título (372 mg, 95%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 7,89 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J 7,49, 1,40 Hz), 7,51 (1H, dd, J 7,95, 1,39 Hz), 7,15-7,05 (1H, m), 5,60-5,49 (1H, m), 4,42 (1H, d, J 6,89 Hz), 3,85-3,72 (5H, m), 3,39-3,36 (5H, m), 2,11-1,87 (10H, m).

25 Intermedio 33

(S)-1-[8-Cloro-2-[(R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]quinolin-3-il]etilcarbamato de terc-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 11 (341 mg, 1 mmol), (R)-pirrolidin-3-ol (261 mg, 3 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5 mmol) en NMP (8 ml) dieron el compuesto del título (346 mg, 89%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 7,92 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J 7,51, 1,39 Hz), 7,55 (1H, dd, J 8,01, 1,39 Hz), 7,20-7,11 (1H, m), 5,30 (1H, br s), 4,89 (1H, s), 4,60 (1H, s), 4,04-3,93 (2H, m), 3,75 (2H, d, J 12,47 Hz), 2,27 (1H, s), 2,19-2,05 (2H, m), 1,42-1,38 (12H, m).

Intermedio 34

(S)-1-[8-Cloro-2-[(S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]quinolin-3-il]etilcarbamato de terc-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 11 (341 mg, 1 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (261 mg, 3 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5 mmol) en NMP (8 ml) dieron el compuesto del título (370 mg, 95%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 7,95 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J 7,51, 1,37 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,04, 1,37 Hz), 7,27-7,16 (1H, m), 5,30 (1H, s), 4,89 (1H, s), 4,57 (1H, s), 4,16-4,03 (1H, m), 3,89 (1H, s), 3,75-3,66 (2H, m), 3,62 (1H, m), 2,25-2,14 (1H, m), 2,06-1,96 (1H, m), 1,50-1,42 (12H, m).

Intermedio 35

40 1-[8-Cloro-2-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 11 (341 mg, 1 mmol), [1,4]diazepan-5-ona (148 mg, 1,3 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5 mmol) en NMP (8 ml) dieron el compuesto del título (154 mg, 45%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,00 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J 7,50, 1,34 Hz), 7,62 (1H, dd, J 8,1, 1,3 Hz), 7,31 (1H, t, J 7,8 Hz), 6,17 (1H, s), 5,09 (1H, s), 4,98 (1H, d, J 7,1 Hz), 3,77-3,47 (6H, m), 3,08-2,97 (1H, m), 2,92-2,81 (1H, m), 1,51-1,43 (12H, m).

Intermedio 36

1-[8-Cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 11 (341 mg, 1 mmol), 1-metil-2-oxopiperazina (228 mg, 2 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5 mmol) en NMP (10 ml) dieron el compuesto del título (240 mg, 57%) como una espuma incolora. δ_{H} (CDCl₃) 8,02 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J 7,5, 1,4 Hz), 7,62 (1H, dd, J 8,1, 1,4 Hz),

7,35-7,26 (1H, m), 5,10 (1H, s), 4,95 (1H, s), 4,30 (1H, d, J 17,3 Hz), 4,01 (1H, d, J 17,5 Hz), 3,94 (1H, s), 3,77-3,68 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,05 (3H, s), 1,51-1,43 (12H, m).

Intermedio 37

1-[8-Cloro-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 5 A una disolución desgasificada del Intermedio 11 (341 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió imidazolidin-2-ona (430 mg, 5 mmol), carbonato de cesio (488 mg, 1,5 mmol) acetato de paladio(II) (11 mg, 0,05 mmol) y Xantphos (58 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después de enfriar, el disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre cloroformo (80 ml) y disolución de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía
- 10 en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano, dio el compuesto del título (175 mg, 44%) como una espuma amarilla pálida. δ_{H} (CDCl₃) 8,20 (1H, s), 7,78-7,67 (2H, m), 7,37 (1H, t, J 7,8 Hz), 5,16 (1H, m), 5,11 (1H, m), 4,62 (1H, q, J 9,1 Hz), 4,13 (1H, m), 3,75-3,59 (2H, m), 1,74-1,61 (3H, m), 1,47-1,33 (9H, m).

Intermedio 38

(S)-1-[8-Cloro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etanamina

- 15 Se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4N; 4 ml) al Intermedio 31 (0,12 g, 0,32 mmol) y la disolución se dejó reposar a t.a. durante una noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna SCX, eluyendo con MeOH, después NH₃ 1M en MeOH, para dar el compuesto del título (88 mg, 100%) como una goma marrón pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,07 (1H, s), 7,63-7,58 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,15-7,06 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J 12,8, 6,4 Hz), 3,78-3,67 (4H, m), 2,02-1,97 (4H, m), 1,64 (2H, br s), 1,52-1,41 (3H, m).

20 Intermedio 39

(S)-1-[8-Cloro-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]etanamina

- Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 38, el Intermedio 32 (370 mg, 0,95 mmol) y HCl 4N en 1,4-dioxano (8 ml) dieron el compuesto del título (228 mg, 83%) como una goma marrón pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,15 (1H, s), 7,69 (1H, dd J 7,5, 1,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J 8,1, 1,4 Hz), 7,31-7,25 (1H, m) 4,50 (1H, q, J 6,5 Hz), 3,95-3,88 (4H, m), 3,47-3,34 (4H, m), 1,67 (2H, s), 1,50 (3H, d, J 6,5 Hz).
- 25

Intermedio 40

(R)-1-[3-[(S)-1-Aminoetil]-8-cloroquinolin-2-il]pirrolidin-3-ol

- A una disolución del Intermedio 33 (147 mg, 0,38 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se dejó reposar a t.a. durante una noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna SCX, eluyendo con MeOH, después NH₃ 1M en MeOH, para dar el compuesto del título (110 mg, 100%) como un aceite naranja pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,09 (1H, s), 7,67-7,60 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J 8,0, 1,4 Hz), 7,23-7,14 (1H, m), 4,62-4,53 (2H, m), 3,94 (1H, d, J 12,2 Hz), 3,88-3,74 (1H, m), 3,74-3,64 (2H, m), 2,19-1,98 (5H, m), 1,52-1,42 (3H, m).
- 30

Intermedio 41

- 35 (S)-1-[3-[(S)-1-Aminoetil]-8-cloroquinolin-2-il]pirrolidin-3-ol

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 40, el Intermedio 34 (157 mg, 0,40 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) dieron el compuesto del título (110 mg, 94%) como una goma naranja pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,08 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J 7,5, 1,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J 8,0, 1,4 Hz), 7,23-7,12 (1H, m), 4,59-4,53 (2H, m), 3,94-3,75 (3H, m), 3,70-3,57 (1H, m), 2,30 (1H, br s), 2,20-1,98 (3H, m), 1,50-1,43 (3H, m).

40 Intermedio 42

(S)-1-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]-[1,4]diazepan-5-ona

- Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 40, el Intermedio 35 (154 mg, 0,37 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) dieron el compuesto del título (111 mg, 95%) como una goma naranja pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,19 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J 8,0, 1,3 Hz), 7,34-7,23 (1H, m), 6,49 (1H, s), 4,46 (1H, q, J 6,5 Hz), 3,65-3,50 (6H, m), 2,91 (2H, t, J 5,2 Hz), 1,49 (3H, d, J 6,5 Hz).
- 45

Intermedio 43

(S)-4-(3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 40, el Intermedio 36 (240 mg, 0,57 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) dieron el compuesto del título (166 mg, 91%) como una goma incolora. δ_{H} (CDCl₃) 8,21 (1H, s), 7,70

(1H, dd, J 7,5, 1,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J 8,1, 1,4 Hz), 7,34-7,23 (1H, m), 4,49 (1H, dd, J 12,9, 6,5 Hz), 4,20-3,96 (2H, m), 3,82-3,55 (4H, m), 3,04 (3H, s), 1,49 (3H, d, J 6,5 Hz).

Intermedio 44

(S)-1-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]imidazolidin-2-ona

- 5 Siguiendo el procedimiento para el Intermedio 40, el Intermedio 37 (174 mg, 0,45 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) dieron el compuesto del título (108 mg, 83%) como una goma incolora. δ_{H} (CDCl₃) 8,40 (1H, s), 7,78-7,65 (3H, m), 7,46-7,30 (1H, m), 5,51 (1H, s), 4,76-4,63 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,72-3,60 (3H, m), 1,41 (3H, dd, J 11,4, 6,6 Hz).

Intermedio 45

(S)-N-[1-(2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida

- 10 El Intermedio 3 (500 mg, 2,26 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1 ml, 4,50 mmol) en DCM (5 ml) se agitaron durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaOH acuoso (10 ml; 1M). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (615 mg, 85%) como un sólido blanquecino. LCMS (ES+) 317 (M+H)⁺.

Intermedio 46

- 15 (S)-N-(1-(2-[4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-8-metilquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida

- El Intermedio 45 (100 mg, 0,32 mmol), ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (0,09 ml, 0,63 mmol), NMP (2 ml) y DIPEA (0,10 ml, 0,80 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 140°C durante 4 días. Después de enfriar, se añadió Et₂O (50 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con agua (5 x 50 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en isohexano, dio el compuesto del título (82 mg, 60%) como una goma amarilla pálida. δ_{H} (CDCl₃) 8,01 (1H, s), 7,75-7,65 (1H, m), 7,59 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,55-7,48 (1H, m), 7,40-7,31 (1H, m), 5,58-5,47 (1H, m), 4,00-3,86 (3H, s), 3,85-3,72 (1H, s), 3,54-3,30 (2H, m), 3,18 (2H, m), 2,71 (3H, s), 1,84-1,76 (1H, m), 1,64 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,09-0,97 (2H, m), 0,84-0,75 (2H, m).

Intermedio 47

- 25 (S)-{4-[3-(1-Aminoetil)-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il}(ciclopropil)metanona

- El Intermedio 46 (82 mg, 0,19 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml). Se añadió disolución acuosa saturada de K₂CO₃ (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió K₂CO₃ sólido (500 mg) y la mezcla se agitó durante 2 días más. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se hizo pasar a través de un cartucho separador de fases. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (62 mg, 97%) como una espuma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 8,12 (1H, s), 7,58 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,45 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,34-7,24 (1H, m), 4,57-4,48 (1H, m), 3,99-3,77 (4H, m), 3,39 (2H, br s), 3,28 (2H, br s), 2,70 (3H, s), 1,86-1,77 (1H, m), 1,75-1,58 (2H, br s), 1,51 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,08-0,98 (2H, m), 0,91-0,73 (2H, m).

Intermedio 48

1-{8-Cloro-2-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 35 El Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (0,16 ml, 1,1 mmol), NMP (2 ml) y DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 140°C durante 36 h. Después de enfriar, se añadió Et₂O a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-5% de MeOH en EtOAc, dio el compuesto del título (175 mg, 86%) como una goma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 8,00 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J 8,1, 1,3 Hz), 7,34-7,28 (1H, m), 5,15 (1H, br s), 4,95 (1H, br s), 3,86 (4H, br s), 3,60 (2H, br s), 3,34 (2H, br s), 1,85-1,77 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,05-1,00 (2H, m), 0,80 (2H, dd, J 7,8, 3,5 Hz). LCMS (ES+) 459 (M+H)⁺.

Intermedio 49

(S)-{4-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]piperazin-1-il}(ciclopropil)metanona

- 45 El Intermedio 48 (175 mg, 0,38 mmol) se disolvió en DCM (4 ml). Se añadió TFA (3 ml) y la disolución resultante se agitó durante 2 h. Los disolventes se retiraron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (25 ml) y se lavó con NaOH 1M (5 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (130 mg, 95%) como una goma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 8,19 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J 7,8, 1,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J 8,0, 1,3 Hz), 7,34-7,25 (1H, m), 4,54 (1H, q, J 6,5 Hz), 3,94 (2H, br s), 3,84 (2H, br s), 3,50 (2H, br s), 3,34 (2H, br s), 2,13 (2H, br s), 1,85-1,77 (1H, m), 1,52 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,05-0,96 (2H, m), 0,87-0,76 (2H, m).

50

Intermedio 50

1-(2-{4-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il}-8-metilquinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 4 (150 mg, 0,47 mmol), NMP (1 ml), DIPEA (0,41 ml, 2,34 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)acetamida (161 mg, 0,94 mmol), con purificación posterior por HPLC preparativa, dieron el compuesto del título (133 mg, 62%) como una goma amarilla. MS (ES+) 456 (M+H)⁺.

Intermedio 51

(S)-2-{4-[3-(1-Aminoetil)-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 30, el Intermedio 50 (133 mg, 0,29 mmol), TFA (3 ml) y DCM (4 ml) dieron el compuesto del título (100 mg, 96%) como una goma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 8,08 (1H, s), 7,55 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,27 (1H, t, J 7,9 Hz), 4,53 (1H, dd, J 13,1, 6,5 Hz), 3,33 (4H, dd, J 6,8, 3,5 Hz), 3,27 (2H, s), 3,13 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,76 (4H, t, J 5,7 Hz), 2,70 (3H, s), 2,44 (2H, br s), 1,51 (3H, d, J 6,5 Hz).

Intermedio 52

1-(8-Metil-2-{4-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]piperazin-1-il}quinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 4 (150 mg, 0,47 mmol), NMP (1 ml), DIPEA (0,41 ml, 2,34 mmol) y 1-(morfolin-4-il)-2-(piperazin-1-il)etanona (200 mg, 0,94 mmol), con purificación posterior por HPLC preparativa, dieron el compuesto del título (182 mg, 78%) como una goma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 8,15 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,54 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,45 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,33-7,27 (1H, m), 5,12-5,06 (1H, m), 3,75-3,61 (8H, m), 3,39 (2H, s), 2,88-2,83 (8H, m), 2,70 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,43 (9H, s). LCMS (ES+) 498 (M+H)⁺.

Intermedio 53

20 (S)-2-(4-[3-(1-Aminoetil)-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il)-1-(morfolin-4-il)-etanona, sal de ácido clorhídrico bis

El Intermedio 52 (170 mg, 0,34 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió HCl (2M en Et₂O; 3 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron a vacío para dar el compuesto del título (147 mg, 100%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (DMSO-d₆) 10,16 (1H, s), 8,61-8,56 (3H, m), 7,76 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,65 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 4,71 (1H, s), 4,50 (2H, s), 3,80-3,39 (16H, m), 2,71 (3H, s), 1,68 (3H, d, J 6,6 Hz).

Intermedio 54

1-{8-Cloro-2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etilcarbamato de (S)-terc-butilo

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 11 (255 mg, 0,75 mmol), NMP (5 ml), DIPEA (0,39 ml, 2,24 mmol) y 1-(metilsulfonyl)-piperazina (363 mg, 2,24 mmol) dieron el compuesto del título (229 mg, 65%) como una goma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 8,00 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J 8,1, 1,3 Hz), 7,33-7,24 (1H, m), 5,12 (1H, br s), 4,92 (1H, br s), 3,75-3,67 (2H, m), 3,62-3,55 (2H, m), 3,44-3,37 (4H, m), 2,85 (3H, s), 1,47-1,43 (12H, m).

Intermedio 55

(S)-1-{8-Cloro-2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etanamina

35 El Intermedio 54 (228 mg, 0,49 mmol) se disolvió en DCM (6 ml). Se añadió TFA (4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Los disolventes se retiraron a vacío y la goma resultante se hizo pasar a través de un cartucho SCX, eluyendo con 0-0,1M MeOH/NH₃ en MeOH. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (170 mg, 96%) como una goma incolora. δ_{H} (CDCl₃) 8,18 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J 8,1, 1,3 Hz), 7,31 (1H, t, J 7,8 Hz), 4,46 (1H, dd, J 13,0, 6,5 Hz), 3,62-3,52 (4H, m), 3,52-3,45 (4H, m), 2,84 (3H, s), 1,50 (3H, d, J 6,5 Hz).

Intermedio 56

40 2-(4-{3-[1-(Terc-butoxicarbonilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il]piperazin-1-il)acetato de (S)-etilo

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), NMP (2 ml), DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) y 2-(piperazin-1-il)acetato de etilo (189 mg, 1,10 mmol) dieron el compuesto del título (116 mg, 55%) como una goma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 7,95 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,59 (1H, dd, J 8,1, 1,4 Hz), 7,27 (1H, t, J 7,84 Hz), 5,11 (1H, br s), 4,96 (1H, br s), 4,22 (2H, dd, J 14,3, 7,1 Hz), 3,67 (2H, d, J 11,3 Hz), 3,39-3,28 (2H, m), 3,32 (2H, s), 2,92-2,85 (2H, m), 2,83-2,74 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,43 (3H, s), 1,30 (3H, t, J 7,1 Hz). LCMS (ES+) 377 (M+H)⁺.

Intermedio 57

2-{4-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]piperazin-1-il}acetato de (S)-etilo, sal de hidrocloreto bis

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 53, el Intermedio 56 (232 mg, 0,50 mmol), MeOH (5 ml) y HCl 2N en Et₂O (4 ml) dieron el compuesto del título (240 mg, 100%) como una goma amarilla. δ_{H} (MeOD-d₄) 8,54 (1H, s), 7,95-7,87 (2H, m), 7,57-7,49 (1H, m), 4,43-4,33 (3H, m), 3,91-3,79 (6H, m), 3,71-3,48 (2H, m), 3,35 (2H, bajo MeOH), 1,83 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,37 (3H, t, J 7,20 Hz).

Intermedio 58

1-8-Cloro-2-{4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-il}quinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 31, el Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), NMP (2 ml), DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)acetamida (188 mg, 2,50 mmol) dieron el compuesto del título (165 mg, 79%) como una goma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 7,96 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,60 (1H, dd, J 8,1, 1,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J 8,1, 7,5 Hz), 5,10 (1H, br s), 4,98 (1H, br s), 3,64 (2H, br s), 3,39-3,18 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,15 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,86-2,77 (2H, m), 2,76-2,68 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,42 (3H, s).

Intermedio 59

- 15 (S)-2-{4-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 55, el Intermedio 58 (165 mg, 0,35 mmol), TFA (3 ml) y DCM (4 ml) dieron el compuesto del título (126 mg, 95%) como una goma amarilla. δ_{H} (CDCl₃) 8,13 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J 8,1, 1,3 Hz), 7,26 (1H, t, J 8,3 Hz), 4,50 (1H, dd, J 12,9, 6,5 Hz), 3,48-3,36 (4H, m), 3,28 (2H, s), 3,14 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,79-2,73 (4H, m), 1,66 (2H, br s), 1,48 (3H, d, J 6,5 Hz).

- 20 Intermedio 60

[8-Metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]metanol

- 25 Se agitaron (2-cloro-8-metilquinolin-3-il)metanol (200 mg, 0,97 mmol) y pirrolidina (2 ml) en un tubo sellado a 100°C durante 4 h. Después de enfriar, la disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 20% de EtOAc en isohexano, dio el compuesto del título (206 mg, 88%). δ_{H} (CDCl₃) 7,86 (1H, s), 7,46 (1H, d, J 8,01 Hz), 7,40 (1H, d, J 7,04 Hz), 7,13 (1H, t, J 7,50 Hz), 4,85 (2H, s), 3,72 (4H, t, J 6,36 Hz), 2,65 (3H, s), 2,12 (1H, s), 2,03-1,96 (4H, m).

Intermedio 61

[8-Metil-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]metanol

- 30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 60, (2-cloro-8-metil-quinolin-3-il)metanol (200 mg, 0,97 mmol) y morfolina (2 ml) dieron el compuesto del título (200 mg, 80%). δ_{H} (CDCl₃) 7,99 (1H, s), 7,57 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,48 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,35-7,26 (1H, m), 4,87 (2H, s), 3,93 (4H, t, J 4,6 Hz), 3,58 (1H, s), 3,35 (4H, t, J 4,6 Hz), 2,72 (3H, s).

Intermedio 62

- 35 (2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)metanamina

- 40 Se trató 2-cloro-8-metilquinolina-3-carboxaldehído (5 g, 24,6 mmol) en THF seco (75 ml) con isopropóxido de titanio(IV) (14,5 ml, 48 mmol). Después de 5 minutos, se añadió (R)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (2,95 g, 24 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 60 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de agua/hielo y se añadió NaBH₄ (1,9 g, 48 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se enfrió hasta 10°C. Se añadió gota a gota MeOH (20 ml), seguido de agua (5 ml). La suspensión resultante se filtró a través de Celite y se lavó profusamente con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y HCl (4M en 1,4-dioxano; 30 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y, después de retirar el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con disolución sat. de NaHCO₃, agua y salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se redisolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho SCX, eluyendo con 0-0,1M MeOH/NH₃ en MeOH. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-5% de MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título (3 g, 60%). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,50 (1H, s), 7,89 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,67 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,57 (1H, t, J 7,6 Hz), 4,00 (2H, s), 2,70 (3H, s).
- 45

Intermedio 63

(2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

5 A una disolución del Intermedio 62 (3 g, 14,6 mmol) en DCM (60 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,5 g, 16 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió DIPEA (2,54 ml, 14,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h adicionales. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título (3,5 g, 78%). δ_H (CDCl₃) 8,12 (1H, s), 7,66 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,44 (1H, t, J 7,6 Hz), 5,20 (1H, br s), 4,52 (2H, d, J 6,5 Hz), 2,76 (3H, s), 1,45 (9H, s). LCMS (ES+) 307 (M+H)⁺. RT 3,88 minutos (Método 1).

Intermedio 64

10 [8-Metil-2-(3-oxopiperazin-1-il)quinolin-3-il]metilcarbamato de terc-butilo

15 El Intermedio 63 (500 mg, 1,6 mmol), 2-oxopiperazina (820 mg, 8,2 mmol), NMP (8 ml) y DIPEA (1,4 ml, 8,2 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 130°C durante 36 h. Después de enfriar, se añadió Et₂O a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc, dio el compuesto del título (405 mg, 67%) como una goma amarilla. δ_H (CDCl₃) 8,00 (1H, s), 7,57 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,48 (1H, d, J 7,1 Hz), 7,35-7,24 (1H, m), 6,10 (1H, s), 5,06 (1H, s), 4,51 (2H, d, J 6,1 Hz), 4,16-4,05 (2H, m), 3,50 (4H, s), 2,69 (3H, s), 1,49 (9H, s). LCMS (ES+) 371 (M+H)⁺. RT 3,26 minutos (Método 2).

Intermedio 65

4-[3-(Aminometil)-8-metilquinolin-2-il]piperazin-2-ona

20 A una disolución del Intermedio 64 (390 mg, 1,1 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se redisolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho SCX, eluyendo con 0-0,1M MeOH/NH₃ en MeOH. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (280 mg, 98%). δ_H (CDCl₃) 8,09 (1H, s), 7,58 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,47 (1H, d, J 7,1 Hz), 7,31 (1H, t, J 7,6 Hz), 5,96 (1H, s), 4,13 (2H, s), 4,05 (2H, s), 3,62-3,49 (4H, m), 2,70 (3H, s), 1,56 (2H, s). LCMS (ES+) 270 (M+H)⁺. RT 2,17 minutos (Método 1).

Intermedio 66

1-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-8-metilquinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

30 El Intermedio 4 (150 mg, 0,47 mmol), 1-acetilpiperazina (300 mg, 2,34 mmol), DIPEA (0,42 ml, 2,34 mmol) y NMP (3 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 140°C durante 48 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (100 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano, dio el compuesto del título (151 mg, 78%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 413 (M+H)⁺.

Intermedio 67

35 (S)-1-[4-[3-(1-Aminoetil)-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il]etanonona

40 El Intermedio 66 (151 mg, 0,37 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el aceite resultante se azeotropó con tolueno (3 x 20 ml). El residuo se disolvió en DCM y se hizo pasar a través de una columna SCX, eluyendo con 50% de DCM en MeOH, después 0,7M NH₃ en MeOH, para dar el compuesto del título (100 mg, 87%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) 313 (M+H)⁺.

Intermedio 68

4-[3-(Hidroximetil)-8-metilquinolin-2-il]piperazin-2-ona

45 (2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)metanol (250 mg, 1,13 mmol), 2-oxopiperazina (566 mg, 5,66 mmol), DIPEA (1 ml, 5,66 mmol) y NMP (3 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 140°C durante 24 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (100 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 5% de MeOH en DCM, dio el compuesto del título (155 mg, 51%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 272 (M+H)⁺.

Intermedio 69

(S)-1-[8-Cloro-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etanamina

Una mezcla del Intermedio 11 (0,341 g, 1,00 mmol), hidrocloreto de 3,3-difluoropirrolidina (0,431 g, 3,00 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5,00 mmol) en NMP (10 ml) se calentó a 140°C durante 16 h. Después de enfriar, se añadió Et₂O (250 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100% EtOAc en isohexano) para dar un sólido marrón pálido (0,236 g, 57%). LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺. Este sólido se disolvió en una mezcla de DCM (10 ml) y TFA (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo se disolvió en DCM-MeOH (1:1) y se hizo pasar a través de un cartucho SCX, lavando con MeOH (100 ml) y eluyendo con NH₃ 1M en MeOH (30 ml). El eluato se concentró a vacío para dar el compuesto del título (152 mg, 85%) como una goma marrón pálido. δ_H (CDCl₃) 8,18 (1H, s), 7,69-7,59 (2H, m), 7,27-7,17 (1H, m), 4,47 (1H, q, J 6,45 Hz), 4,12-3,84 (4H, m), 2,55-2,41 (2H, m), 1,49 (3H, d, J 6,46 Hz), intercambio de NH₂. LCMS (ES+) 312 (M+H)⁺.

Intermedio 70

15 (S)-1-[8-Cloro-2-[(R)-3-fluoropirrolidin-4-il]quinolin-3-il]etanamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 69, el Intermedio 11 (0,341 g, 1,00 mmol), hidrocloreto de S-(+)-3-fluoropirrolidina (0,628 g, 5,00 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5,00 mmol) en NMP (10 ml) dieron un sólido crema pálido (0,238 g, 60%). LCMS (ES+) 394 (M+H)⁺. Este sólido se disolvió en una mezcla de DCM (10 ml) y TFA (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en DCM-MeOH (1:1) y se hizo pasar a través de un cartucho SCX, lavando con MeOH (100 ml) y eluyendo con NH₃ 1M en MeOH (30 ml). El eluato se concentró a vacío para dar el compuesto del título (168 mg, 95%) como una goma marrón pálido. δ_H (CDCl₃) 8,08 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J 7,52, 1,37 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,02, 1,36 Hz), 7,17 (1H, t, J 7,77 Hz), 5,50-5,43 (1H, m), 5,36-5,29 (1H, m), 4,55 (1H, q, J 6,43 Hz), 4,25 (1H, dd, J 13,12, 3,81 Hz), 4,19-4,03 (2H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 3,73-3,66 (1H, m), 2,42-2,31 (1H, m), 2,26-2,05 (1H, m), 1,57 (3H, d, J 6,44 Hz). LCMS (ES+) 294 (M+H)⁺.

Intermedio 71

(S)-1-[8-Cloro-2-[(S)-3-fluoropirrolidin-1-il]quinolin-3-il]etanamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 69, el Intermedio 11 (0,341 g, 1,00 mmol), hidrocloreto de R-(-)-3-fluoropirrolidina (0,628 g, 5,00 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 5,00 mmol) en NMP (10 ml) dieron un sólido crema pálido (0,264 g, 67%). LCMS (ES+) 394 (M+H)⁺. Este sólido se disolvió en una mezcla de DCM (10 ml) y TFA (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo se disolvió en DCM-MeOH (1:1) y se hizo pasar a través de un cartucho SCX, lavando con MeOH (100 ml) y eluyendo con NH₃ 1M en MeOH (30 ml). El eluato se concentró a vacío para dar el compuesto del título (165 mg, 84%) como una goma marrón pálido. δ_H (CDCl₃) 8,17 (1H, s), 7,66-7,56 (2H, m), 7,16 (1H, t, J 7,76 Hz), 5,46 (1H, t, J 3,72 Hz), 5,32 (1H, t, J 3,73 Hz), 4,57 (1H, q, J 6,47 Hz), 4,20 (1H, dd, J 13,23, 3,73 Hz), 4,13-3,85 (3H, m), 3,81-3,74 (1H, m), 2,42-2,31 (1H, m), 2,24-2,02 (1H, m), 1,38 (3H, d, J 6,47 Hz). LCMS (ES+) 294 (M+H)⁺.

Intermedio 72

(S)-4-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida, sal hidrocloreto

El Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida (173 mg, 1,1 mmol), NMP (2 ml) y DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 140°C durante 36 h. Después de enfriar, se añadió Et₂O (50 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con agua (4 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 0-5% de MeOH en EtOAc) dio una goma amarilla (128 mg, 63%). Este material se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió HCl (disolución 2N en Et₂O, 3 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (110 mg, cuantitativo) como un sólido blanquecino. LCMS (ES+) 362 (M+H)⁺.

Intermedio 73

(S)-1-[4-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]-[1,4]diazepan-1-il]etanona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 72, el Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), 1-[1,4]diazepan-1-il]etanona (0,051 ml, 1,1 mmol) y DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) en NMP (2 ml) dieron una goma amarilla (154 mg, 78%). Este material se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo se disolvió en DCM-MeOH (1:1) y se hizo pasar a través de un cartucho SCX, lavando con MeOH (100 ml) y eluyendo con NH₃ 1M en MeOH (30 ml). El eluato se concentró a vacío para dar el compuesto del título (100 mg, 84%) como una goma amarilla pálida. δ_H (CDCl₃) 8,16 (1H, d, J 6,85 Hz),

ES 2 568 508 T3

7,71-7,59 (2H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 4,46 (1H, q, J 6,46 Hz), 4,05-3,76 (3H, m), 3,72-3,46 (5H, m), 2,17-2,08 (4H, m), 2,04-1,87 (1H, m), 1,48 (3H, dd, J 6,44, 1,14 Hz), intercambio de NH₂. LCMS (ES+) 346 (M+H)⁺.

Intermedio 74

1-[7-Fluoro-8-metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 5 A una disolución del Intermedio 27 (280 mg, 0,83 mmol) en n-butanol (3 ml) se añadieron pirrolidina (0,20 ml, 2,33 mmol) y DIPEA (0,42 ml, 2,33 mmol). La disolución resultante se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y Et₂O (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 5-10% de Et₂O en petróleo 40-60) dio el compuesto del título (270 mg, 87%) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ES+) 375 (M+H)⁺.

10 Intermedio 75

(S)-2-(4-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]piperazin-1-il)etanol, sal hidrocloreto bis

- 15 El Intermedio 11 (700 mg, 2,05 mmol), 1-(2-hidroxietil)piperazina (1ml), n-butanol (6 ml) y DIPEA (1 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 120°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100% de EtOAc en isohexano) para dar una goma transparente (681 mg, 76%). Esta goma (670 mg, 1,54 mmol), MeOH (5 ml) y HCl (2N en Et₂O, 5 ml) se combinaron y se agitaron a t.a. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (670 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo. LCMS (ES+) 375 (M+H)⁺.

Intermedio 76

1-{7-Fluoro-2-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]-8-metilquinolin-3-il}etilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 20 El Intermedio 27 (500 mg, 1,48 mmol), hidrocloreto de 2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)etanona (7,8 mmol), n-butanol (6 ml) y DIPEA (1 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 130°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100% de EtOAc en isohexano) para dar el compuesto del título (43,9 mg, 6%) como una goma transparente. δ_H (CDCl₃) 7,97 (1H, s), 7,53 (1H, dd, J 8,90, 6,02 Hz), 7,17 (1H, t, J 8,98 Hz), 5,14 (1H, s), 5,05 (1H, d, J 7,43 Hz), 4,33-4,03 (2H, m), 3,94-3,15 (6H, m), 3,19 (2H, br s), 2,59 (3H, d, J 2,38 Hz), 1,52-1,41 (12H, m), intercambio de OH. LCMS (ES+) 447 (M+H)⁺.

25 Intermedio 77

(S)-1-{2-[(R)-3-(Acetamidometil)pirrolidin-1-il]-8-cloroquinolin-3-il}etilcarbamato de terc-butilo

- 30 El Intermedio 11 (700 mg, 2,05 mmol), hidrocloreto de (S)-3-(acetamidometil)pirrolidina (712 mg, 4 mmol), n-butanol (12 ml) y DIPEA (3 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 130°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100% de EtOAc en isohexano) para dar el compuesto del título (243 mg, 27%) como un sólido blanco y el regioisómero (189 mg) como un vidrio transparente. δ_H (DMSO-d₆) 8,10 (1H, s), 8,06 (1H, d, J 6,96 Hz), 7,72-7,67 (2H, m), 7,59 (1H, d, J 7,95 Hz), 7,22 (1H, t, J 7,74 Hz), 5,25-5,15 (1H, m), 3,90-3,60 (3H, m), 3,45 (1H, dd, J 10,83, 5,37 Hz), 3,16 (2H, t, J 6,46 Hz), 2,48-2,42 (1H, m), 2,13-2,01 (1H, m), 1,86 (3H, s), 1,80-1,76 (1H, m), 1,46-1,26 (12H, m). LCMS (ES+) 448 (M+H)⁺.

35 Intermedio 78

1-(2-(4-Carbamoilpiperidin-1-il)-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etil-carbamato de (S)-terc-butilo

- 40 El Intermedio 27 (700 mg, 2,05 mmol), amida del ácido piperidina-4-carboxílico (500 mg, 3,9 mmol), n-butanol (10 ml) y DIPEA (4 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 130°C durante 13 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100% de EtOAc en isohexano) para dar el compuesto del título (823 mg) como una goma transparente. LCMS (ES+) 431 (M+H)⁺.

Intermedio 79

1-{7-Fluoro-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 45 A una disolución del Intermedio 27 (500 mg, 1,48 mmol) en NMP (6 ml) se añadieron 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (500 mg, 3,00 mmol) y DIPEA (1,3 ml) y la disolución resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (cartucho de separación de fases) y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 20% de EtOAc en isohexano) dio el compuesto del título (216 mg, 31%) como un sólido beige. δ_H (DMSO-d₆) 8,21 (1H, s), 7,74 (1H, t, J 7,54 Hz), 7,59 (1H, t, J 8,65 Hz), 7,32 (1H, t, J 9,12 Hz), 5,06-5,00 (1H, m), 3,56-3,50 (2H, m), 3,15-3,07 (2H, m), 2,96-2,90 (2H, m), 2,89-2,79 (2H, m), 2,60-2,55 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,34 (3H, d, J 7,37 Hz).

- 50

Intermedio 80

(S)-1-(7-Fluoro-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]quinolin-3-il)-etanamina, sal de ácido clorhídrico

A una disolución del Intermedio 79 (216 mg, 0,46 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 15 minutos. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en MeOH (6 ml), se colocó sobre un cartucho SCX, se lavó (MeOH) y se eluyó (amoníaco 3,5M en MeOH), seguido de concentración a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y HCl (4M en 1,4-dioxano) y después se concentró a vacío para dar el compuesto del título (186 mg, 100%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,54 (1H, s), 8,46 (2H, s), 7,77 (1H, dd, J 8,90, 6,26 Hz), 7,60-7,32 (1H, m), 5,08-4,75 (5H, m), 3,28 (3H, br s), 2,96 (3H, br s), 2,56 (3H, dd, J 7,54, 2,27 Hz), 1,64 (3H, d, J 6,67 Hz).

10 Intermedio 81

(S)-1-(2-[(3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 27 (500 mg, 1,48 mmol) en NMP (6 ml) se añadieron (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (340 mg, 3,00 mmol) y DIPEA (1,3 ml) y la disolución resultante se calentó a 140°C durante 16 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 0-5% de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (530 mg, 86%) como un sólido beige. δ_{H} (CDCl₃) 7,90 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J 8,87, 6,12 Hz), 7,12 (1H, t, J 8,98 Hz), 5,04 (2H, d, J 38,75 Hz), 3,65 (1H, d, J 12,33 Hz), 3,43 (1H, d, J 12,40 Hz), 3,26 (1H, s), 3,14-3,09 (1H, m), 2,79 (1H, t, J 11,35 Hz), 2,60 (3H, d, J 2,40 Hz), 2,43 (1H, t, J 11,28 Hz), 1,48-1,42 (13H, m), 1,15 (6H, dd, J 14,95, 6,35 Hz).

20 Intermedio 82

(S)-1-(2-[(3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)-etanamina, sal de ácido clorhídrico bis

A una disolución del Intermedio 81 (530 mg, 1,27 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml) y la solución resultante se agitó a t.a. durante 0,25 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en MeOH (6 ml), se colocó sobre un cartucho SCX, se lavó (MeOH) y se eluyó (amoníaco 3,5M en MeOH). El eluato se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en MeOH y HCl (4M en 1,4-dioxano, 10 ml). El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (448 mg, 100%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,76 (1H, d, J 10,25 Hz), 8,99 (1H, d, J 11,52 Hz), 8,61 (1H, s), 8,52 (3H, s), 7,82 (1H, dd, J 8,95, 6,22 Hz), 7,44 (1H, t, J 9,12 Hz), 4,76-4,70 (1H, m), 3,65-3,59 (2H, m), 3,57 (2H, s), 3,13-3,01 (2H, m), 2,57-2,54 (3H, m), 1,64 (3H, t, J 6,49 Hz), 1,33 (6H, 2 x d, J 6,26 Hz).

Intermedio 83

30 (S)-1-[7-Fluoro-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-8-metilquinolin-3-il]etanamina, sal de ácido clorhídrico

A una disolución del Intermedio 27 (500 mg, 1,48 mmol) en NMP (6 ml) se añadieron 1-isopropilpiperazina (379 mg, 3,00 mmol) y DIPEA (1,3 ml) y la disolución resultante se calentó en un tubo sellado a 140°C durante 64 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (cartucho de separación de fases) y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 0-5% de MeOH en EtOAc) dio un sólido blanquecino (450 mg, 71%). A una disolución de este material (450 mg, 1,05 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 15 minutos. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en MeOH (6 ml) y se colocó sobre un cartucho SCX, se lavó (MeOH), se eluyó (amoníaco 3,5M en MeOH) y se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en MeOH y HCl (4M en 1,4-dioxano) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (380 mg, 100%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 10,89 (1H, s), 8,58 (3H, s), 7,82 (1H, dd, J 8,94, 6,24 Hz), 7,44 (1H, t, J 9,12 Hz), 7,23 (1H, t, J 50,95 Hz), 4,89-4,59 (6H, m), 3,69-3,59 (2H, m), 3,50 (4H, t, J 11,46 Hz), 3,40 (1H, t, J 9,64 Hz), 3,29 (1H, s), 2,57 (3H, d, J 2,22 Hz), 1,66 (3H, t, J 6,59 Hz), 1,36 (6H, d, J 6,57 Hz).

Intermedio 84

(S)-1-(4-[3-(1-Aminoetil)-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona, sal de ácido clorhídrico

45 A una disolución del Intermedio 27 (500 mg, 1,48 mmol) en NMP (6 ml) se añadieron 2,2-dimetil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (500 mg, 3,00 mmol) y DIPEA (1,3 ml) y la disolución resultante se calentó a 140°C durante 16 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (cartucho de separación de fases) y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 10-20% de EtOAc en isohexano) dio un sólido beige (460 mg, 66%). A una disolución de este material (460 mg, 0,97 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (3 ml) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 15 minutos. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en MeOH (6 ml) y se colocó sobre un cartucho SCX, se lavó (MeOH), se eluyó (amoníaco 7M en MeOH) y se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en MeOH y HCl (4M en 1,4-dioxano). El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (397 mg, 100%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,11 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J 8,86, 6,07 Hz), 7,15 (1H, t,

J 9,00 Hz), 4,51 (1H, q, J 6,50 Hz), 3,87 (4H, t, J 5,05 Hz), 3,39-3,26 (4H, m), 2,60 (3H, d, J 2,39 Hz), 1,50 (3H, d, J 6,49 Hz), 1,34 (9H, s), intercambio de NH₂.

Intermedio 85

(R,E)-N-[(8-Bromo-2-cloroquinolin-3-il)metiliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 1, 8-bromo-2-cloro-quinolina-3-carbaldehído (280 mg, 1,04 mmol), (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (125 mg, 1,04 mmol) e isopropóxido de titanio (0,61 ml, 2,08 mmol) dieron el compuesto del título (335 mg, 87%) como un sólido amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 9,12 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,15 (1H, dd, J 7,52, 1,31 Hz), 7,92 (1H, dd, J 8,17, 1,30 Hz), 7,52-7,44 (1H, m), 1,33 (9H, s).

Intermedio 86

- 10 (R,E)-N-[(2-Cloro-5-fluoro-8-metilquinolin-3-il)metiliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 1, 2-cloro-5-fluoro-8-metilquinolina-3-carbaldehído (800 mg, 3,57 mmol), (R)-(+)-2-metil-2-propano-sulfinamida (430 mg, 3,57 mmol) e isopropóxido de titanio (2,1 ml, 7,14 mmol) dieron el compuesto del título (1,1 g, 94%) como un sólido amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 9,12 (1H, s), 9,05 (1H, s), 7,62-7,56 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J 9,35, 8,00 Hz), 2,73 (3H, s), 1,33 (9H, s).

- 15 Intermedio 87

(R)-N-[(S)-1-(8-Bromo-2-cloroquinolin-3-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 2, el Intermedio 85 (305 mg, 0,82 mmol) y bromuro de metilmagnesio (0,55 ml, 1,64 mmol, 3,0M en Et₂O), después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 80% de EtOAc en isohexano), dieron el compuesto del título (120 mg, 38%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,24 (1H, s), 8,05 (1H, dd, J 7,51, 1,31 Hz), 7,78 (1H, dd, J 8,14, 1,31 Hz), 7,42 (1H, t, J 7,82 Hz), 5,16-5,09 (1H, m), 3,48-3,43 (1H, m), 1,71 (3H, d, J 6,75 Hz), 1,25 (9H, s).

Intermedio 88

(R)-N-[(S)-1-(2-Cloro-5-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 2, el Intermedio 86 (1,1 g, 3,36 mmol) y bromuro de metilmagnesio (2,2 ml, 6,72 mmol, 3,0M en Et₂O), después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 40-60% de EtOAc en petróleo 40-60), dieron el compuesto del título (485 mg, 42%) como un sólido crema. δ_{H} (CDCl₃) 8,46 (1H, s), 7,47 (1H, t, J 6,93 Hz), 7,12 (1H, t, J 8,76 Hz), 5,18-5,10 (1H, m), 3,46 (1H, d, J 4,33 Hz), 2,71 (3H, s), 1,69 (3H, d, J 6,69 Hz), 1,26 (9H, s).

Intermedio 89

- 30 1-(8-Bromo-2-cloroquinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 35 A una disolución del Intermedio 87 (120 mg, 0,31 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió HCl (0,8 ml, 3,08 mmol, 4M en 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. El disolvente se retiró a vacío para dar un aceite incoloro viscoso (110 mg). Este aceite se disolvió en DCM seco (10 ml) y se trató con TEA (0,2 ml, 1,54 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (101 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Se añadieron más dicarbonato de di-terc-butilo (20 mg) y TEA (0,1 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se filtró, y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 25% de EtOAc en petróleo 40-60) dio el compuesto del título (105 mg, 88%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,12 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J 7,49, 1,31 Hz), 7,77 (1H, dd, J 8,14, 1,31 Hz), 7,40 (1H, t, J 7,81 Hz), 5,25-5,05 (2H, m), 1,41 (12H, br s).

- 40 Intermedio 90

1-(2-Cloro-5-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 89, el Intermedio 88 (480 mg, 1,40 mmol) y HCl (3,5 ml, 14 mmol, 4M en 1,4-dioxano) en MeOH (3 ml), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (475 mg, 2,18 mmol) y TEA (1 ml, 7,26 mmol), dieron el compuesto del título (400 mg, 81%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,34 (1H, s), 7,45 (1H, t, J 6,94 Hz), 7,10 (1H, dd, J 9,63, 7,96 Hz), 5,25-5,15 (1H, m), 5,08 (1H, br s), 2,70 (3H, s), 1,54 (3H, d, J 9,6 Hz), 1,43 (9H, s).

Intermedio 91

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

A una disolución del Intermedio 89 (100 mg, 0,26 mmol) en NMP (3 ml) se añadieron piperazin-2-ona (130 mg, 1,3 mmol) y DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se calentó a 140°C en un tubo sellado durante una noche. Se añadió agua (20 ml), después la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua (4 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 80% de EtOAc en isohexano) dio el compuesto del título (75 mg, 64%) como un sólido espumoso blanquecino. δ_H (CDCl₃) 8,02 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J 7,48, 1,31 Hz), 7,68 (1H, dd, J 8,01, 1,30 Hz), 7,29-7,22 (1H, m), 6,38 (1H, s), 5,15-5,05 (2H, m), 4,36 (1H, d, J 17,65 Hz), 4,04 (1H, d, J 17,66 Hz), 3,95-3,88 (1H, m), 3,77-3,70 (1H, m), 3,50-3,35 (2H, m), 1,50-1,35 (12H, m).

Intermedio 92

1-[5-Fluoro-8-metil-2-(3-oxopiperazin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 91, el Intermedio 90 (200 mg, 0,59 mmol), piperazin-2-ona (295 mg, 2,95 mmol) y DIPEA (0,53 ml, 2,95 mmol) en NMP (3 ml) dieron el compuesto del título (139 mg, 59%) como un sólido lila. δ_H (CDCl₃) 8,26 (1H, s), 7,37 (1H, t, J 7,01 Hz), 6,99 (1H, t, J 8,85 Hz), 5,97 (1H, s), 5,18-5,10 (1H, m), 5,05-4,90 (1H, m), 4,30 (1H, d, J 17,6 Hz), 3,95 (1H, d, J 17,2 Hz), 3,95-3,85 (1H, m), 3,88 (1H, s), 3,68-3,60 (1H, m), 3,43-3,35 (2H, m), 2,63 (3H, s), 1,45-1,41 (12H, m).

Intermedio 93

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

De manera similar, el Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), 4-(acetilamino)piperidina (311 mg, 2,19 mmol) y DIPEA (0,39 ml, 2,19 mmol) en NMP (3 ml) dieron el compuesto del título (144 mg, 73%) como un sólido blanquecino. δ_H (CDCl₃) 7,95 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J 7,6, 1,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J 8,0, 1,2 Hz), 7,27 (1H, t, J 7,8 Hz), 5,45-5,40 (1H, m), 5,12-5,03 (1H, m), 4,93-4,86 (1H, m), 4,10-4,00 (1H, m), 3,81-3,76 (1H, m), 3,64-3,57 (1H, m), 3,38-3,30 (1H, m), 3,06-2,97 (1H, m), 2,16-2,04 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,86-1,77 (1H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,48-1,38 (12H, m).

Intermedio 94

(S)-1-{2-[(R)-3-Acetamidopirrolidin-1-il]-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il}etilcarbamato de terc-butilo

De manera similar, el Intermedio 27 (150 mg, 0,44 mmol), 3-(R)-(+)-acetamidopirrolidina (283 mg, 2,21 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,21 mmol) en NMP (2 ml) dieron el compuesto del título (173 mg, 91%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,90 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J 8,80, 6,19 Hz), 7,05 (1H, t, J 8,99 Hz), 6,22-6,12 (1H, m), 5,30-5,20 (1H, m), 4,83-4,75 (1H, m), 4,65-4,58 (1H, m), 3,86-3,76 (2H, m), 3,78-3,66 (1H, m), 3,75-3,60 (2H, m), 2,55 (3H, d, J 2,32 Hz), 2,32-2,22 (1H, m), 1,99 (3H, s), 1,50-1,40 (13H, m).

Intermedio 95

(S)-4-[3-(1-Aminoetil)-8-bromoquinolin-2-il]piperazin-2-ona

A una disolución del Intermedio 91 (75 mg, 0,17 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 60 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y hielo antes de ser basicada con disolución de NaOH 2M. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml), después las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (35 mg, 60%) como un aceite amarillo pálido. δ_H (CDCl₃) 8,23 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J 7,6, 1,2 Hz), 7,70 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,26 (1H, t, J 7,8 Hz), 6,10-6,05 (1H, m), 4,57-4,52 (1H, m), 4,16 (1H, d, J 17,6 Hz), 4,10 (1H, d, J 17,6 Hz), 3,80-3,55 (4H, m), 1,54 (3H, d, J 6,8 Hz), intercambio de NH₂.

Intermedio 96

(S)-4 [3-(1-Aminoetil)-5-fluoro-8-metilquinolin-2-il]piperazin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 95, el Intermedio 92 (130 mg, 0,32 mmol) y TFA (1 ml) en DCM (3 ml) dieron el compuesto del título (76 mg, 78%) como una espuma pegajosa blanquecina. δ_H (CDCl₃) 8,42 (1H, s), 7,36 (1H, t, J 7,01 Hz), 6,98 (1H, dd, J 9,75, 7,92 Hz), 6,02 (1H, s), 4,50 (1H, q, J 6,53 Hz), 4,11 (2H, s), 3,72-3,64 (1H, m), 3,61-3,51 (3H, m), 2,63 (3H, s), 1,52 (3H, d, J 6,4 Hz), intercambio de NH₂.

Intermedio 97

N[(R)-1-{3-[(S)-1-Aminoetil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}pirrolidin-3-il]-acetamida

Una disolución del Intermedio 94 (170 mg, 0,40 mmol) y HCl (1,0 ml, 3,95 mmol, 4M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a t.a. durante una noche. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (200 mg,

cuantitativo) como un sólido crema. δ_H (MeOD- d_4) 8,49 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J 8,84, 5,65 Hz), 7,26 (1H, t, J 9,08 Hz), 5,00 (1H, q, J 6,73 Hz), 4,51-4,44 (1H, m), 4,15-3,98 (3H, m), 3,85 (1H, dd, J 10,21, 5,59 Hz), 2,49 (3H, d, J 2,08 Hz), 2,38-2,28 (1H, m), 2,16-2,07 (1H, m), 1,91 (3H, s), 1,71 (3H, d, J 6,69 Hz).

Intermedio 98

5 (S)-1-{8-Cloro-2-[(R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}jetanamina

Una disolución del Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), (R)-2-(metoximetil)-pirrolidina (0,082 ml, 0,66 mmol) y DIPEA (0,39 ml, 2,2 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 140°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (200 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 5-10% de EtOAc en isohexano) dio un sólido blanquecino (174 mg, 94%), LCMS (ES+) 420, 422 (M+H)⁺. Al sólido blanquecino (174 mg, 0,415 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se azeotropó con tolueno. La cromatografía de intercambio iónico (cartucho SCX eluyendo con NH₃ 0,35M en MeOH) dio el compuesto del título (95 mg, 72%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 7,98 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J 7,51, 1,31 Hz), 7,57 (1H, d, J 8,02 Hz), 7,17 (1H, t, J 7,76 Hz), 5,00-4,92 (1H, m), 4,48 (1H, q, J 6,43 Hz), 3,86-3,77 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J 9,61, 3,29 Hz), 3,60 (1H, dd, J 9,61, 5,88 Hz), 3,38-3,27 (1H, m), 3,34 (3H, s), 2,25-2,16 (1H, m), 2,08-1,84 (5H, m), 1,60 (3H, d, J 6,40 Hz).

Intermedio 99

20 (S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}jetanamina

Una disolución del Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol), (S)-2-(metoximetil)-pirrolidina (0,082 ml, 0,66 mmol) y DIPEA (0,39 ml, 2,2 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 140°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (200 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 5-10% de EtOAc en isohexano) dio un sólido blanquecino (150 mg, 81%). LCMS (ES+) 420, 422 (M+H)⁺. Al sólido blanquecino (150 mg, 0,358 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró a vacío y se azeotropó con tolueno. La cromatografía de intercambio iónico (cartucho SCX eluyendo con NH₃ 0,35M en MeOH) dio el compuesto del título (107 mg, 94%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,18 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J 7,60, 1,20 Hz), 7,58 (1H, dd, J 7,60, 1,20 Hz), 7,15 (1H, t, J 7,76 Hz), 4,96-4,88 (1H, m), 4,56 (1H, q, J 6,47 Hz), 3,83-3,72 (2H, m), 3,53-3,41 (2H, m), 3,38 (3H, s), 2,29-2,16 (1H, m), 2,06-1,99 (1H, m), 1,96-1,82 (2H, m), 1,70-1,54 (2H, m), 1,31 (3H, d, J 6,40 Hz).

30 Intermedio 100

N-[(2,8-Dicloroquinolin-3-il)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida

Una disolución del Intermedio 8 (3,15 g, 9,6 mmol) en THF seco (45 ml) se enfrió hasta 5°C y se trató con borohidruro de sodio (400 mg, 10,6 mmol) en porciones. Se dejó que la reacción alcanzara la t.a., se agitó durante 16 h, se enfrió hasta 10°C y se añadió MeOH (10 ml) gota a gota. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (30 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se separó y se secó (cartucho de separación de fases). El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (3,17 g, 100%). δ_H (CDCl₃) 8,25 (1H, s), 7,85-7,74 (2H, m), 7,53-7,46 (1H, m), 4,65-4,52 (2H, m), 3,77 (1H, t, J 6,42 Hz), 1,27-1,18 (9H, m).

Intermedio 101

(2,8-Dicloroquinolin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

40 El Intermedio 100 (3,17 g, 9,6 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se recogió en MeOH y se colocó sobre un cartucho SCX, se lavó (MeOH) y se eluyó con NH₃ 3,5M en MeOH. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (850 mg, 3,9 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición gota a gota de DIPEA (460 mg, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trituroó con Et₂O para dar el compuesto del título (785 mg, 27%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,18 (1H, s), 7,82 (1H, d, J 7,55 Hz), 7,75 (1H, d, J 8,17 Hz), 7,48 (1H, t, J 7,85 Hz), 5,21 (1H, s), 4,54 (2H, d, J 6,41 Hz), 1,45 (9H, s).

Intermedio 102

[8-Cloro-2-(3-oxopiperazin-1-il)quinolin-3-il]metilcarbamato de terc-butilo

50 El Intermedio 101 (785 mg, 2,4 mmol), piperazin-2-ona (963 mg, 9,6 mmol), NMP (10 ml) y DIPEA (2,15 ml, 12,0 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta 130°C durante 16 h. Después la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂ 5% de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (550 mg, 59%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6)

8,13 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,89-7,81 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,42 (1H, t, J 7,80 Hz), 4,33 (2H, d, J 5,83 Hz), 3,97 (2H, s), 3,51 (2H, d, J 5,37 Hz), 3,42-3,40 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Intermedio 103

4-[3-(Aminometil)-8-cloroquinolin-2-il]piperazin-2-ona

- 5 El Intermedio 102 (520 mg, 1,3 mmol) en DCM (16 ml) se trató con TFA (4 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se redisolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 7M/MeOH. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (200 mg, 53%). δ_H (CDCl₃) 8,16 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J 7,53, 1,33 Hz), 7,64 (1H, dd, J 8,09, 1,35 Hz), 7,30 (1H, t, J 7,80 Hz), 5,92 (1H, s), 4,19 (2H, s), 4,05 (2H, s), 3,74 (2H, t, J 5,33 Hz), 3,67 (2H, d, J 5,57 Hz), intercambio de NH₂.

10 Ejemplo 1

6-Metil-N-((S)-1-[8-metil-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

- A una disolución del Intermedio 5 (97 mg, 0,26 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 2 h. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se redisolvió en n-butanol (3 ml). Se añadieron DIPEA (0,42 ml, 2,33 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (102 mg, 0,71 mmol) y la disolución resultante se calentó en un microondas a 150°C durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se redisolvió en DCM (20 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 5 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (74 mg, 75%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,96 (s, 1H), 7,52 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J 7,0 Hz, 1H), 5,38-5,68 (m, 2H), 4,90-5,10 (m, 2H), 3,95-4,03 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 2H), 3,54-3,86 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,11-2,34 (m, 3H), 1,51 (s, 3H). LCMS (ES+) 380 (M+H)⁺. RT 4,24 minutos (Método 11); RT 23,3 minutos (Método 7).
- 15
- 20

Ejemplo 2

6-Metil-N-((S)-1-[8-metil-2(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

- El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 6, y se obtuvo como un sólido blanco (51 mg, 60%) después de la purificación por HPLC preparativa. δ_H (CDCl₃) 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J 8,0, 7,0 Hz, 1H), 5,60 (q, J 6,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,91-2,08 (m, 4H), 1,48 (d, J 6,3 Hz, 3H). LCMS (ES+) 364 (M+H)⁺. RT 2,22 minutos (Método 12).
- 25

Ejemplo 3

- 30 4-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}-piperazin-2-ona

- A una disolución del Intermedio 7 (75 mg, 0,26 mmol) en n-butanol (2,0 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (76 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160°C en un microondas durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (28 mg, 24%) como un sólido marrón claro. δ_H (CDCl₃) 8,02 (s, 1H), 7,47 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,25 (t, J 6,8 Hz, 1H), 6,38 (d, J 6,8 Hz, 1H), 5,35-5,60 (m, 2H), 5,05 (d, J 17,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J 17,2 Hz, 1H), 4,17-4,28 (m, 1H), 3,95-4,09 (br m, 1H), 3,45-3,58 (br m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (br s, 2H), 1,37 (d, J 6,8 Hz, 3H). LCMS (ES+) 393 (M+H)⁺. RT 3,32 minutos (Método 12).
- 35

Ejemplo 4

N²-[(S)-1-{8-Cloro-2[(S)-3-metilmorfolin-4-il]quinolin-3-il}etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

- Una disolución/suspensión del Intermedio 13 (35 mg, 0,09 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (18 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,10 ml, 0,46 mmol) en n-butanol (1,5 ml) se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14 mg, 38%) como un sólido blanquecino. δ_H (MeOD-d₄) 8,27 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,76 (2H, t), 7,38 (1H, t), 5,66 (1H, m), 4,05-3,98 (1H, m), 3,94-3,81 (3H, m), 3,46 (1H, m), 3,35 (2H, bajo MeOD), 1,60 (3H, d), 1,15 (3H, d) (3 NH ausente, 2H morfo bajo MeOH). LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺. RT 2,63 minutos (Método 2).
- 40
- 45

Ejemplo 5

N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-3-metilmorfolin-4-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

- Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, el Intermedio 13 (35 mg, 0,09 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (20 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,10 ml, 0,46 mmol) en n-butanol (1,5 ml) dieron el compuesto del título (26 mg, 68%) como un sólido blanquecino. δ_H (MeOD-d₄) 8,29 (1H, m), 7,75 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,37 (1H, m), 5,67
- 50

(1H, q, J 6,8 Hz), 4,02 (1H, s), 3,94-3,81 (3H, m), 3,50 (1H, s), 3,35 (2H, bajo MeOH), 2,21 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,20 (3H, m). LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺. RT 3,22 minutos (Método 1).

Ejemplo 6

N-[(S)-1-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}pirrolidin-3-il]acetamida

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, el Intermedio 16 (80 mg, 0,19 mmol), DCM (2 ml) y TFA (2 ml) dieron la amina intermedia. Esta se disolvió en n-butanol (2 ml). Se añadieron DIPEA (0,65 ml, 3,75 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (163 mg, 1,13 mmol), para dar el compuesto del título (16 mg, 20%) como un sólido. δ_{H} (MeOD-d₄) 8,03 (1H, s), 7,50 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,15 (1H, t, J 7,5 Hz), 5,68 (1H, m), 4,45-4,36 (1H, m), 4,12-3,93 (2H, m), 3,75-3,64 (2H, m), 2,72-2,58 (3H, m), 2,38-2,30 (1H, m), 2,36-2,05 (3H, m), 1,99 (4H, m), 1,47 (3H, d, J 6,8 Hz). LCMS (ES+) 421 (M+H)⁺. RT 2,75 minutos (Método 1).

Ejemplo 7

(S)-6-Metil-N²-{1-[8-metil-2-(tiomorfolin-4-il)quinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, el Intermedio 17 (80 mg, 0,21 mmol), DCM (2 ml) y TFA (2 ml) dieron la amina intermedia. Esta se disolvió en NMP (2 ml). Se añadieron DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (45 mg, 0,31 mmol), para dar el compuesto del título (16 mg, 20%) como un sólido. δ_{H} (DMSO-d₆) (a 125°C) 8,24 (1H, s), 7,62 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,34-7,29 (1H, m), 7,11 (1H, d), 6,02 (2H, s), 5,57-5,50 (1H, m), 3,86 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,00-2,93 (2H, m), 2,91-2,80 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,48 (3H, d, J 6,8 Hz). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺. RT 21,23 minutos (Método 6).

Ejemplo 8

20 (S)-6-Metil-N²-{1-[8-cloro-2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)4-quinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

25 El Intermedio 18 (55 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano; 0,62 ml) y la disolución resultante se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a vacío. La amina bruta resultante se disolvió en NMP (1 ml). Se añadieron DIPEA (0,22 ml, 1,25 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (91 mg, 0,63 mmol) y la mezcla se calentó bajo irradiación de microondas hasta 150°C durante 1 h. Después de enfriar, los disolventes se retiraron a vacío. El material bruto se disolvió en DCM y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (4,6 mg, 8%) como un sólido. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,39 (1H, s), 7,81 (2H, d, J 7,8 Hz), 7,46-7,41 (1H, m), 6,12 (2H, s), 5,50 (1H, d, J 7,2 Hz), 4,10-4,05 (2H, m), 3,96-3,90 (2H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 3,35-3,31 (1H, m), 2,52 (2H, bajo DMSO), 2,13 (3H, s), 1,50 (3H, d, J 6,8 Hz). LCMS (ES+) 448 (M+H)⁺. RT 2,29 minutos (Método 2).

Ejemplo 9

(S)-N-(1-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperidin-4-il)metanosulfonamida

35 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 8, el Intermedio 19 (266 mg, 0,55 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y HCl (4M en 1,4-dioxano; 2,75 ml) dieron la amina intermedia. Esta se disolvió en NMP (3 ml), y se añadieron DIPEA (0,96 ml, 5,5 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (399 mg, 2,75 mmol), para dar el compuesto del título (37 mg, 13%) como un sólido. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,26 (1H, s), 7,88 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,82-7,74 (2H, m), 7,36-7,42 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J 15,5, 7,2 Hz), 6,65 (1H, s), 6,33 (1H, s), 5,47-5,35 (1H, m), 4,30 (1H, d, J 12,6 Hz), 4,08 (1H, d, J 12,9 Hz), 3,63 (2H, d), 3,00 (3H, s), 2,79 (2H, m), 2,18-2,08 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,88 (1H, d), 1,66 (1H, d, J 12,6 Hz), 1,42-1,35 (3H, m). LCMS (ES+) 491 (M+H)⁺. RT 2,93 minutos (Método 1).

Ejemplo 10

(S)-N-(1-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}-piperidin-4-il)metanosulfonamida

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 8, el Intermedio 19 (266 mg, 0,55 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y HCl (4M en 1,4-dioxano; 2,75 ml) dieron la amina intermedia. Esta se disolvió en NMP (3 ml), y se añadieron DIPEA (0,96 ml, 5,5 mmol) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (358 mg, 2,75 mmol), para dar el compuesto del título (22 mg, 13%) como un sólido. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,26 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,96 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,79 (2H, d, J 7,7 Hz), 7,42-7,35 (1H, m), 7,18 (1H, m), 5,45-5,32 (1H, m), 4,15-3,96 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,26 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,86-2,74 (1H, m), 2,11 (2H, m), 1,98 (1H, s), 1,85 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,42 (3H, d, J 6,6 Hz). LCMS (ES+) 477 (M+H)⁺. RT 2,52 minutos (Método 2).

Ejemplo 11

(S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 8, el Intermedio 20 (193 mg, 0,45 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y HCl (4M en 1,4-dioxano; 2,25 ml) dieron la amina intermedia. Esta se disolvió en NMP (2,5 ml), y se añadieron DIPEA (0,78 ml, 4,5 mmol) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (293 mg, 2,25 mmol). La purificación por HPLC preparativa seguido de cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM, dio el compuesto del título (15 mg, 19%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,34-8,27 (1H, m), 8,06-7,95 (2H, m), 7,85-7,81 (3H, m), 7,47-7,39 (1H, m), 5,50-5,39 (1H, m), 3,82-3,64 (7H, m), 3,24-3,02 (2H, m), 2,11 (3H, s), 1,43 (3H, d, J 6,6 Hz). LCMS (ES+) 427 (M+H)⁺, RT 15,55 minutos (Método 6).

10 Ejemplo 12

(S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 6, el Intermedio 20 (193 mg, 0,45 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y HCl (4M en 1,4-dioxano; 2,25 ml) dieron la amina intermedia. Esta se redisolvió en NMP (2,5 ml), y se añadieron DIPEA (0,78 ml, 4,5 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (293 mg, 2,25 mmol), para dar el compuesto del título (33 mg, 17%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,35 (1H, s), 7,79-7,75 (2H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,22 (1H, d, J 8,2 Hz), 6,11 (2H, s), 5,61-5,54 (1H, m), 3,86-3,78 (2H, m), 3,75-3,64 (5H, m), 3,34- 3,26 (2H, m) 2,51 (2H, m), 2,16-2,05 (3H, m), 1,52-1,46 (3H, m). LCMS (ES+) 441 (M+H)⁺. RT 2,78 minutos (Método 1).

Ejemplo 13

(S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona

20 A una disolución del Intermedio 7 (100 mg, 0,35 mmol) en n-butanol (2,0 ml) se añadió 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100° C durante una noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6 mg, 5%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,11 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,31-7,21 (1H, m), 6,23-6,05 (2H, m), 5,41 (1H, m), 5,12 (1H, d, J 17,5 Hz), 4,67 (1H, d, J 17,4 Hz), 4,32-4,22 (1H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 3,60-3,45 (2H, m), 2,68 (3H, s), 1,79 (2H, s), 1,40 (3H, d, J 6,6 Hz). LCMS (ES+) 379 (M+H)⁺. RT 14,58 minutos (Método 6).

Ejemplo 14

(S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-2-ona

30 A una disolución del Intermedio 30 (120 mg, 0,39 mmol) en n-butanol (2,5 ml) se añadió 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (95 mg, 0,79 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa seguido de cromatografía sobre una columna SCX, eluyendo con NH₃ 1M en MeOH, para dar el compuesto del título (20 mg, 13%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,37-8,28 (1H, m), 8,20 (1H, d, J 7,3 Hz), 8,13 (1H, s), 8,06-7,97 (1H, m), 7,90-7,77 (2H, m), 7,44-7,36 (1H, m), 7,05-6,80 (2H, m), 5,48-5,37 y 5,31-5,23 (1H, m), 4,82 (1H, d, J 17,3 Hz), 4,37 (1H, d, J 17,2 Hz), 4,23-3,82 (2H, m), 3,45-3,20 (2H, bajo H₂O), 1,45-1,30 (3H, m). LCMS (ES+) 399 (M+H)⁺. RT 16,73 minutos (Método 6).

Ejemplo 15

(S)-4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-2-ona

40 A una disolución del Intermedio 30 (120 mg, 0,39 mmol) en n-butanol (2,5 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (114 mg, 0,79 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (39 mg, 24%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,34-8,28 (1H, m), 8,15-8,06 (2H, m), 7,84-7,78 (2H, m), 7,46-7,36 (1H, m), 6,96-6,69 (2H, m), 5,44-5,39 y 5,31-5,23 (1H, m), 4,86 (1H, d, J 17,3 Hz), 4,37 (1H, d, J 17,2 Hz), 4,31-3,84 (2H, m), 3,45-3,20 (2H, bajo H₂O), 2,14 y 2,06 (3H, 2 s), 1,40-1,29 (3H, m). LCMS (ES+) 413 (M+H)⁺. RT 15,52 minutos (Método 6).

Ejemplo 16

(S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona

50 A una disolución del Intermedio 29 (270 mg, 0,67 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml; disolución 4N en 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Los disolventes se retiraron a vacío para dar 200 mg de un sólido malva. La mitad de este sólido se disolvió en n-butanol (2 ml). Se añadieron DIPEA (0,1 ml, 0,78 mmol) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (52 mg, 0,4mmol) y la disolución resultante se calentó a 110°C durante una noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el

compuesto del título (20 mg, 16%) como un sólido blanquecino. δ_H (CDCl₃) 8,09 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J 8,9, 6,1 Hz), 7,10 (1H, t, J 9,0 Hz), 6,70 (1H, d, J 7,0 Hz), 6,40 (1H, br s), 5,44-5,35 (2H, m), 5,19 (1H, d, J 17,5 Hz), 4,68 (1H, d, J 17,5 Hz), 4,28-4,17 (1H, m), 4,14-4,06 (1H, m), 3,60-3,51 (2H, m), 2,57 (3H, s), 1,39 (3H, d, J 6,6 Hz). LCMS (ES+) 397 (M+H)⁺. RT 2,28 minutos (Método 2).

5 Ejemplo 17

(S)-4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metil-quinolin-2-il}piperazin-2-ona

A una disolución del Intermedio 29 (270 mg, 0,67 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml; disolución 4N en 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Los disolventes se retiraron a vacío para dar 200 mg de un sólido malva. La mitad de este sólido se disolvió en n-butanol (2 ml). Se añadieron DIPEA (0,1 ml, 0,78 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (60 mg, 0,4 mmol) y la disolución resultante se calentó a 110°C durante una noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (45 mg, 33%) como un sólido crema. δ_H (CDCl₃) 8,01 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J 8,9, 6,0 Hz), 7,11 (1H, t, J 7,1 Hz), 6,87 (1H, d, J 7,1 Hz), 6,74 (1H, br s), 5,45-5,37 (1H, m), 5,14 (1H, d, J 17,5 Hz), 4,71 (1H, d, J 17,5 Hz), 4,26-4,16 (1H, m), 4,12-4,03 (1H, m), 3,64-3,46 (2H, m), 2,69-2,51 (5H, m), 2,27 (3H, s), 1,38 (3H, d, J 6,6 Hz). LCMS (ES+) 441 (M+H)⁺. RT 2,04 minutos (Método 1).

Ejemplo 18

N-((1S)-1-[8-Cloro-2-(pirrolidin-3-il)etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

A una disolución del Intermedio 38 (44 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (42 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,06 ml, 0,35 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (5,4 mg, 9%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,14-8,00 (1H, m), 7,74-7,62 (2H, m), 7,24-7,14 (1H, m), 6,83-6,73 (2H, m), 5,71-5,61 (1H, m), 3,78 (4H, d, J 17,65 Hz), 2,52 (2H, bajo DMSO), 2,06-1,94 (4H, s), 1,40-1,33 (3H, m). LCMS (ES+) 370 (M+H)⁺. RT 3,42 minutos (Método 1).

Ejemplo 19

25 N-((1S)-1-[8-Cloro-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Si siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 39 (75 mg, 0,26 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (74 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (0,088 ml, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) dieron el compuesto del título (70 mg, 68%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,31 (1H, d, J 6,3 Hz), 7,89 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,79 (2H, dd, J 19,1, 7,7 Hz), 7,41 (1H, t, J 7,8 Hz), 6,59 (2H, d, J 8,3 Hz), 5,47 (1H, m), 3,97-3,89 (2H, m), 3,81 (3H, t, J 8,3 Hz), 3,68 (1H, d, J 12,8 Hz), 3,13 (2H, m), 2,13 (2H, s), 2,05 (1H, s), 1,41 (3H, d, J 6,5 Hz). LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺. RT 3,10 minutos (Método 1).

Ejemplo 20

(3R)-1-(3-((1S)-[4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-ol

Si siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 40 (55 mg, 0,19 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,065 ml, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) dieron el compuesto del título (14 mg, 19%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,14-7,89 (2H, m), 7,73-7,62 (2H, m), 7,27-7,15 (1H, m), 6,85 (1H, s), 6,60 (1H, s), 5,70-5,56 (1H, m), 4,48 (1H, s), 4,11-4,00 (1H, m), 3,96 (1H, d, J 11,2 Hz), 3,77-3,67 (3H, m), 3,58 (1H, d, J 11,6 Hz), 2,00 (2H, s), 1,34 (3H, d, J 6,8 Hz). LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺. RT 10,79 minutos (Método 5).

40 Ejemplo 21

(3R)-1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-ol

Si siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 40 (55 mg, 0,19 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (55 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,065 ml, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) dieron el compuesto del título (31 mg, 40%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,06 (1H, d, J 10,42 Hz), 7,93 (1H, d), 7,77-7,62 (2H, m), 7,18 (1H, t, J 7,73 Hz), 6,64 (2H, m), 5,61 (1H, m), 4,94 (1H, m), 4,48 (1H, s), 4,11-3,92 (2H, m), 3,83-3,63 (2H, m), 2,16 (2H, s), 2,09 (1H, s), 2,04-1,97 (2H, m), 1,32 (3H, d, J 6,5 Hz). LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺. RT 15,76 minutos (Método 6).

Ejemplo 22

(3S)-1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-ol

Si siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 41 (55 mg, 0,19 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,065 ml, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) dieron el compuesto del

título (12 mg, 16%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,12 (1H, s), 8,05-7,88 (2H, m), 7,67 (2H, t, J 9,02 Hz), 7,18 (1H, t, J 7,72 Hz), 6,87 (1H, s), 6,62 (1H, s), 5,67 (1H, m), 5,16 (1H, br s), 4,44 (1H, d, J 7,47 Hz), 4,00-3,81 (3H, m), 3,66-3,59 (1H, m), 2,13 (1H, s), 1,92 (1H, t, J 8,69 Hz), 1,46 (3H, d, J 6,73 Hz). LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺. RT 15,93 minutos (Método 6).

5 Ejemplo 23

(3S)-1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-ol

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 41 (55 mg, 0,19 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (55 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,065 ml, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) dieron el compuesto del título (30 mg, 39%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,13 (1H, d, J 11,9 Hz), 7,86 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,73-7,62 (2H, m), 7,24-7,14 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,62 (1H, br s), 6,50 (1H, br s), 5,80-5,62 (1H, m), 4,44 (1H, s), 4,00-3,94 (2H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 3,63 (1H, m), 2,10 (4H, m), 1,97-1,89 (1H, m), 1,44 (3H, d, J 6,7 Hz). LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺. RT 15,62 minutos (Método 6).

Ejemplo 24

1-3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-[1,4]-diazepan-5-ona

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 42 (55 mg, 0,17 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (45 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,2 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) dieron el compuesto del título (8 mg, 11%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,32-8,24 (1H, m), 8,08-8,00 (1H, m), 7,96 (1H, d, J 7,88 Hz), 7,81 (2H, d, J 7,84 Hz), 7,72 (1H, s), 7,41 (1H, t, J 7,78 Hz), 6,77 (2H, m), 5,36 (1H, d, J 11,4 Hz), 3,75-3,61 (3H, m), 3,51-3,43 (3H, m), 2,85 (1H, m), 2,70 (1H, m), 1,43 (3H, d, J 6,5 Hz). LCMS (ES+) 413 (M+H)⁺. RT 2,20 minutos (Método 2).

20 Ejemplo 25

1-3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-[1,4]diazepan-5-ona

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 42 (55 mg, 0,17 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,2 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) dieron el compuesto del título (32 mg, 43%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,26 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,95-7,63 (4H, m), 6,67 (2H, m), 5,50-5,25 (1H, m), 4,25-3,20 (9H, m), 2,93-2,80 (1H, m), 2,73-2,64 (1H, m), 2,14 y 2,05 (3H, 2 x s). LCMS (ES+) 427 (M+H)⁺. RT 2,10 minutos (Método 2).

Ejemplo 26

4-3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 43 (83 mg, 0,26 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (68 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,83 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) dieron el compuesto del título (35 mg, 33%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,32 (1H, s), 8,19 (1H, d, J 7,36 Hz), 8,03 (1H, s), 7,89-7,76 (2H, m), 7,41 (1H, m), 7,00 (1H, s), 6,94 (1H, s), 5,28 (1H, t, J 7,06 Hz), 4,88 (1H, d, J 17,15 Hz), 4,42 (1H, d, J 17,10 Hz), 4,25-4,06 (2H, m), 3,52 (1H, m), 3,50-3,26 (1H, m), 2,94 (3H, s), 1,34 (3H, d, J 6,58 Hz). LCMS (ES+) 413 (M+H)⁺. RT 2,42 minutos (Método 1).

35 Ejemplo 27

4-3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 43 (83 mg, 0,26 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (75 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,83 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) dieron el compuesto del título (72 mg, 67%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,34-8,23 (1H, m), 8,12 (1H, d, J 7,37 Hz), 7,84-7,78 (2H, m), 7,41 (1H, m), 6,87 (2H, m), 5,32-5,24 (1H, m), 4,93 (1H, d, J 17,17 Hz), 4,42 (1H, d, J 17,12 Hz), 4,36-4,25 (1H, m), 4,20-4,08 (1H, m), 3,59-3,47 (1H, m), 3,45-3,36 (1H, m), 3,06-2,84 (3H, m), 2,14 (2H, s), 2,08 (1H, s), 1,40-1,30 (3H, m). LCMS (ES+) 427 (M+H)⁺. RT 2,26 minutos (Método 2).

Ejemplo 28

1-3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-imidazolidin-2-ona

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, el Intermedio 44 (54 mg, 0,19 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (49 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) dieron el compuesto del título (7 mg, 9%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,21 (1H, s), 7,90-7,80 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,42 (1H, t, J 7,81 Hz), 7,15 (1H, m), 7,00 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,61 (1H, s), 4,75 (1H, m), 4,41 (2H, m), 3,76-3,55 (2H, m), 1,48 (3H, t, J 7,33 Hz). LCMS (ES+) 385 (M+H)⁺. RT 2,16 minutos (Método 2).

50

Ejemplo 29

(S)-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il}(ciclopropil)metanona

El Intermedio 47 (62 mg, 0,18 mmol) se disolvió en NMP (2 ml) y se añadió DIPEA (0,095 ml, 0,55 mmol), seguido de 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (28 mg, 0,22 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas hasta 150°C durante 1 h. Después de enfriar, los disolventes se retiraron a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (32 mg, 22%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,15 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,54 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,34-7,27 (1H, m), 5,70-5,40 (2H, m), 4,95 (2H, br s), 4,10-3,00 (8H, m), 2,70 (3H, s), 1,84-1,79 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,06-1,01 (2H, m), 0,84-0,77 (2H, m). LCMS (ES+) 433 (M+H)⁺. RT 3,02 minutos (Método 2).

10 Ejemplo 30

(S)-4-(8-Cloro-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-il)piperazin-2-ona

El Intermedio 30 (75 mg, 0,25 mmol) se disolvió en n-butanol (3 ml). Se añadió DIPEA (0,34 ml, 1,94 mmol), seguido de 4-cloro-N-metil-[1,3,5]triazin-2-amina (71 mg, 0,49 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas hasta 130°C durante 1,5 h. Después de enfriar, los disolventes se retiraron a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (23 mg, 22%). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,40-8,26 (1H, m), 8,20-7,91 (3H, m), 7,86-7,76 (2H, m), 7,45-7,36 (1H, m), 7,32-7,22 (1H, m), 5,47-5,35 y 5,28-5,19 (1H, m), 4,83-3,80 (4H, m), 3,70-3,23 (2H, m), 2,84-2,61 (3H, m), 1,55-1,30 (3H, m). LCMS (ES+) 413 (M+H)⁺. RT 2,20 minutos (Método 2).

Ejemplo 31

1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-metilquinolin-2-il)[1,4]diazepan-5-ona

Una mezcla del Intermedio 4 (100 mg, 0,31 mmol), [1,4]diazepan-5-ona (178 mg, 1,56 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,56 mmol) en NMP (3 ml) se calentó a 140°C durante 4 días. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 5% de MeOH en DCM, para dar un aceite naranja. Este aceite se disolvió en DCM (5 ml) y a esta disolución se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y el disolvente se retiró a vacío. A una porción (77 mg, 0,26 mmol) del producto resultante en n-butanol (2 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (76 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (0,7 ml, 0,54 mmol) y la mezcla se calentó a 160°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (50 mg, 25%) como un sólido beige. δ_{H} (CDCl₃) 7,99 (1H, s), 7,52 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,45 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,32-7,25 (1H, m), 6,63-6,50 (1H, m), 5,89-5,72 (1H, m), 5,71-5,09 (3H, m), 3,90-3,24 (3H, m), 3,10 (1H, q, J 7,4 Hz), 3,03-2,92 (1H, m), 2,89-2,78 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,28-1,96 (2H, m), 1,68-1,30 (6H, m). LCMS (ES+) 407 (M+H)⁺. RT 2,63 minutos (Método 1).

Ejemplo 32

1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-metilquinolin-2-il)-[1,4]diazepan-5-ona

Una mezcla del Intermedio 4 (100 mg, 0,31 mmol), [1,4]diazepan-5-ona (178 mg, 1,56 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,56 mmol) en NMP (3 ml) se calentó a 140°C durante 4 días. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 5% de MeOH en DCM, para dar un aceite naranja. Este aceite se disolvió en DCM (5 ml) y a esta disolución se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y el disolvente se retiró a vacío. A una porción (50 mg, 0,17 mmol) del producto resultante en n-butanol (2 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (0,8 ml, 0,65 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante una noche. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 5% amoníaco metanólico al 5% en DCM, dio el compuesto del título (15 mg, 20%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (MeOD-d₄) 8,16 (1H, s), 8,08-7,97 (1H, m), 7,60 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,47 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,30 (1H, t, J 7,5 Hz), 5,58-5,52 (1H, m), 3,83-3,24 (6H, m), 3,03-2,92 (1H, m), 2,89-2,78 (1H, m), 2,69 (3H, s), 1,57-1,51 (3H, m). LCMS (ES+) 393 (M+H)⁺. RT 12,10 minutos (Método 5).

Ejemplo 33

6-Metil-N-((1S)-1-[8-metil-2-(piperazin-1-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

A una disolución del Intermedio 3 (500 mg, 2,26 mmol) en DCM (5 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,0 ml, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche y después se lavó con disolución de NaOH 2M (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido blanquecino. Una porción de este sólido (100 mg, 0,31 mmol) se disolvió en NMP (2 ml) y a esta disolución se añadieron 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,65 mmol). La mezcla se calentó a 140°C durante 3 días. Después de enfriar hasta la t.a., se añadió disolución de NaOH (2M; 2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se

combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite naranja. Una porción de este aceite (50 mg, 0,135 mmol) se disolvió en n-butanol (2 ml) y a esta disolución se añadieron 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (38 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 0,27 mmol). La mezcla se calentó a 160°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar un sólido blanquecino. Este sólido (12 mg, 0,025 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) a t.a. durante una noche. La mezcla se lavó con disolución de NaOH 2M (3 x 20 ml), y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9,2 mg, 8%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,94 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,44 (1H, d, J 7,1 Hz), 7,30-7,21 (1H, m), 5,67-5,38 (2H, m), 4,95 (2H, br s), 3,76-3,48 (2H, m), 3,19-3,00 (4H, m), 2,71 (3H, s), 2,33-2,14 (3H, m), 1,78 (3H, br s), 1,55-1,43 (3H, m). LCMS (ES-) 377 (M-H). RT 2,50 minutos (Método 1).

Ejemplo 34

(S)-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona

El Intermedio 49 (65 mg, 0,18 mmol) se disolvió en NMP (2 ml). Se añadió DIPEA (0,065 ml, 0,36 mmol), seguido de 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (31 mg, 0,22 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas hasta 150°C durante 1 h. Después de enfriar, los disolventes se retiraron a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (32 mg, 84%) como un sólido marrón pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,35-8,30 (1H, m), 7,92 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,93-7,78 (2H, m), 7,42 (1H, t, J 7,8 Hz), 6,65 (2H, br s), 5,55-5,43 (1H, m), 4,08 (1H, br s), 3,82 (2H, br s), 3,73 (2H, br s), 3,63 (1H, s), 3,16 (1H, br s), 3,10 (1H, m), 2,07 (1H, br s), 1,41 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,84-0,76 (4H, m). LCMS (ES+) 467 (M+H)⁺. RT 2,44 minutos (Método 2).

Ejemplo 35

(S)-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 34, el Intermedio 49 (65 mg, 0,18 mmol), NMP (2 ml), DIPEA (0,065 ml, 0,36 mmol) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (28 mg, 0,22 mmol) dieron el compuesto del título (21 mg, 26%) como un sólido blanquecino después de purificación adicional por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-6% de MeOH en EtOAc. δ_H (CDCl₃) 8,25 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,74 (1H, d, J 7,4 Hz), 7,69 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,38-7,30 (1H, m), 7,13 (1H, br s), 5,51 (1H, br s), 3,90 (2H, br s), 3,67 (4H, br s), 3,44 (2H, br s), 1,83 (1H, s), 1,65 (3H, s), 1,13-0,88 (2H, m), 0,83-0,45 (2H, m). LCMS (ES+) 453 (M+H)⁺. RT 2,61 minutos (Método 2).

Ejemplo 36

(S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 34, el Intermedio 51 (85 mg, 0,24 mmol), NMP (2 ml), DIPEA (0,083 ml, 0,48 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (41 mg, 0,29 mmol) dieron el compuesto del título (42 mg, 38%) como una goma marrón. δ_H (DMSO-d₆) 8,22-8,13 (1H, m), 7,86-7,70 (1H, m), 7,62 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,49 (1H, d, J 6,9 Hz), 7,35-7,29 (1H, m), 6,75-6,50 (2H, m), 5,56-5,35 (1H, m), 3,83-3,57 (4H, m), 3,27 (2H, s), 3,15-3,00 (5H, m), 2,87 (3H, s), 2,76-2,70 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,09 (3H, d, J 33,1 Hz), 1,40-1,37 (3H, m). LCMS (ES+) 464 (M+H)⁺. RT 16,36 minutos (Método 6).

Ejemplo 37

(S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)-1-(morfolin-4-il)etanona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 34, el Intermedio 53 (70 mg, 0,16 mmol), NMP (2 ml), DIPEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (28 mg, 0,19 mmol) dieron el compuesto del título (19 mg, 23%) como un vidrio blanquecino. δ_H (CDCl₃) 8,02-7,93 (1H, m), 7,55 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,47 (1H, d, J 6,9 Hz), 7,31 (1H, d, J 7,6 Hz), 6,11 (1H, br s), 5,65-5,05 (3H, m), 3,80-3,60 (10H, m), 3,43-3,35 (2H, m), 3,30-3,17 (2H, m), 2,98-2,75 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,32-2,23 (3H, m), 1,56-1,44 (3H, m). LCMS (ES+) 506 (M+H)⁺. RT 2,51 minutos (Método 1).

Ejemplo 38

(S)-N²-(1-{8-Cloro-2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 34, el Intermedio 55 (85 mg, 0,23 mmol), NMP (2 ml), DIPEA (0,08 ml, 0,46 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,27 mmol) dieron el compuesto del título (43 mg, 39%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,31 (1H, d, J 5,8 Hz), 7,95 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,83 (2H, d, J 7,7 Hz), 7,43 (1H, t, J 7,8 Hz), 6,72 (1H, br s), 6,62 (1H, br s), 5,46-5,37 (1H, m), 3,76 (2H, s), 3,49 (2H, s), 3,42-3,28 (2H, m), 3,28-3,16 (2H, m), 3,01 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,39 (3H, d, J 6,6 Hz). LCMS (ES+) 477 (M+H)⁺. RT 2,86 minutos (Método 1).

Ejemplo 39

2-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)acetato de (S)-etilo

El Intermedio 57 (120 mg, 0,24 mmol) se disolvió en n-butanol (3 ml). Se añadió DIPEA (0,17 ml, 0,97 mmol), seguido de 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]-triazina (41 mg, 0,29 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas hasta 130°C durante 1 h. Después de enfriar, los disolventes se retiraron a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (38 mg, 32%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,01 (1H, s), 7,71 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,61 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,29 (1H, t, J 5,5), 6,15 (1H, br s), 5,52 (2H, s), 5,39 (1H, s), 4,24 (2H, dd, J 14,2, 7,1 Hz), 3,77 (2H, s), 3,41 (4H, s), 2,99 (2H, d, J 7,7 Hz), 2,92 (2H, s), 2,34 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,32 (3H, t, J 7,1 Hz). LCMS (ES+) 485 (M+H)⁺. RT 2,79 minutos (Método 1).

10 Ejemplo 40

(S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 39, el Intermedio 59 (62 mg, 0,17 mmol), n-butanol (2 ml), DIPEA (0,057 ml, 0,33 mmol) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]-triazina (26 mg, 0,20 mmol) dio el compuesto del título (40 mg, 53%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,14 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J 7,5, 1,3 Hz), 7,61 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,33-7,26 (1H, m), 5,75 (1H, br s), 5,51-5,44 (1H, m), 5,22 (1H, br s), 5,07 (1H, br s), 3,87 (2H, s), 3,50 (4H, s), 3,15 (3H, s), 3,05 (2H, d, J 10,3 Hz), 3,00 (3H, s), 1,53 (3H, d, J 6,5 Hz). LCMS (ES+) 470 (M+H)⁺. RT 7,04 minutos (Método 8).

Ejemplo 41

(S)-N²-(4-Metoxibencil)-6-metil-N4-{1-[8-metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

20 El Intermedio 28 (79,5 mg, 0,31 mmol), 4-cloro-N-(4-metoxibencil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2-amina (123 mg, 0,47 mmol), DIPEA (0,277 ml, 0,48 mmol) y n-butanol (2,5 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1,5 h. Después de enfriar, el n-butanol se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 20% de MeOH en DCM, dio un aceite marrón (204 mg). Una purificación adicional por HPLC preparativa dio el compuesto del título (64 mg, 43%) como un sólido amarillo. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,12 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,05 Hz), 7,40 (1H, d, J 8,05 Hz), 7,19-7,13 (4H, m), 6,90-6,88 (1H, m), 6,79-6,77 (2H, d, J 8,05 Hz), 5,76 5,72 (1H, m), 4,50-4,38 (2H, m), 3,79-3,68 (7H, m), 2,63 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,99-1,88 (4H, m), 1,51 (3H, s, J 6,57 Hz). LCMS (ES+) 484 (M+H)⁺. RT 2,13 minutos (Método 2).

Ejemplo 42

(S)-4-(3-{1-[4-(4-Metoxibencilamino)-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}-8-metilquinolin-2-il)piperazin-2-ona

30 El Intermedio 7 (75,9 mg, 0,267 mmol), 4-cloro-N-(4-metoxibencil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2-amina (106 mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,335 ml, 1,87 mmol) y n-butanol (2,5 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1,5 h. Después de enfriar, el exceso de n-butanol se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 10% de MeOH en DCM, dio un aceite amarillo (70 mg). Una purificación adicional por HPLC preparativa dio el compuesto del título (30 mg, 22%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,20 (1H, s), 7,60 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J 6,8 Hz), 7,32-7,22 (2H, m), 7,17 (2H, d, J 7,2 Hz), 7,10 (1H, br s), 6,85 (1H, br s), 6,78 (2H, d, J 7,6 Hz), 5,57 5,51 (1H, m), 4,48-4,35 (2H, m), 4,17 (1H, d, J 16,8 Hz), 3,89 (1H, d, J 16,8 Hz), 3,82-3,76 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,53-3,39 (2H, m), 3,37-3,27 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,48 (3H, d, J 6,8 Hz). LCMS (ES+) 513 (M+H)⁺. RT 2,35 minutos (Método 2).

Ejemplo 43

40 N-({(1S)-1-[7-Fluoro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Una mezcla del Intermedio 26 (324 mg, 1,0 mmol), pirrolidina (142 mg, 2,0 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 2,0 mmol) en n-butanol (2 ml) se calentó a 120°C durante 3 días. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Et₂O, para dar un aceite amarillo. Este se disolvió en MeOH (5 ml) y a esta disolución se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y el disolvente se retiró a vacío. A una porción (100 mg, 0,39 mmol) del producto resultante en n-butanol (2 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (55 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (0,2 ml) y la mezcla se calentó a 110°C durante una noche. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (14 mg, 8%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,20-8,13 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J 8,8, 6,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J 10,9, 2,6 Hz), 7,00-6,94 (1H, m), 5,57-5,42 (1H, m), 5,00 (2H, br s), 3,81-3,74 (2H, m), 3,76-3,64 (3H, m), 2,09-1,88 (4H, m), 1,48 (3H, d, J 6,21 Hz). LCMS (ES+) 354 (M+H)⁺. RT 17,54 minutos (Método 6).

Ejemplo 44

N-[1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-7-fluoroquinolin-2-il)-piperidin-4-il]acetamida

Una mezcla del Intermedio 26 (324 mg, 1,0 mmol), 4-(acetilamino)piperidina (284 mg, 2,0 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 2,0 mmol) en n-butanol (2 ml) se calentó a 120°C durante 3 días. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Et₂O, para dar un aceite amarillo. Este se disolvió en MeOH (5 ml) y a esta disolución se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y el disolvente se retiró a vacío. A una porción (100 mg, 0,3 mmol) del producto resultante en n-butanol (2 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (44 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (0,2 ml) y la mezcla se calentó a 110°C durante una noche. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (40 mg, 18%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (CDCl₃) 8,11 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J 8,9, 6,1 Hz), 7,49 (1H, dd, J 10,4, 2,5 Hz), 7,15 (1H, m), 6,06 (1H, s), 5,53 (1H, s), 5,37 (1H, s), 5,20 (2H, s), 4,07-3,98 (1H, m), 3,88 (1H, s), 3,49 (1H, m), 3,32 (1H, t, J 11,7 Hz), 2,92 (1H, t, J 11,5 Hz), 2,17-2,07 (2H, m), 2,17-1,90 (3H, m), 1,78-1,58 (2H, m), 1,51 (3H, d, J 6,7 Hz). LCMS (ES+) 425 (M+H)⁺. RT 7,08 minutos (Método 8).

Ejemplo 45

15 N-((1S)-1-[7-Fluoro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Una mezcla del Intermedio 26 (324 mg, 1,0 mmol), pirrolidina (142 mg, 2,0 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 2,0 mmol) en n-butanol (2 ml) se calentó a 120°C durante 3 días. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Et₂O, para dar un aceite amarillo. Este se disolvió en MeOH (5 ml) y a esta disolución se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y el disolvente se retiró a vacío. A una porción (57 mg, 0,22 mmol) del producto resultante en n-butanol (1 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (36 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (64 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se calentó a 160°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (29 mg, 94%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 7,86 (1H, s), 7,56-7,48 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J 10,9, 2,5 Hz), 6,99-6,92 (1H, m), 5,84-5,16 (4H, m), 3,91-3,61 (4H, m), 2,44-1,78 (7H, m), 1,44 (3H, m). LCMS (ES+) 368 (M+H)⁺. RT 2,95 minutos (Método 1).

Ejemplo 46

N-[1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-7-fluoroquinolin-2-il)-piperidin-4-il]acetamida

Una mezcla del Intermedio 26 (324 mg, 1,0 mmol), 4-(acetilamino)piperidina (284 mg, 2,0 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 2,0 mmol) en n-butanol (2 ml) se calentó a 120°C durante 3 días. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Et₂O, para dar un aceite amarillo. Este se disolvió en MeOH (5 ml) y a esta disolución se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y el disolvente se retiró a vacío. A una porción (73 mg, 0,22 mmol) del producto resultante en n-butanol (1 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (36 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (64 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se calentó a 160°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (50 mg, 30%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,03-7,95 (1H, m), 7,69-7,61 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J 10,4, 2,5 Hz), 7,18-7,11 (1H, m), 5,80-5,24 (4H, m), 4,08-3,80 (2H, m), 3,57-3,42 (1H, m), 3,37-3,27 (1H, m), 2,98-2,86 (1H, m), 2,29-2,03 (5H, m), 1,81-1,60 (2H, m), 1,53-1,49 (3H, m). LCMS (ES+) 439 (M+H)⁺. RT 1,90 minutos (Método 2).

Ejemplo 47

40 1-[4-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-7-fluoroquinolin-2-il)-piperazin-1-il]etanona

Una mezcla del Intermedio 26 (324 mg, 1,0 mmol), 1-acetilpiperazina (256 mg, 2,0 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 2,0 mmol) en n-butanol (2 ml) se calentó a 120°C durante 3 días. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Et₂O, para dar un aceite amarillo. Este se disolvió en MeOH (5 ml) y a esta disolución se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y el disolvente se retiró a vacío. A una porción (70 mg, 0,22 mmol) del producto resultante en n-butanol (1 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (36 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (64 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se calentó a 160°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (4,2 mg, 4%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,05-7,95 (1H, m), 7,71-7,63 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J 10,3, 2,5 Hz), 7,18 (1H, dt, J 10,8, 4,1 Hz), 5,60-4,90 (3H, m), 3,97-3,87 (1H, m), 3,84-3,50 (6H, m), 3,28-3,18 (1H, m), 3,11-3,01 (1H, m), 2,44-2,02 (6H, m), 1,56-1,47 (3H, m). LCMS (ES+) 425 (M+H)⁺. RT 4,32 minutos (Método 1).

Ejemplo 48

1-[4-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-7-fluoroquinolin-2-il)-piperazin-1-il]etanona

Una mezcla del Intermedio 26 (324 mg, 1,0 mmol), 1-acetilpiperazina (256 mg, 2,0 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 2,0 mmol) en n-butanol (2 ml) se calentó a 120°C durante 3 días. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó

por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Et₂O, para dar un aceite amarillo. Este se disolvió en MeOH (5 ml) y a esta disolución se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y el disolvente se retiró a vacío. A una porción (100 mg, 0,31 mmol) del producto resultante en n-butanol (1 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (45 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (0,2 ml) y la mezcla se calentó a 160°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (11 mg, 9%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,19 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J 8,9, 6,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J 10,3, 2,5 Hz), 7,18 (1H, td, J 8,6, 2,6 Hz), 5,71-5,04 (3H, m), 3,93-3,47 (6H, m), 3,27-2,97 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,52 (3H, d, J 6,6 Hz). LCMS (ES+) 411 (M+H)⁺. RT 14,46 minutos (Método 6).

Ejemplo 49

10 4-[[8-Metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]metoxi]-[1,3,5]triazin-2-amina

El Intermedio 60 (100 mg, 0,39 mmol) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (61 mg, 0,47 mmol) se combinaron en DMF (2 ml). Se añadió Na_H (suspensión al 60% en aceite mineral, 34 mg, 0,86 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante una noche. Después de enfriar, se añadió Et₂O (10 ml) y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 30-50% de EtOAc en isohehexano, dio el compuesto del título (9,1 mg, 9,6%). δ_{H} (CDCl₃) 8,41 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,49-7,37 (2H, m), 7,11 (1H, t, J 7,50 Hz), 5,50 (2H, s), 3,75 (4H, t, J 6,27 Hz), 2,64 (2H, s), 2,03-1,96 (4H, m), 1,90-1,74 (3H, m). LCMS (ES+) 337 (M+H)⁺. RT 3,93 minutos (Método 1).

Ejemplo 50

4-[[8-Metil-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]metoxi]-[1,3,5]triazin-2-amina

El Intermedio 61 (200 mg, 0,78 mmol) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (120 mg, 0,93 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió Na_H (suspensión al 60% en aceite mineral, 37 mg, 0,93 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante una noche. Después de enfriar, se añadió Et₂O (10 ml) y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 50-100% de EtOAc en isohehexano, dio el compuesto del título (5,1 mg, 1,8%). δ_{H} (CDCl₃) 8,43 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,56 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,48 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,29 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,55 (2H, s), 5,37 (2H, s), 3,92 (4H, t, J 4,55 Hz), 3,38 (4H, t, J 4,56 Hz), 2,71 (3H, s). LCMS (ES+) 353 (M+H)⁺. RT 3,47 minutos (Método 1).

Ejemplo 51

4-{3-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)metil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona

El Intermedio 65 (100 mg, 0,37 mmol) se disolvió en NMP (1,5 ml). Se añadió DIPEA (0,32 ml, 0,19 mmol), seguido de 2-amino-4-cloro-[1,3,5]-triazina (97 mg, 0,74 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas hasta 150°C durante 1 h. Después de enfriar, los disolventes se retiraron a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (21 mg, 16 %) como un sólido marrón pálido. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,08 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,95 (1H, d, J 14,44 Hz), 7,89 (1H, s), 7,75-7,65 (1H, m), 7,52 (1H, d, J 6,98 Hz), 7,32 (1H, t, J 7,54 Hz), 6,88 (2H, m), 4,68-4,60 (2H, m), 4,03 (1H, s), 3,94 (1H, s), 3,51 (2H, s), 3,39-3,35 (2H, m), 2,66 (3H, s). LCMS (ES+) 365 (M+H)⁺. RT 7,22 minutos (Método 8).

Ejemplo 52

4-{3-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)metil]-8-metilquinolin-2-il}-piperazin-2-ona

Seguendo el procedimiento descrito para el Intermedio 51, el Intermedio 65 (100 mg, 0,37 mmol), NMP (1,5 ml), DIPEA (0,32 ml, 0,19 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (106 mg, 0,74 mmol) dieron el compuesto del título (64 mg, 46%). δ_{H} (CDCl₃) 8,00 (1H, s), 7,53 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,47 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,30 (1H, t, J 7,4 Hz), 6,17 (1H, s), 5,93 (1H, d, J 7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 4,35 (1H, s), 3,63 (3H, s), 2,69 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,70 (3H, s). LCMS (ES+) 476 (M+H)⁺. RT 7,21 minutos (Método 8).

Ejemplo 53

45 (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}-piperazin-1-il)etanona

El Intermedio 67 (100 mg, 0,32 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,38 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,60 mmol) y NMP (2 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 120°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (200 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 10% de MeOH en DCM, dio el compuesto del título (45 mg, 35%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,15-8,05 (1H, m), 8,05-7,95 (1H, m), 7,53 (1H, d, J 8,05 Hz), 7,47 (1H, d, J 8,05 Hz), 7,33-7,27 (1H, m), 6,55-6,50 (1H, m), 5,62-5,40 (3H, m), 4,00-3,86 (1H, m), 3,85-3,65 (3H, m), 3,61 (2H, d, J 10,77 Hz), 3,30-3,16 (1H, m), 3,15-3,05 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,54 (3H, d, J 6,57 Hz). LCMS (ES+) 407 (M+H)⁺. RT 2,80 minutos (Método 1).

Ejemplo 54

4-{3-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-iloxi)metil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona

El Intermedio 68 (80 mg, 0,29 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió Na_H (30 mg, 0,74 mmol; dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 minutos. Se añadió 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (58 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 h adicionales. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM, dio el compuesto del título (52 mg, 49%) como un sólido crema. δ_H (DMSO-d₆) 8,34 (2H, d, J 8,71 Hz), 7,95 (1H, s), 7,76 (1H, d, J 8,02 Hz), 7,64 (1H, s), 7,61-7,55 (2H, m), 7,37 (1H, t, J 7,53 Hz), 5,54 (2H, s), 3,97 (2H, s), 3,56 (2H, t, J 5,24 Hz), 2,67 (3H, s), 2,54 (2H, bajo DMSO). LCMS (ES+) 366 (M+H)⁺. RT 2,44 minutos (Método 1).

Ejemplo 55

4-{3-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-iloxi)metil]-8-metilquinolin-2-il}-piperazin-2-ona

El Intermedio 68 (50 mg, 0,18 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió Na_H (18 mg, 0,45 mmol; dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 minutos. Se añadió 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 h adicionales. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM, dio el compuesto del título (34 mg, 50%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,34 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,70 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,53-7,43 (2H, m), 7,37 (1H, t, J 8,0 Hz), 5,52 (2H, s), 3,97 (2H, s), 3,60-3,53 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,54 (2H, bajo DMSO), 2,28 (3H, s). LCMS (ES+) 380 (M+H)⁺. RT 2,49 minutos (Método 1).

Ejemplo 56

(S)-4-(8-Cloro-3-{1-[4-(dimetilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-il)piperazin-2-ona

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 30, el Intermedio 30 (75 mg, 0,24 mmol), 4-cloro-N,N-dimetil-[1,3,5]triazin-2-amina (78 mg, 0,49 mmol) y DIPEA (0,34 ml, 1,92 mmol) en n-butanol (3,0 ml) dieron el compuesto del título (23,1 mg, 23%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,34 (1H, s), 8,12-7,91 (3H, m), 7,82 (2H, d, J 7,60 Hz), 7,45-7,37 (1H, m), 5,47-5,30 (1H, m), 4,22-3,23 (6H, m), 3,20-2,85 (6H, m), 1,58-1,39 (3H, m). LCMS (ES+) 427 (M+H)⁺, 2,28 minutos (Método 2).

Ejemplo 57

(S)-N²-{1-[8-Cloro-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

De manera similar, el Intermedio 69 (76 mg, 0,24 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (35 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) en n-butanol (2,0 ml) dieron el compuesto del título (26,1 mg, 27%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,26-8,17 (1H, m), 8,06-7,94 (1H, m), 7,86-7,71 (2H, m), 7,34-7,25 (1H, m), 6,90-6,60 (2H, m), 5,56-5,46 (1H, m), 4,40-4,22 (1H, m), 4,15-3,93 (2H, m), 2,60-2,50 (3H, m), 1,45-1,39 (3H, m), un NH no visible. LCMS (ES+) 406 (M+H)⁺, 3,03 minutos (Método 2).

Ejemplo 58

(S)-N²-{1-[8-Cloro-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil}-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

De manera similar, el Intermedio 69 (76 mg, 0,24 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (39 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) en n-butanol (2,0 ml) dieron el compuesto del título (55,3 mg, 54%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,28-8,16 (1H, m), 7,94-7,72 (3H, m), 7,30 (1H, t, J 7,78 Hz), 6,94-6,27 (2H, m), 5,61-5,46 (1H, m), 4,41-3,94 (5H, m), 2,61-2,51 (1H, m), 2,19-2,02 (3H, m), 1,40 (3H, d, J 6,69 Hz). LCMS (ES+) 420 (M+H)⁺, 2,69 minutos (Método 2).

Ejemplo 59

N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(R)-3-fluoropirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

De manera similar, el Intermedio 70 (84 mg, 0,29 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (41 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) en n-butanol (2,0 ml) dieron el compuesto del título (42,5 mg, 38%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,23 (1H, s), 8,04-7,86 (1H, m), 7,75-7,66 (2H, m), 7,26-7,18 (1H, m), 6,98-6,49 (2H, m), 5,74-5,65 (1H, m), 5,60-5,55 y 5,47-5,41 (1H, 2 x m), 4,21-3,89 (4H, m), 2,35-2,15 (2H, m), 1,57-1,49 (3H, m), 1H bajo el pico del disolvente. LCMS (ES+) 388 (M+H)⁺, 3,20 minutos (Método 1).

Ejemplo 60

N^2 -[(S)-1-{8-Cloro-2-[(R)-3-fluoropirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

De manera similar, el Intermedio 70 (84 mg, 0,29 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (45 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) en n-butanol (2,0 ml) dieron el compuesto del título (48,8 mg, 42%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (DMSO- d_6) 8,26-8,19 (1H, m), 7,84-7,63 (2H, m), 7,26-7,18 (1H, m), 6,95-6,29 (2H, m), 5,82-5,64 (1H, m), 5,63-5,55 y 5,46-5,43 (1H, 2 x m), 4,21-3,86 (5H, m), 2,35-2,16 (2H, m), 2,09 (3H, d, J 13,73 Hz), 1,57-1,43 (3H, m). LCMS (ES+) 388 (M+H)⁺, 3,20 minutos (Método 8).

Ejemplo 61

N^2 -[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-3-fluoropirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

De manera similar, el Intermedio 71 (83 mg, 0,28 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (45 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) en n-butanol (2,0 ml) dieron el compuesto del título (53 mg, 52%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (DMSO- d_6) 8,12 y 8,09 (1H, 2 x s), 7,93 y 7,82 (1H, 2 x d, J 7,45 Hz), 7,73-7,67 (2H, m), 7,23 (1H, t, J 7,76 Hz), 5,71-5,58 (1H, m), 5,47 (1H, s), 4,24 (1H, dd, J 13,33, 3,21 Hz), 4,17-4,00 (2H, m), 3,96-3,75 (2H, m), 2,40-2,25 (2H, m), 2,17 y 2,07 (3H, 2 x s), 1,33 (3H, d, J 6,78 Hz), 1H bajo el disolvente. LCMS (ES+) 402 (M+H)⁺, 2,50 minutos (Método 2).

Ejemplo 62

2-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)acetato de (S)-etilo

Una disolución del Intermedio 57 (120 mg, 0,243 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (38 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (0,17 ml, 0,97 mmol) en n-butanol (3 ml) se calentó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (34 mg, 30%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,13 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J 7,51, 1,34 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,08, 1,34 Hz), 7,26 (1H, m), 5,73-5,75 (1H, m), 5,53-5,37 (2H, m), 5,09-4,93 (1H, m), 4,22 (2H, q, J 7,13 Hz), 3,81-3,72 (3H, m), 3,44-3,28 (5H, m), 3,00-2,73 (5H, m), 1,30 (3H, t, J 7,13 Hz). LCMS (ES+) 471 (M+H)⁺, 7,27 minutos (Método 8).

Ejemplo 63

(S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 29, el Intermedio 72 (60 mg, 0,139 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (21,8 mg, 0,169 mmol) y DIPEA (0,150 ml, 0,834 mmol) en NMP (2,0 ml) dieron el compuesto del título (12 mg, 19%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,29 (1H, d, J 12,49 Hz), 8,03 (1H, d, J 6,29 Hz), 7,96 (1H, d, J 7,81 Hz), 7,82 (2H, d, J 7,76 Hz), 7,42 (1H, t, J 7,81 Hz), 6,77 (2H, d, J 75,58 Hz), 5,50-5,36 (1H, m), 3,68-3,64 (2H, m), 3,49-3,45 (2H, m), 3,15-3,11 (2H, m), 2,83 (6H, s), 1,43 (3H, d, J 6,62 Hz), 2H bajo H₂O. LCMS (ES+) 456 (M+H)⁺, 2,57 minutos. (Método 2).

Ejemplo 64

(S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il]-[1,4]diazepan-1-il)etanona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 30, el Intermedio 73 (93 mg, 0,27 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (46 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,10 ml, 0,45 mmol) en n-butanol (3,0 ml) dieron el compuesto del título (109 mg, 89%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,29 (1H, d, J 12,49 Hz), 8,03 (1H, d, J 6,29 Hz), 7,96 (1H, d, J 7,81 Hz), 7,82 (2H, d, J 7,76 Hz), 7,42 (1H, t, J 7,81 Hz), 6,77 (2H, d, J 75,97 Hz), 5,50-5,36 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,13 (3H, s), 2,83 (5H, s), 1,43 (3H, d, J 6,62 Hz), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 455 (M+H)⁺, 2,30 minutos (Método 2).

Ejemplo 65

(S)-4-(7-Fluoro-8-metil-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}-quinolin-2-il)piperazin-2-ona

Se añadió TFA (1 ml) a una disolución agitada del Intermedio 29 (1,50 g, 3,73 mmol) en DCM y la mezcla se dejó reposar a t.a. durante 16 h antes de ser concentrada a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se purificó por cromatografía en columna SCX, eluyendo con MeOH y después NH₃ 1M en MeOH, para dar un aceite transparente (1,10 g, 97%). A una disolución de este aceite (80 mg, 0,26 mmol) en n-butanol (2,2 ml) se añadieron 4-cloro-N-metil-[1,3,5]triazin-2-amina (50 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 20 h. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, seguido de cromatografía en columna (SiO₂, 5% de MeOH en DCM), para dar el compuesto del título (15 mg, 14%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,33-8,23 (1H, m), 8,13-7,88 (3H, m), 7,80-7,67 (1H, m), 7,36-7,17 (2H, m), 5,47-5,39 y 5,33-5,22 (1H, 2 x m), 4,47 y 4,33 (1H, 2 x d, J 17,13 Hz), 4,18-3,96 (1H, m),

3,91-3,72 (1H, m), 3,74-3,09 (1H, m), 2,78 (2H, dd, J 14,48, 4,83 Hz), 2,65 (3H, d, J 4,73 Hz), 1,50 (3H, d, J 6,66 Hz), 1,50 y 1,41 (3H, 2 x d, J 6,66 Hz). LCMS (ES+) 411 (M+H)⁺, 2,24 minutos (Método 2).

Ejemplo 66

(S)-N²-(1-[7-Fluoro-8-metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

- 5 El Intermedio 74 (270 mg, 0,73 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, después se basificó con disolución de NaOH al 15% y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo (200 mg, 73%). Este material (70 mg, 0,25 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en n-butanol (2,0 ml) se agitaron a 110°C durante 18 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, 21%) como un sólido crema.
- 10 δ_H (DMSO-d₆) 7,84 (1H, s), 7,39 (1H, dd, J 8,80, 6,24 Hz), 6,96 (1H, t, J 9,02 Hz), 5,70-5,50 (1H, m), 5,52-5,42 (1H, m), 4,99 (2H, s), 3,87-3,77 (2H, m), 3,75-3,67 (3H, m), 2,54 (3H, d, J 2,38 Hz), 2,28 (2H, br s), 2,08-1,91 (4H, m), 1,46 (3H, d, J 6,67 Hz). LCMS (ES+) 382 (M+H)⁺, 2,19 minutos (Método 2).

Ejemplo 67

- 15 (S)-2-[4-(8-Cloro-3-(1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil)quinolin-2-il)piperazin-1-il]etanol

El Intermedio 75 (40 mg, 0,10 mmol), n-butanol (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-cloro-N-metil-[1,3,5]triazin-2-amina (50 mg, 0,35 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1 h. Después la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4,5 mg, 10%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,35-7,90 (2H, m), 7,80 (2H, d, J 7,65 Hz), 7,39 (2H, t, J 7,81 Hz), 7,30-7,20 (1H, m), 5,55-5,25 (1H, m), 4,45 (1H, m), 3,80-3,55 (3H, m), 3,40-2,40 (12H, m), 1,55-1,35 (3H, m). LCMS (ES+) 443 (M+H)⁺, 3,07 minutos (Método 1).

20

Ejemplo 68

(S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanol

- 25 El Intermedio 75 (65 mg, 0,17 mmol), n-butanol (5 ml), DIPEA (1 ml) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (30 mg, 0,23 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1 h. Después la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (33,4 mg, 48%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,27-8,20 (1H, m), 8,02 (1H, s), 7,96-7,79 (2H, m), 7,39 (1H, t, J 7,80 Hz), 7,00-6,40 (3H, br m), 5,43-5,35 (1H, m), 4,50-4,40 (1H, m), 3,75-3,52 (4H, m), 3,18-3,11 (2H, m), 2,78-2,51 (4H, m), 1,41 (3H, d, J 6,54 Hz), 2H bajo pico del H₂O. LCMS (ES+) 429 (M+H)⁺, 6,95 minutos (Método 8).

- 30 Ejemplo 69

(S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanol

- 35 El Intermedio 75 (65 mg, 0,17 mmol), n-butanol (5 ml), DIPEA (1 ml) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (23 mg, 0,17 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35,8 mg, 48%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,26 (1H, d, J 13,47 Hz), 7,89-7,73 (3H, m), 7,39 (1H, t, J 7,78 Hz), 6,52 (2H, d, J 103,10 Hz), 5,45 (1H, d, J 45,97 Hz), 4,45 (1H, s), 3,75 (2H, d, J 47,55 Hz), 3,59 (2H, d, J 6,08 Hz), 3,14 (3H, s), 2,82-2,70 (3H, m), 2,65 (3H, s), 2,15-2,09 (2H, m), 1,39 (3H, d, J 6,56 Hz). LCMS (ES+) 443 (M+H)⁺, 6,89 minutos (Método 8).

Ejemplo 70

- 40 (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-hidroxietanona

El Intermedio 76 (43 mg, 0,09 mmol), MeOH (5 ml) y HCl (2N en Et₂O, 2 ml) se combinaron y se agitaron a t.a. durante 5 h. Después la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El material resultante (40 mg), n-butanol (6 ml), DIPEA (1 ml) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (45 mg, 0,35 mmol) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 150°C durante 40 minutos. Después la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8,19 mg, 21%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,26 (1H, d, J 7,72 Hz), 8,04-7,93 (1H, m), 7,77-7,71 (1H, m), 7,33 (1H, t, J 9,11 Hz), 5,48-5,41 (1H, m), 4,68-4,60 (1H, m), 4,22-4,17 (2H, m), 3,88-3,46 (7H, m), 3,18-2,97 (3H, m), 1,42 (3H, d, J 6,58 Hz), 3 NH y OH no visible. LCMS (ES+) 441 (M+H)⁺, 9,92 minutos (Método 9).

45

Ejemplo 71

2-[4-(8-Cloro-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-il)piperazin-1-il]acetato de (S)-etilo

El Intermedio 57 (60 mg, 0,16 mmol), n-butanol (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-cloro-N-metil-[1,3,5]triazin-2-amina (50 mg, 0,35 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12,4 mg, 16%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,28 (1H, t, J 18,54 Hz), 8,13-7,92 (2H, m), 7,81 (2H, d, J 7,65 Hz), 7,40 (1H, t, J 7,79 Hz), 7,28 (1H, d, J 5,11 Hz), 5,53-5,32 (1H, m), 4,16 (2H, q, J 7,11 Hz), 3,66 (2H, d, J 31,57 Hz), 3,29-3,10 (3H, m), 2,93-2,63 (8H, m), 1,56-1,38 (3H, m), 1,25 (3H, t, J 7,16 Hz). LCMS (ES+) 485 (M+H)⁺, 3,13 minutos (Método 1).

10 Ejemplo 72

Ácido (S)-2-[4-{3-[1-(4-amino-6-metil[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}]piperazin-1-il]acético

El Intermedio 56 (500 mg, 1,05 mmol), EtOH (5 ml) y HCl (2N en Et₂O, 5 ml) se combinaron y se agitaron a t.a. durante 4 días. Después la mezcla de reacción se concentró para dar un vidrio amarillo (526 mg, cuantitativo). Una porción de este vidrio (60 mg, 0,14 mmol), n-butanol (6 ml), DIPEA (1 ml) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (19,3 mg, 0,41 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1 h. Después se añadió disolución de NaOH (15%; 0,25 ml) a la mezcla de reacción, que se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. Después la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (29,3 mg, 46%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,35-8,24 (1H, m), 7,90-7,71 (3H, m), 7,43-7,36 (1H, m), 6,90-6,35 (2H, m), 5,55-5,35 (1H, m), 3,90-3,65 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,00-2,80 (5H, m), 2,14-2,10 (2H, m), 1,42-1,35 (3H, m). LCMS (ES+) 457 (M+H)⁺, 7,69 minutos (Método 9).

Ejemplo 73

Ácido (S)-2-[4-(8-cloro-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-il)piperazin-1-il]acético

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 72, una porción del vidrio amarillo (60 mg, 0,14 mmol), n-butanol (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-cloro-N-metil-[1,3,5]triazin-2-amina (50 mg, 0,35 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1 h. Después se añadió disolución de NaOH (15%; 0,4 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a t.a. durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (11 mg, 17%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,33-8,20 (1H, m), 8,14-7,90 (2H, m), 7,80 (2H, d, J 7,68 Hz), 7,39 (1H, t, J 7,81 Hz), 7,29-7,24 (1H, m), 5,49-5,42 (1H, m), 3,78-3,54 (3H, m), 3,19 (4H, d, J 13,91 Hz), 2,87-2,63 (6H, m), 1,49 y 1,42 (3H, 2 x d, J 6,61 Hz), 1H bajo el disolvente. LCMS (ES+) 457 (M+H)⁺, 2,12 minutos (Método 1).

Ejemplo 74

N-[[[(R)-1-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}]piperidin-3-il]metil]acetamida

El Intermedio 77 (240 mg, 0,54 mmol), MeOH (5 ml) y HCl (2N en Et₂O, 5 ml) se combinaron y se agitaron a t.a. durante 21 h. Después la mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo (250 mg). Una porción de este sólido (50 mg, 0,13 mmol), n-butanol (6 ml), DIPEA (1 ml) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,28 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 160°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35,2 mg, 60%) como un vidrio transparente. δ_H (DMSO- d_6) 8,14-8,04 (2H, m), 7,85-7,62 (3H, m), 7,19 (1H, t, J 7,75 Hz), 6,64 (2H, br s), 5,80-5,60 (1H, m), 4,12 (1H, br s), 3,98-3,81 (2H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 3,60-3,45 (1H, m), 3,20-3,10 (1H, m), 2,61-2,47 (1H, m), 2,16-2,00 (4H, m), 1,86 (3H, s), 1,41-1,36 (3H, m). LCMS (ES+) 455 (M+H)⁺, 2,64 minutos (Método 1).

Ejemplo 75

(S)-1-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}]piperidina-4-carboxamida

El Intermedio 78 (800 mg, 1,86 mmol), MeOH (10 ml) y HCl (2N en Et₂O, 7 ml) se combinaron y se agitaron a t.a. durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo (680 mg, cuantitativo). Una porción de este sólido (50 mg, 0,14 mmol), n-butanol (6 ml), DIPEA (1 ml) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,35 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 160°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (19,9 mg) como un vidrio transparente. δ_H (DMSO- d_6) 8,20 (1H, s), 7,79 (1H, d, J 7,96 Hz), 7,68 (1H, t, J 7,78 Hz), 7,38-7,21 (2H, m), 6,83 (1H, d, J 14,36 Hz), 6,70-6,36 (2H, m), 5,52-5,38 (1H, m), 4,37 (0,5H, d, J 12,06 Hz), 4,12 (0,5H, d, J 12,56 Hz), 3,70-3,58 (1H, m), 3,23-3,11 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J 23,39, 12,03 Hz), 2,36 (1H, t, J 10,34 Hz), 2,12 (2H, s), 1,91 (5H, s), 1,45-1,33 (3H, m). LCMS (ES+) 439 (M+H)⁺, 2,74 minutos (Método 1).

Ejemplo 76

(S)-1-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperidina-4-carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 75, una porción del sólido amarillo (50 mg, 0,14 mmol), n-butanol (6 ml), DIPEA (1 ml) y 2-amino-4-cloro-[1,3,5]-triazina (30 mg, 0,23 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 160°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16,8 mg, 28%) como un vidrio transparente. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,09 (1H, s), 7,88 (1H, d, J 7,14 Hz), 7,74 (1H, d, J 8,01 Hz), 7,63-7,54 (1H, m), 7,25-7,10 (2H, m), 6,71 (1H, d, J 14,43 Hz), 5,31 (1H, d, J 8,65 Hz), 3,98 (1H, d, J 12,52 Hz), 3,50 (1H, d, J 12,07 Hz), 3,08 (1H, s), 3,00 (1H, d, J 12,63 Hz), 2,56 (1H, d, J 22,10 Hz), 2,24 (1H, s), 1,87-1,61 (4H, m), 1,31 (3H, t, J 8,10 Hz), 3H bajo el pico del disolvente. LCMS (ES+) 425 (M+H)⁺, 2,32 minutos (Método 2).

Ejemplo 77

(S)-N²-(1-{7-Fluoro-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

15 A una disolución del Intermedio 80 (76 mg, 0,187 mmol) en NMP (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,160 ml) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (27 mg, 0,187 mmol) y la disolución resultante se calentó bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 1,5 h. Se añadió DMSO (1,5 ml) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (33 mg, 37%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,27-8,19 (1H, m), 7,84 (1H, d, J 7,89 Hz), 7,71 (1H, t, J 7,46 Hz), 7,30 (1H, t, J 9,12 Hz), 5,38 (1H, t, J 7,18 Hz), 3,79 (1H, s), 3,67 (1H, s), 3,12 (3H, s), 2,99-2,95 (2H, m), 2,86 (3H, d, J 8,94 Hz), 2,59-2,54 (4H, m), 2,13-2,05 (3H, m), 1,43-1,35 (3H, m), 1H bajo el pico del disolvente. LCMS (ES+) 479 (M+H)⁺, 8,69 minutos (Método 8).

Ejemplo 78

N²-[(S)-1-{2-[(3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

25 A una disolución del Intermedio 82 (100 mg, 0,28 mmol) en NMP (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,246 ml) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,28 mmol) y la disolución resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1,5 h. Se añadió DMSO (1,5 ml) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (84 mg, 70%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,30 (1H, s), 7,79-7,67 (2H, m), 7,30 (1H, t, J 9,10 Hz), 6,63 (1H, br s), 5,44 (1H, d, J 11,70 Hz), 4,22-4,11 (1H, m), 3,85-3,73 (1H, m), 3,50 (2H, t, J 11,85 Hz), 3,10 (1H, s), 2,82 (1H, s), 2,56 (3H, d, J 2,20 Hz), 2,10 (4H, t, J 9,59 Hz), 1,39 (3H, dd, J 12,90, 6,61 Hz), 1,15 (3H, d, J 6,17 Hz), 1,04 (2H, d, J 6,23 Hz), 0,96 (1H, d, J 6,23 Hz), 1H bajo el disolvente. LCMS (ES+) 425 (M+H)⁺, 7,07 minutos (Método 9).

Ejemplo 79

(S)-N²-(1-[7-Fluoro-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-8-metilquinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

35 A una disolución del Intermedio 83 (100 mg, 0,27 mmol) en NMP (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,240 ml) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,27 mmol) y la disolución resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1,5 h. Se añadió DMSO (1,5 ml) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg, 50%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 7,92 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J 8,88, 6,03 Hz), 7,12 (1H, t, J 8,98 Hz), 5,53 (2H, d, J 72,38 Hz), 4,98 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,93-2,73 (6H, m), 2,61-2,57 (3H, m), 2,27 (3H, s), 1,16 (6H, d, J 6,49 Hz). LCMS (ES+) 439 (M+H)⁺, 7,08 minutos (Método 9).

Ejemplo 80

40 (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

45 A una disolución del Intermedio 84 (100 mg, 0,245 mmol) en NMP (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,230 ml) y 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (35 mg, 0,245 mmol) y la disolución resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1,5 h. Se añadió DMSO (1,5 ml) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13 mg, 11%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,26 (1H, d, J 10,72 Hz), 7,73 (2H, s), 7,32 (1H, t, J 9,09 Hz), 6,67 (2H, d, J 56,37 Hz), 5,56-5,43 (1H, m), 3,93-3,85 (2H, m), 3,77 (3H, d, J 9,80 Hz), 3,63-3,53 (1H, m), 3,09 (2H, t, J 12,97 Hz), 2,56 (3H, m), 2,18-2,03 (3H, m), 1,41 (3H, d, J 6,52 Hz), 1,29 (9H, s). LCMS (ES+) 481 (M+H)⁺, 10,52 minutos (Método 10).

Ejemplo 81

(S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-bromoquinolin-2-il}piperazin-2-ona

50 A una disolución del Intermedio 95 (35 mg, 0,10 mmol) en n-butanol seco (1,5 ml) se añadieron 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (20 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 90 minutos. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC

preparativa para dar el compuesto del título (6 mg, 11%) como un sólido blanquecino. δ_H (MeOD- d_4) 8,26 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,96 (1H, d, J 7,53 Hz), 7,79 (1H, d, J 7,91 Hz), 7,32 (1H, t, J 7,8 Hz), 5,60-5,45 (1H, m), 4,50 (1H, d, J 17,6 Hz), 4,39 (1H, d, J 18,4 Hz), 4,15-4,08 (2H, m), 3,60-3,52 (1H, m), 3,48-3,40 (1H, m), 1,49 (3H, d, J 6,87 Hz). LCMS (ES+) 443, 445 (M+H)⁺, 2,60 minutos (Método 1).

5 Ejemplo 82

(S)-4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-5-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 81, el Intermedio 96 (70 mg, 0,23 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) en n-butanol seco (2,5 ml) dieron el compuesto del título (60 mg, 63%) como un sólido blanquecino. δ_H (MeOD- d_4) 8,43 (1H, s), 7,44 (1H, t, J 6,98 Hz), 7,03 (1H, t, J 8,92 Hz), 5,59-5,52 (1H, m), 4,51 (1H, d, J 17,2 Hz), 4,36 (1H, d, J 17,2 Hz), 4,18-3,60 (4H, m), 3,63-3,54 (1H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,25 y 2,17 (3H, 2 x s), 1,49 (3H, d, J 6,66 Hz). LCMS (ES+) 411 (M+H)⁺, 2,17 minutos (Método 2).

Ejemplo 83

N-[(R)-1-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}pirrolidin-3-il]acetamida

15 De manera similar, el Intermedio 97 (60 mg, 0,15 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (32 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol) en n-butanol seco (2 ml) dieron el compuesto del título (36 mg, 55%) como un sólido melocotón. δ_H (MeOD- d_4) 8,02 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J 8,84, 6,23 Hz), 7,02 (1H, t, J 9,10 Hz), 5,80-5,68 (1H, m), 4,55-4,40 (1H, m), 4,19-4,06 (2H, m), 3,88-3,64 (2H, m), 2,55 (3H, d, J 2,33 Hz), 2,34-2,15 (4H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,96 (3H, s), 1,47 (3H, d, J 6,4 Hz). LCMS (ES+) 439 (M+H)⁺, 2,78 minutos (Método 2).

20 Ejemplo 84

N-[(R)-1-{3-[(S)-1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}pirrolidin-3-il]acetamida

25 De manera similar, el Intermedio 97 (60 mg, 0,15 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (29 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol) en n-butanol seco (2 ml) dieron el compuesto del título (5 mg, 8%) como un sólido blanquecino. δ_H (MeOD- d_4) 8,05 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,54 (1H, d, J 7,4 Hz), 7,03 (1H, t, J 9,08 Hz), 5,74-5,68 (1H, m), 4,52-4,42 (1H, m), 4,20-4,09 (2H, m), 3,90-3,65 (2H, m), 2,56 (3H, d, J 2,32 Hz), 2,33-2,23 (1H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,97 (3H, s), 1,47 (3H, d, J 6,88 Hz). LCMS (ES+) 425 (M+H)⁺, 2,16 minutos (Método 2).

Ejemplo 85

(S)-N-(1-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperidin-4-il)acetamida

30 Una disolución del Intermedio 93 (140 mg, 0,31 mmol) y HCl (1,6 ml, 6,26 mmol, 4M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (7,5 ml) se agitó a t.a. durante una noche. El disolvente se retiró a vacío para dar una pasta amarilla (130 mg). Una disolución de esta pasta (60 mg, 0,14 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (31 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,71 mmol) en n-butanol (2 ml) se calentó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 90 minutos. El disolvente se retiró a vacío y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (40 mg, 62%) como un sólido blanquecino. δ_H (MeOD- d_4) 8,16 (1H, s), 7,70 (2H, d, J 7,5 Hz), 7,32 (1H, t, J 7,8 Hz), 5,60-5,48 (1H, m), 4,32-4,25 y 4,15-4,05 (1H, m), 3,97-3,86 (1H, s), 3,77-3,64 (1H, m), 2,97-2,80 (1H, m), 2,20 (3H, m), 2,17-1,70 (10H, m), 1,78-1,62 (1H, m), 1,58-1,42 (3H, m). LCMS (ES+) 455, 457 (M+H)⁺, 2,23 minutos (Método 2).

35 Ejemplo 86

(S)-N-(1-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperidin-4-il)acetamida

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 85, el Intermedio 93 (140 mg, 0,31 mmol) y HCl (1,6 ml, 6,26 mmol, 4M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (7,5 ml), seguido de 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (28 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,71 mmol) en n-butanol (2 ml), dieron el compuesto del título (36 mg, 57%) como un sólido crema. δ_H (MeOD- d_4) 8,17 (1H, s), 8,03 (1H, br s), 7,70 (2H, d, J 7,78 Hz), 7,32 (1H, t, J 7,78 Hz), 5,58-5,48 (1H, m), 4,08 (1H, br d, J 13,05 Hz), 3,96-3,88 (1H, m), 3,68 (1H, d, J 13,00 Hz), 3,40-3,29 (1H, m), 2,95-2,85 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,21-1,83 (2H, m), 1,70 (2H, qd, J 11,73, 4,00 Hz), 1,52 (3H, d, J 6,73 Hz). LCMS (ES+) 441, 443 (M+H)⁺, 2,33 minutos (Método 2).

45 Ejemplo 87

(S)-N²-{1-[8-cloro-2-([1,4]oxazepan-4-il)quinolin-3-il]etil}-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

50 A una disolución del Intermedio 11 (150 mg, 0,44 mmol) se añadieron hidrocloreto de homomorfolina (61 mg, 0,36 mmol), n-butanol (5 ml) y DIPEA (0,16 ml, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante una noche. Se añadieron más hidrocloreto de homomorfolina (220 mg, 1,32 mmol) y DIPEA (0,48 ml, 2,64 mmol) y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 120°C durante 1 h, después a 140°C durante 1 h,

después se añadió más DIPEA (0,5 ml, 2,75 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 2 h adicionales. El disolvente se retiró a vacío y el residuo bruto se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml), se separó, se secó (MgSO₄) y se filtró, y el disolvente se retiró a vacío para dar un aceite marrón (200 mg). A una disolución del aceite marrón (200 mg) en MeOH (2 ml) se añadió HCl (2 ml, disolución 2M en Et₂O). La disolución resultante se agitó a t.a. durante 3 días. Los disolventes se retiraron para dar un aceite bruto (180 mg). A este aceite se añadieron n-butanol (5 ml), DIPEA (0,48 ml, 2,64 mmol) y 6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (55 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante una noche. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo bruto se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (4 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró, y el disolvente se retiró a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (18 mg, 10%) como un sólido crema. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,20 (1H, d, J 8,19 Hz), 7,77-7,72 (2H, m), 7,32 (1H, t, J 7,79 Hz), 5,55-5,38 (1H, m), 3,99-3,79 (8H, m), 2,15-2,02 (3H, m), 1,40 (3H, d, J 6,71 Hz), 2H bajo el pico del disolvente. LCMS (ES+) 414 (M+H)⁺, 7,92 minutos (Método 8).

Ejemplo 88

4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazina-1-carboxilato de (S)-metilo

Una disolución del Intermedio 27 (501 mg, 1,479 mmol), piperazina-1-carboxilato de metilo (981 mg, 6,802 mmol) y DIPEA (1,288 ml, 7,394 mmol) en NMP (3 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 4,5 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (250 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 10% de EtOAc en DCM) dio un aceite amarillo pálido (400 mg, 60%). LCMS (ES+) 447 (M+H)⁺. A este aceite (400 mg, 0,896 mmol) disuelto en DCM (23 ml) se añadió TFA (4,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. El exceso de disolvente se retiró a vacío. El aceite obtenido se basificó con NaOH 0,2M (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 95:4:1 DCM/MeOH/NH₃, disolución en MeOH) dio una goma incolora (278 mg, 90%). LCMS (ES+) 347 (M+H)⁺. La goma incolora (55,6 mg, 0,161 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (31,4 mg, 0,241 mmol), DIPEA (0,084 ml, 0,482 mmol) y n-BuOH (1 ml) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (14,4 mg, 20%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,25 (1H, d, J 12,60 Hz), 8,02 (1H, d, J 10,06 Hz), 7,95 (1H, d, J 8,01 Hz), 7,74 (1H, dd, J 8,90, 6,24 Hz), 7,33 (1H, t, J 9,13 Hz), 6,78 (2H, d, J 68,59 Hz), 5,41 (1H, s), 3,83-3,59 (3H, m), 3,62-3,56 (4H, m), 3,10-3,04 (3H, m), 2,56 (4H, m), 1,41 (3H, d, J 6,65 Hz). LCMS (ES+) 441 (M+H)⁺, 8,52 minutos (Método 8).

Ejemplo 89

N²-[(S)-1-{8-cloro-2-[(R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

El Intermedio 98 (47 mg, 0,147 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (32 mg, 0,222 mmol), DIPEA (0,080 ml, 0,447 mmol) y NMP (1 ml) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (200 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 96:3:1 DCM/MeOH/NH₃ en MeOH) dio el compuesto del título (8,9 mg, 14%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,93 (1H, s), 7,61 (1H, d, J 7,50 Hz), 7,54-7,46 (1H, m), 7,11 (1H, t, J 7,76 Hz), 5,74-4,85 (4H, m), 4,02-3,67 (3H, m), 3,62-3,35 (4H, m), 2,25-1,54 (8H, m), NH y NH₂ no visibles. LCMS (ES+) 428 (M+H)⁺, 3,47 minutos (Método 1).

Ejemplo 90

N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

El Intermedio 99 (53 mg, 0,166 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (32 mg, 0,246 mmol), DIPEA (0,090 ml, 0,50 mmol) y NMP (1 ml) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (200 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por HPLC preparativa seguido de cromatografía en columna (SiO₂, 96:3:1 DCM/MeOH/NH₃ en MeOH) dio el compuesto del título (4,6 mg, 7%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,18 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,66-7,62 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J 8,01, 1,36 Hz), 7,14 (1H, t, J 7,69 Hz), 5,65-5,31 (2H, m), 5,02-4,88 (4H, m), 3,86-3,61 (3H, m), 3,55-3,50 (1H, m), 3,38 (3H, s), 2,29-2,25 (1H, m), 2,10-1,85 (2H, m), 1,41 (3H, d, J 6,66 Hz), NH no visible. LCMS (ES+) 414 (M+H)⁺, 2,55 minutos (Método 2).

Ejemplo 91

N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 89, el Intermedio 98 (47 mg, 0,15 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (29 mg, 0,22 mmol), DIPEA (0,080 ml, 0,447 mmol) y NMP (1 ml) dieron el compuesto del título (11,8 mg, 20%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,01 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,62 (1H, d, J 7,44 Hz), 7,49 (1H, d, J 7,91

Hz), 7,15-7,08 (1H, m), 5,78 (1H, d, J 7,11 Hz), 5,46-5,31 (1H, m), 5,03 (2H, d, J 44,61 Hz), 3,97-3,83 (2H, m), 3,70 (1H, s), 3,56-3,41 (2H, m), 3,41 (3H, s), 2,17 (1H, t, J 8,53 Hz), 2,08-1,86 (3H, m), 1,70 (3H, d, J 6,75 Hz). LCMS (ES+) 414 (M+H)⁺, 2,89 minutos (Método 1).

Ejemplo 92

5 N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 90, el Intermedio 99 (53 mg, 0,166 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (36 mg, 0,246 mmol), DIPEA (0,090 ml, 0,50 mmol) y NMP (1 ml) dieron el compuesto del título (29 mg, 45%) como una goma marrón. δ_H (CDCl₃) 7,91 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J 7,51, 1,35 Hz), 7,53 (1H, d, J 7,90 Hz), 7,20-7,11 (1H, m), 5,69-5,39 (2H, m), 5,20-5,11 (1H, m), 3,90-3,68 (3H, m), 3,60-3,47 (1H, m), 3,40 (3H, s), 2,38-2,17 (4H, m), 2,10-1,84 (4H, m), 1,41 (3H, d, J 6,49 Hz), un NH no visible. LCMS (ES+) 428 (M+H)⁺, 7,87 minutos (Método 8).

Ejemplo 93

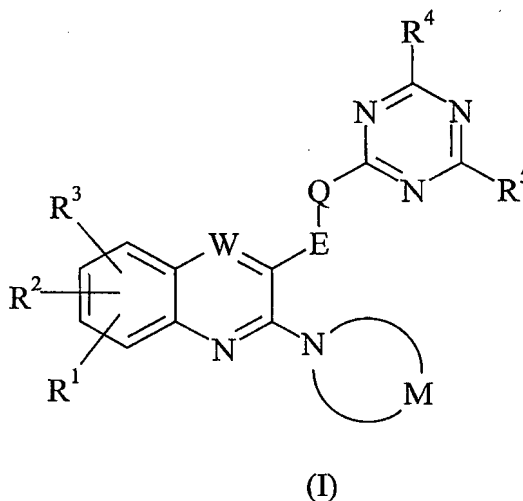
4-{3-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)metil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-2-ona

15 El Intermedio 103 (90 mg, 0,31 mmol) se disolvió en NMP (1,5 ml) y se trató con DIPEA (0,27 ml, 0,15 mmol) seguido de 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (60 mg, 0,47 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas hasta 140°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg, 50%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,17 (1H, s), 8,09-8,00 (2H, m), 7,92 (1H, s), 7,87 (1H, d, J 8,10 Hz), 7,82 (1H, d, J 7,54 Hz), 7,39 (1H, t, J 7,82 Hz), 6,90 (2H, s), 4,67-4,57 (2H, m), 3,60-3,56 (2H, m), 3,52-3,47 (2H, m), 3,45-3,40 (2H, m). LCMS (ES+) 385 (M+H)⁺, 8,01 minutos (Método 9).

20

REIVINDICACIONES

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



5 en donde

E representa una cadena de alquileo C₁₋₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

Q representa oxígeno, azufre, N-R⁶ o un enlace covalente;

10 M representa el residuo de un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene un átomo de nitrógeno y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, pero que no contiene más que un átomo de O o S;

W representa C-R⁷ o N;

15 R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, arilalquilo(C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo o dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo;

20 R⁴ y R⁵ representan independientemente alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆), grupos cualquiera de los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes; o hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^e, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c o -SO₂NR^bR^c;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R^a representa alquilo C₁₋₆, difluorometilo o trifluorometilo;

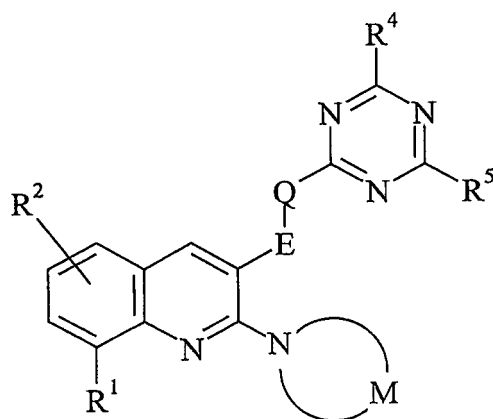
25 R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo(C₁₋₆), arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆), grupos cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes;

R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R^d representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

30 R^e representa alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIA) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



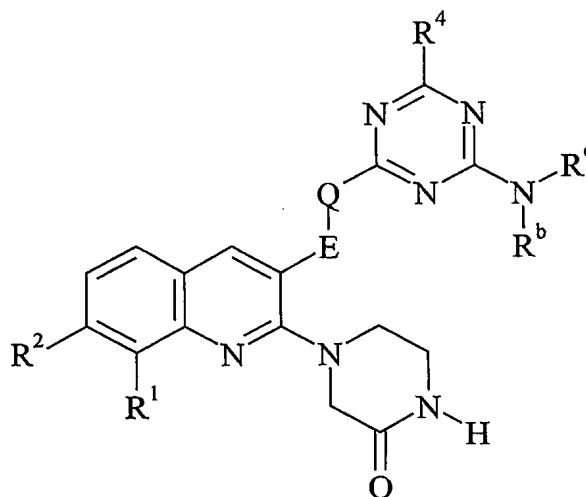
(IIA)

en donde E, Q, M, R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde M representa el residuo de un anillo monocíclico seleccionado de pirrolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo y [1,4]diazepan-1-ilo, grupos cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)sulfonilo, hidroxí, hidroxialquilo(C₁₋₆), trifluoroetilo, oxo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, hidroxialquilo(C₂₋₆)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)carbonilo, carboxialquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, alcoxi(C₂₋₆)carbonilalquilo(C₁₋₆), alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminoalquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilalquilo(C₁₋₆) y heterocicloalquil(C₃₋₇)carbonilalquilo(C₁₋₆).

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁵ representa -NR^bR^c, en el que R^b y R^c son como se definieron en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la fórmula (IIB) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIB)

en donde E, Q, R¹, R², R⁴, R^b y R^c son como se definieron en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde E representa metileno o (metil)metileno.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Q representa oxígeno o N-R⁶, en el que R⁶ es como se definió en la reivindicación 1.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R² representa hidrógeno o halógeno.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 5 11. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:
- 6-Metil-N-((S)-1-[8-metil-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- 6-Metil-N-((S)-1-[8-metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- 4-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}-piperazin-2-ona;
- N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-3-metilmorfolin-4-il]quinolin-3-il}etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- 10 N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-3-metilmorfolin-4-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- N-[(S)-1-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}pirrolidin-3-il]acetamida;
- (S)-6-Metil-N²-{1-[8-metil-2-(tiomorfolin-4-il)quinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- (S)-6-Metil-N²-{1-[8-cloro-2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)quinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- (S)-N-(1-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperidin-4-il)metanosulfonamida;
- 15 (S)-N-(1-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}-piperidin-4-il)metanosulfonamida;
- (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;
- (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;
- (S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona;
- (S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-2-ona;
- 20 (S)-4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-2-ona;
- (S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona;
- (S)-4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metil-quinolin-2-il}piperazin-2-ona;
- N-((1S)-1-[8-Cloro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- N-((1S)-1-[8-Cloro-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- 25 (3R)-1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-ol;
- (3R)-1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloro-quinolin-2-il)pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-ol;
- 1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-[1,4]diazepan-5-ona;
- 30 1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-[1,4]diazepan-5-ona;
- 4-(3-((15)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona;
- 4-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona;
- 1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-cloroquinolin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
- (S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona;
- 35 (S)-4-(8-Cloro-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-il)piperazin-2-ona;
- 1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-metilquinolin-2-il)-[1,4]diazepan-5-ona;
- 1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-8-metilquinolin-2-il)-[1,4]diazepan-5-ona;

- 6-Metil-N-((1S)-1-[8-metil-2-(piperazin-1-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 (S)-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona;
 (S)-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona;
 (S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 5 (S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)-1-(morfolin-4-il)etanona;
 (S)-N²-(1-{8-Cloro-2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 2-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)acetato de (S)-etilo;
 (S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 (S)-N²-(4-Metoxibencil)-6-metil-N4-{1-[8-metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 10 (S)-4-(3-{1-[4-(4-Metoxibencilamino)-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}-8-metilquinolin-2-il)piperazin-2-ona;
 N-((1S)-1-[7-Fluoro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N-[1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-7-fluoroquinolin-2-il)-piperidin-4-il]acetamida;
 N-((1S)-1-[7-Fluoro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N-[1-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-7-fluoroquinolin-2-il)piperidin-4-il]acetamida;
 15 1-[4-(3-((1S)-1-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-7-fluoroquinolin-2-il)piperazin-1-il]etanona;
 1-[4-(3-((1S)-1-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-il)amino]etil)-7-fluoroquinolin-2-il)-piperazin-1-il]etanona;
 4-[[8-Metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]metoxi]-[1,3,5]triazin-2-amina;
 4-[[8-Metil-2-(morfolin-4-il)quinolin-3-il]metoxi]-[1,3,5]triazin-2-amina;
 4-{3-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona;
 20 4-{3-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}-piperazin-2-ona;
 (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-metilquinolin-2-il}-piperazin-1-il)etanona;
 4-{3-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-iloxi)etil]-8-metilquinolin-2-il}piperazin-2-ona;
 4-{3-[(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-iloxi)etil]-8-metilquinolin-2-il}-piperazin-2-ona;
 (S)-4-(8-Cloro-3-1-[4-(dimetilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil)quinolin-2-il)piperazin-2-ona;
 25 (S)-N²-(1-[8-Cloro-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(1-[8-Cloro-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(R)-3-fluoropirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(R)-3-fluoropirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-3-fluoropirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 30 2-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)acetato de (S)-etilo;
 (S)-4-(3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
 (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}-[1,4]diazepan-1-il)etanona;
 (S)-4-(7-Fluoro-8-metil-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}-quinolin-2-il)piperazin-2-ona;
 (S)-N²-(1-[7-Fluoro-8-metil-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 35 (S)-2-(4-(8-Cloro-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-il)piperazin-1-il)etanol;
 (S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanol;
 (S)-2-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanol;

- (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;
 2-[4-(8-Cloro-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-il)piperazin-1-il]acetato de (S)-etilo;
 Ácido (S)-2-(4-{3-[1-(4-amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-1-il)acético;
 Ácido (S)-2-[4-(8-cloro-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-il)piperazin-1-il]acético;
- 5 N-[[[(R)-1-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}pirrolidin-3-il]metil]acetamida;
 (S)-1-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperidina-4-carboxamida;
 (S)-1-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperidina-4-carboxamida;
 (S)-N²-(1-{7-Fluoro-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]quinolin-3-il}etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N²-[(S)-1-{2-[(3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- 10 (S)-N²-(1-[7-Fluoro-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-8-metilquinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 (S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;
 (S)-4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-bromoquinolin-2-il}piperazin-2-ona;
 (S)-4-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-5-fluoro-8-metil-quinolin-2-il}piperazin-2-ona;
- 15 N-[(R)-1-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}pirrolidin-3-il]acetamida;
 N-[(R)-1-{3-[(S)-1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}pirrolidin-3-il]acetamida;
 (S)-N-(1-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperidin-4-il)acetamida;
 (S)-N-(1-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}-piperidin-4-il)acetamida;
 (S)-N²-(1-[8-cloro-2-([1,4]oxazepan-4-il)quinolin-3-il]etil)-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- 20 4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il }piperazina-1-carboxilato de (S)-metilo;
 N²-[(S)-1-{8-cloro-2-[(R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina;
 N²-[(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]quinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina; y
- 25 4-{3-[(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-il}piperazin-2-ona.
12. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
13. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno para el que la administración de un inhibidor de PI3K selectivo está indicada.
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno para el que la administración de un inhibidor de PI3K selectivo está indicada.
- 35