

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 456**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2010 E 10702322 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2396322**

54 Título: **2-Morfolino-pirido[3,2-d]pirimidinas**

30 Prioridad:

**12.02.2009 EP 09152709**

**17.02.2009 US 207744 P**

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

**18.05.2016**

73 Titular/es:

**MERCK SERONO SA (100.0%)**

**Centre Industriel**

**1267 Coinsins, Vaud, CH**

72 Inventor/es:

**MONTAGNE, CYRIL;**

**BOMBRUN, AGNÈS;**

**DEFORGES-BOUSCARY, GWENAELLE;**

**QUATTROPANI, ANNA y**

**GAILLARD, PASCALE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 570 456 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

2-Morfolino-pirido[3,2-d]pirimidinas

5 La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, compuestos para uso como medicamentos y compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, esclerosis múltiples y otras enfermedades como cánceres.

## Antecedentes de la invención

10 Las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K) tienen un papel de señalización crítico en la proliferación celular, supervivencia celular, vascularización, tráfico a través de membranas, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, ondulación de la membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxis (Cantley, 2000, Science, 296, 1655-1657).

El término PI3K se atribuye a una familia de lípido quinazas que, en mamíferos, está compuesta por ocho PI3K identificadas que se dividen en tres subfamilias según su estructura y su especificidad de sustrato.

El grupo de PI3K de clase I está compuesto por dos subgrupos, la clase IA y la clase IB.

15 La clase IA es una familia de lípido quinazas heterodiméricas compuestas por una unidad reguladora de 85 kDa (responsable de las interacciones proteína-proteína a través de la interacción del dominio de homología Src 2 (SH2) con restos fosfotirosina de otras proteínas) y una subunidad catalítica de 110 kDa que genera señales de segundo mensajero anteriores a la acción de las tirosina quinazas, controlando de este modo el metabolismo celular, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la movilidad y la supervivencia. En esta clase existen tres formas catalíticas (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  y p110 $\delta$ ) y cinco isoformas reguladoras (p85 $\alpha$ , p85 $\beta$ , p55 $\gamma$ , p55 $\alpha$  y p50 $\alpha$ ).

20 La clase IB está estimulada por subunidades bg de la proteína G de proteínas G heterodiméricas. El único miembro caracterizado de la clase IB es la PI3K $\gamma$  (complejo de la subunidad catalítica p110 $\gamma$  con una proteína reguladora de 101 kDa, p101).

Las PI3K de clase IA comprenden las isoformas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , que tienen aproximadamente 170 kDa y se caracterizan por la presencia de un dominio C2 C-terminal.

25 En la clase III de PI3K se incluyen las quinazas 3 específicas de fosfatidilinositol.

30 Las isoformas evolutivamente conservadas p110 $\alpha$  y  $\beta$  se expresan de forma ubicua, mientras que  $\delta$  y  $\gamma$  se expresan más específicamente en el sistema de células hematopoyéticas, en células del músculo liso, miocitos y células endoteliales (Vanhaesebroeck y col., 2001, Annu. Rev. Biochem., 70, 535-602). Esta expresión también podría estar regulada de forma inducible dependiendo del tipo de célula o de tejido y de estímulos, así como del contexto de enfermedad.

35 Las PI3K son enzimas implicadas en la señalización de fosfolípidos y se activan en respuesta a diversas señales extracelulares, como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones intercelulares), hormonas, citoquinas, virus y neurotransmisores, así como mediante la regulación intracelular cruzada por otras moléculas de señalización (interferencias, donde la señal original puede activar algunas rutas paralelas que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K mediante acontecimientos de señalización intracelular), como pequeñas GTPasas, quinazas o fosfatasa, por ejemplo.

40 El fosfatidilinositol (PtdIns) es el elemento estructural básico para los lípidos inositol intracelulares en células eucariotas, que está compuesto por D-mio-inositol-1-fosfato (Ins1P) unido a través de su grupo fosfato a diacilglicerol. La cabeza inositol del PtdIns tiene cinco grupos hidroxilo libres y tres de ellos se encuentran fosforilados en las células en combinaciones diferentes. El PtdIns y sus derivados fosforilados se denominan en conjunto inositol fosfolípidos o fosfoinosítidos (PI, por sus siglas en inglés). Se han documentado ocho especies de PI en células eucariotas (Vanhaesebroeck y col., 2001, arriba). Los PI se encuentran todos en las membranas y son sustratos para quinazas, fosfatasa y lipasa.

45 *In vitro*, las PI3K fosforilan el grupo 3-hidroxilo del anillo inositol en tres sustratos diferentes: fosfatidilinositol (PtdIns), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI(4)P) y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P2), que generan respectivamente tres productos lipídicos, en concreto, fosfatidilinositol 3-monofosfato (PI(3)P), fosfatidilinositol 3,4-bifosfato (PI(3,4)P2) y fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P3).

El sustrato preferido para las PI3K de clase I es PI(4,5)P<sub>2</sub>. Las PIK de clase II tienen una fuerte preferencia por los PtdIns como sustrato sobre PI(4)P y PI(4,5)P<sub>2</sub>. Las PI3K de clase III solo pueden utilizar PtdIns como sustrato *in vivo* y probablemente son responsables de la generación de la mayoría de los PI(3)P en células (Vanhaesebroeck y col., 2001, arriba).

5 La ruta de señalización intracelular de fosfoinosítidos empieza con la unión de una molécula de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimidiación del receptor, transactivación mediante receptor heterólogo [p. ej., receptor tirosina quinasa]) a un receptor transmembrana unido a proteína G integrado en la membrana plasmática, lo que tiene como resultado la activación de PI3K.

10 Una vez activadas, las PI3K convierten el fosfolípido de membrana PI(4,5)P<sub>2</sub> en PI(3,4,5)P<sub>3</sub> que a su vez puede además convertirse en otra forma 3' fosforilada de fosfoinosítidos mediante fosfoinosítido fosfatasas específicas de 5'; por tanto, la actividad enzimática de PI3K tiene como resultado directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítidos que funcionan como segundos mensajeros en la transducción de señales intracelulares (Toker y col., 2002, Cell Mol. Life Sci. 59(5) 761-79).

15 Los productos de PtdIns fosforilados actúan como segundos mensajeros a través de su implicación en diversas rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reordenamiento del citoesqueleto, cambios en la forma celular, tráfico de vesículas y ruta metabólica (Stein, 2000, Mol. Med. Today 6(9) 347-57). La quimiotaxis (el movimiento de células dirigido hacia un gradiente de concentración de sustancias químicas atrayentes, también denominadas quimioquinas) está implicada en muchas enfermedades importantes como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y curación de heridas (Wyman y col., 2000, Immunol. Today 21(6) 260-4 y Gerard y col., 2001, Nat Immunol. 2(2) 108-15).

20 Por tanto, se considera que la activación de la PI3-quinasa está implicada en una variedad de respuestas celulares como el crecimiento celular, diferenciación, migración y apoptosis (Parker y col., 1995, Current Biology, 5, 577-99; Yao y col., 1995, Science, 267, 2003-05).

Estudios bioquímicos recientes mostraron que las PI3K de clase I (p. ej., la isoforma PI3K $\gamma$  de clase IB) son enzimas quinasas de doble especificidad, es decir, muestran tanto actividad lipidoquinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad proteína quinasa, ya que son capaces de inducir la fosforilación de otra proteína como sustratos, incluyendo autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular.

30 Parece que las PI3K están implicadas en diversos aspectos de la activación de leucocitos. Se ha demostrado que una actividad PI3-quinasa asociada a p85 está físicamente asociada con el dominio citoplásmico de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de células T en respuesta al antígeno. Estos efectos están ligados a un aumento en la transcripción de diversos genes como el de la interleuquina-2 (IL-2), un importante factor de crecimiento de células T (Fraser y col., 1991, Science, 251, 313-16). La mutación de CD28 que hace que pueda interactuar durante más tiempo con la PI3-quinasa lleva a no poder iniciar la producción de IL-2, lo que sugiere un papel crítico de la PI3-quinasa en la activación de células T.

40 Los procesos celulares en los que las PI3K tienen un papel esencial son la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de miocitos cardíacos, la estimulación de la síntesis de glucógeno por la insulina, el cebado de neutrófilos y la generación de superóxido mediados por TNF $\alpha$  y migración y adhesión de leucocitos a las células endoteliales.

45 Recientemente se ha descrito que PI3K $\gamma$  transmite señales inflamatorias a través de diversos receptores unidos a G(i) (Laffargue y col., 2002, Immunity 16(3) 441-51) y es importante, por ejemplo, en la función de los mastocitos, como estímulos en el contexto de los leucocitos y en inmunología, incluyendo citoquinas, quimioquinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (Lawlor y col., 2001, J. Cell. Sci., 114 (Pt 16) 2903-10).

Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (cf. en lo sucesivo), se han utilizado ampliamente como inhibidores de las PI3-quinasa. Estos compuestos son inhibidores inespecíficos de PI3K, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-quinasa de clase I.

50 Los valores de CI<sub>50</sub> de la wortmanina frente a cada una de las diversas PI3-quinasa de clase I están dentro del intervalo de 1-10 nM y los valores de CI<sub>50</sub> para LY294002 frente a cada una de estas PI3-quinasa están entre 15-20  $\mu$ M (Fruman y col., 1998, Ann. Rev. Biochem., 67, 481-507), también 5-10  $\mu$ M sobre la proteína quinasa CK2 y cierta actividad inhibidora sobre fosfolipasas.

La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de forma irreversible la actividad de PI3K uniéndose de forma covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K por la wortmanina elimina la respuesta celular posterior al factor extracelular (Thelen y col., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 4960-64). Los experimentos con wortmanina muestran que la actividad PI3K en células de la estirpe hematopoyética, especialmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias no de memoria asociadas con inflamación aguda y crónica.

En función de los estudios en los que se utiliza wortmanina, existen indicios de que la función PI3-quinasa también es necesaria en algunos aspectos para la señalización de leucocitos a través de los receptores unidos a proteína G (Thelen y col., 1994, arriba). Además, se ha demostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido.

Algunos resultados han indicado que los inhibidores de PI3K, por ejemplo LY294002, pueden aumentar la actividad antineoplásica *in vivo* de determinados agentes citotóxicos (p. ej., paclitaxel) (Grant, 2003, Current Drugs, 6(10), 946-948).

Sin embargo, ya que la mayoría de estos compuestos no distinguen entre las diversas isoformas de PI3K, sigue sin estar claro qué isoforma o isoformas de PI3K en particular están implicadas en estos fenómenos. Los inhibidores específicos frente a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas valiosas para descifrar las funciones de cada enzima dependiendo de la aplicación de la enfermedad, variando el grado de selectividad de las isoformas de PI3K que puedan ser de interés.

La isoforma p110 $\delta$  se expresa predominantemente en células de origen hematopoyético, como leucocitos.

Para evaluar el papel de la isoforma  $\delta$  de la subunidad catalítica p110 de PI3K, se han desarrollado recientemente ratones que no expresan PI3K $\delta$  (Jou y col., 2002, Molecular and Cellular Biology, 22(4), 8580-8591) y se ha caracterizado bien su fenotipo inmunológico específico (Vanhaesebroeck y col., 2005, Trends in Biochemical Sciences, 30(4), 194-204). Estos experimentos muestran que los animales que no expresan PI3K $\delta$  son viables y que una deficiencia en PI3K $\delta$  tiene como resultado una pérdida muy específica de la función del complejo receptor específico de antígeno de células B, mientras que la señalización a través de los complejos receptores de citoquinas no se ve afectada (Jou y col., 2002, anterior).

También se ha demostrado que la inactivación de la isoforma p110 $\delta$  de PI3K en mastocitos induce *in vitro* proliferación, adhesión y migración mediadas por el factor de células madre defectuosas y la alteración de la desgranulación y liberación de citoquinas inducidas por IgE de alérgeno. La inactivación de p110 $\delta$  protege a los ratones frente a respuestas alérgicas anafilácticas, lo que sugiere que p110 $\delta$  es una diana para la intervención terapéutica en la alergia y en patologías relacionadas con mastocitos (Ali. y col., 2004, Nature, 431, 1007-1010).

Los mastocitos han surgido como células inmunes exclusivas que podrían participar en diversas enfermedades inflamatorias del sistema nervioso (p. ej., esclerosis múltiple), piel y articulaciones, así como de los sistemas cardiopulmonar, intestinal y urinario (Theoharides y col., 2004, J. of Neuroimmunology, 146, 1-12).

La alta relevancia de la ruta de PI3K en algunas enfermedades ampliamente extendidas hace hincapié en la necesidad de desarrollar inhibidores, incluidos inhibidores selectivos, de isozimas de PI3K para que puedan caracterizarse mejor las funciones de cada isozima.

Recientemente se han desarrollado inhibidores de PI3K: derivados de tiazol (documentos WO 2005/021519 y WO 04/078754), derivados de tiazolidina (documentos WO 2004/007491 y WO 2004/056820) y derivados de quinazolinonas (documento WO 03/035075).

Se han estudiado derivados de pirido[3,2-d]pirimidina con un patrón de sustitución en particular. En el documento EP 1277738 se describen derivados 4-morfolino-pirido[3,2-d]pirimidina sustituidos en las posiciones 2, 6 y 7, implicados en la inhibición de PI3K para el tratamiento del cáncer. No se proporcionan indicaciones con respecto a la selectividad de estos compuestos. En el documento WO2008/023161 se proporcionan derivados metilmorfolina pirido[3,2-d]pirimidina como inhibidores de MTOR. En la patente WO2006/069805 se describen derivados de pirido[3,2-d]pirimidina sustituidos en las posiciones 2, 4, 6 y/o 7 para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y trastornos autoinmunes. En el documento WO 2006/087229 se proporcionan derivados de pirido[3,2-d]pirimidina 2,4,6-trisustituidos activos frente a trastornos autoinmunes y del sistema nervioso central y frente a enfermedades cardiovasculares. Otros derivados de pirido[3,2-d]pirimidina se describen en los documentos WO2008/009076, WO2008/077651 y WO 2009/003669.

En la presente invención se proporcionan derivados morfolin-pirido[3,2-d]pirimidina sustituidos en las posiciones 2, 6 y 8 y utilizados como moduladores de PI3K.

**Resumen de la invención**

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos piridopirimidina.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos pirimidopirimidina que son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K) como PI3K alfa, PI3K gamma, PI3K delta o PI3K beta.

5 Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos piridopirimidina que son capaces de modular, especialmente inhibir, la actividad o función de las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K) en estados patológicos en mamíferos, especialmente en seres humanos.

10 Según otro aspecto de la invención, se proporciona métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

15 Según otro aspecto de la invención se proporciona un kit o conjunto que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en combinación con agentes inmunomoduladores. Alternativamente, el kit consta de envases independientes de:

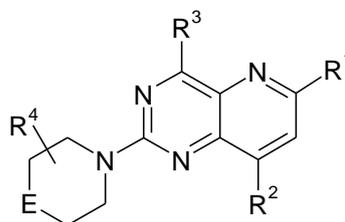
a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas la proporciones y

b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

20 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la síntesis de compuestos piridopirimidina.

**Descripción detallada de la invención:**

En una realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



(I)

25 Donde

R<sup>1</sup> indica perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NA<sub>2</sub>, A\*, -NH-A, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-A, -SO-A, SO<sub>2</sub>-A, -COOR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>T</sup>, -COA, -CO-Het, -CO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>; -SO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SOA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, Ar\*, Het,

30 R<sup>2</sup> indica H, Hal, CF<sub>3</sub>, A, Ar, Het, SA, OA, OH, -SOA, -SO<sub>2</sub>A, -OCO-A, -N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>T</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>,

E indica O, S, CHR<sup>T</sup>, NR<sup>T</sup>,

R<sup>3</sup> indica Ar, Het,

35 R<sup>4</sup> indica H, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NA<sub>2</sub>, A, -NH-A, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-A, -SO-A, SO<sub>2</sub>-A, -COOR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>T</sup>, -COA, -CO-Het, -CO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>; -SO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SOA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, Ar, Het

R<sup>T</sup> indica H, A, Ar, Het,

Ar indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, o disustituido o trisustituido por OH y 1 o 2 de los sustituyentes descritos anteriormente.

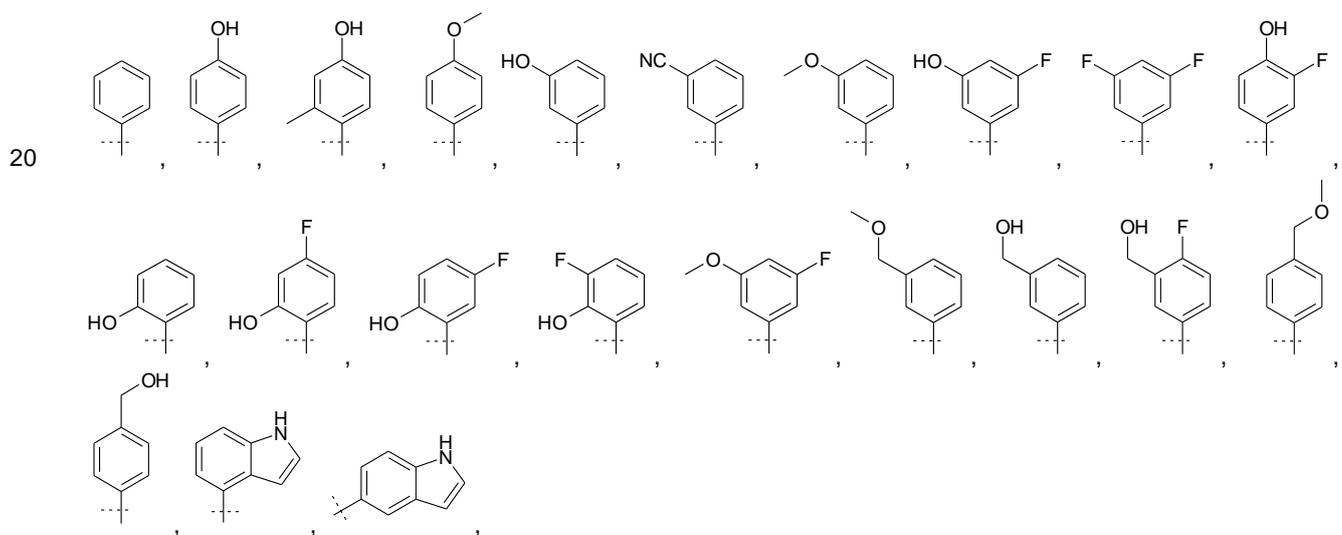
Ar\* indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, con 6 a 14 átomos de carbono, que está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, o disustituido o trisustituido por OH y 1 o 2 de los sustituyentes descritos anteriormente.

Het indica un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -

R<sup>2</sup> indica H, Hal, CF<sub>3</sub>, A, Ar, Het, SA, OA, OH, -SOA, -SO<sub>2</sub>A, -OCO-A, -N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>T</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>,

E indica O, S, CHR<sup>T</sup>, NR<sup>T</sup>,

R<sup>3</sup> se selecciona a partir de los siguientes grupos:



R<sup>4</sup> indica H, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NA<sub>2</sub>, A, -NH-A, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-A, -SO-A, SO<sub>2</sub>-A, -COOR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>T</sup>, -COA, -CO-Het, -CO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SOA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, Ar, Het

R<sup>T</sup> indica H, A, Ar, Het,

Ar indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, o disustituido o trisustituido por OH y 1 o 2 de los sustituyentes descritos anteriormente.

Ar\* indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, con 6 a 14 átomos de carbono, que está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, o disustituido o trisustituido por OH y 1 o 2 de los sustituyentes descritos anteriormente.

# ES 2 570 456 T3

5 Het indica un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>,

m indica 0, 1 o 2;

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

q indica 0 o 1;

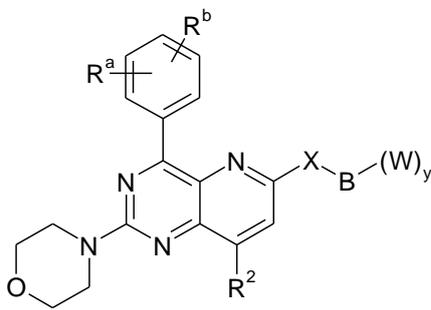
10 A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, OR<sup>6</sup>, -CN, -COOalquilo o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup> o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con un anillo de 3-7 átomos de carbono;

15 A\* es un alquilo lineal o ramificado con 2 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituido por Hal, Ar, Het, OR<sup>6</sup>, -CN, -COOalquilo o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup> o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con un anillo de 3-7 átomos de carbono;

R<sup>6</sup> es H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA; CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20 En una segunda realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I')



(I')

Donde

R<sup>2</sup> es como se define anteriormente

25 X indica CO, CS o CH<sub>2</sub>,

B indica O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> o un enlace,

W indica H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA;

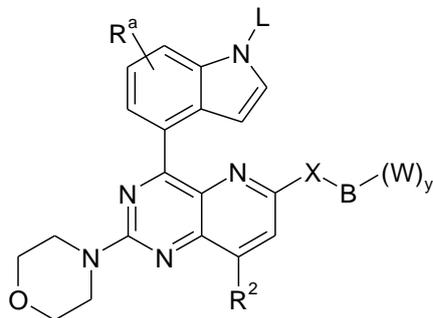
y es 1 o 2

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> indican independientemente entre sí H, OH, OA, Hal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>;

30 donde m, p y A son como se define anteriormente.

y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I''):



(I'')

Donde

- 5  $R^2$ ,  $R^a$ , X, B, W e y son como se define anteriormente;

Y L indica H o A;

donde A es como se define anteriormente;

y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 10 Anteriormente y a continuación, Me se refiere a un grupo metilo, Et se refiere a un grupo etilo.

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan las mezclas de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo a una proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

- 15 «Alquilo» indica una cadena de carbono con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Alquilo indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, además también pentilo, 1-, 2 o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

«Cicloalquilo» o «grupos cicloalquilo» indica un alquilo cíclico que contiene de 3 a 12 átomos de carbono.

- 20 Cicloalquilo indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

«Cicloalquilalquileno» o «grupo cicloalquilalquileno» indica un grupo cicloalquilo unido al resto de la molécula a través de una cadena de carbono y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de carbono. Cicloalquilalquileno preferiblemente indica ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno o cicloheptilmetileno.

- 25 «Alquileno» o «grupo alquileno» es una cadena de carbono bivalente con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Alquileno es preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, además de alquileno ramificado.

«Perfluoroalquilo» indica una cadena de alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono y donde todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de F, preferiblemente indica  $CF_3$ .

- 30 «Fluoroalquilo» indica una cadena de alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono y donde uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de F.

Hal indica Cl, Br, I, F y, preferiblemente, F, Cl o Br.

«Alcoxi» o «grupo alcoxi» es ramificado o lineal e indica preferiblemente un grupo  $-O-(CH_2)_p-CH_3$  donde p es como se define anteriormente. Más preferiblemente, alcoxi es metoxi o etoxi.

«Carboxi» o «grupo carboxi» indica un grupo  $-COOH$ .

«Hidroxi» o «grupo hidroxilo» indica un grupo  $-OH$ .

5 «Carboxialquilo» indica un grupo éster, preferiblemente un éster de alquilo, como COOMe o COOEt.

«Sulfonilo» o «grupo sulfonilo» indica un grupo  $-SO_2-$ .

«Alquilsulfonilo» indica un grupo  $-SO_2$ -alquilo, preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo.

«Acilo» indica un grupo  $-C(O)R$ , donde R puede ser A, Ar, Het como se define anteriormente. Preferiblemente, acilo indica acetil ( $-C(O)CH_3$ ).

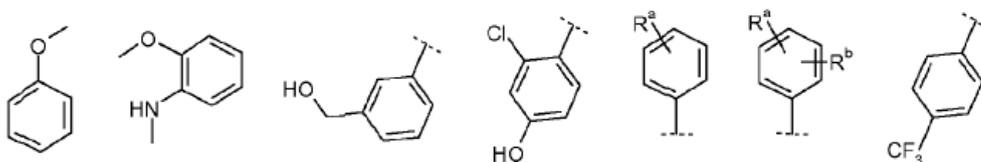
10 «Amino» o «grupo amino» indica el grupo  $-NR'R''$  donde cada R', R'' es independientemente hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, Ar, Het o A. R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un grupo Het. R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, preferiblemente forman un anillo heterocíclico de 5 átomos insaturado o aromático con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo de N, O y S.

15 «Alquilamina» indica el grupo  $-(CH_2)_p-NR'R''$  donde cada R', R'' es independientemente hidrógeno, alquilo, Ar, Het o A, y donde p es como se define anteriormente. R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un grupo Het. R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, preferiblemente forman un anillo heterocíclico de 5 átomos insaturado o aromático con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo de N, O y S.

20 «Amido» se refiere al grupo  $-C(O)NR'R''$  donde cada R', R'' es independientemente hidrógeno, alquilo, Ar, Het o A, y donde R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un grupo Het. R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, preferiblemente forman un anillo heterocíclico de 5 átomos insaturado o aromático con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo de N, O y S.

25 Ar indica preferiblemente un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono, el cual no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, amino, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het.

Más especialmente, Ar no está sustituido o:



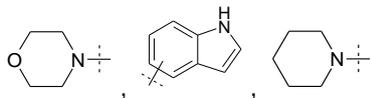
30 donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> indican independientemente entre sí Ar, Het, OA o A. R<sup>a</sup> preferiblemente indica OA, -SO<sub>2</sub>NHA, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, NHSO<sub>2</sub>A o -SO<sub>2</sub>-A, NHA y R<sup>b</sup> es preferiblemente -CH<sub>2</sub>OH, F, Cl o CF<sub>3</sub>.

En otra realización preferida, R<sup>a</sup> se selecciona entre los grupos compuestos por OA o CH<sub>2</sub>OH, y R<sup>b</sup> se selecciona entre los grupos compuestos por F, Cl o CF<sub>3</sub>.

35 Muy especialmente, los compuestos de fórmula (I) son los más preferidos cuanto más sustituyentes preferidos porten.

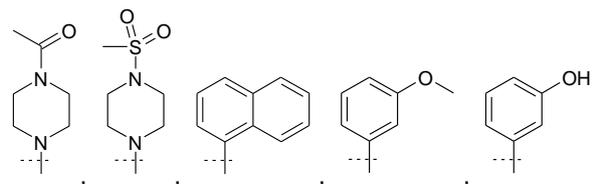
40 Het indica preferiblemente un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 o 2 átomos de N y/u O que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het,  $-(CH_2)_p-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-(CH_2)_p-OR^T$ .

Het indica más preferiblemente uno de los siguientes grupos:



En una realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>2</sup> indica uno de los grupos siguientes:

- 5 H, Cl, -Me, -NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, -NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -N(Me)<sub>2</sub>, -NHMe, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, -NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Me, metoxifenilo o uno de los grupos siguientes:

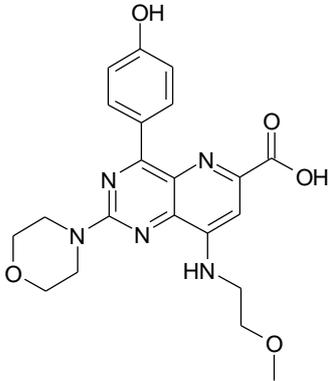
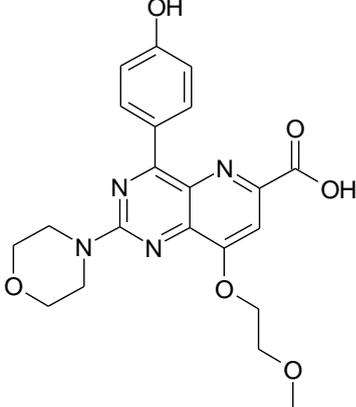
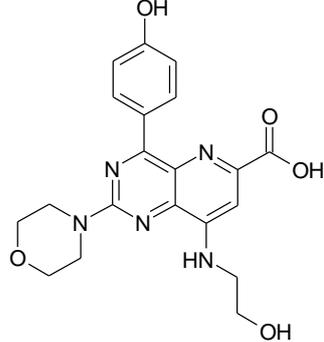
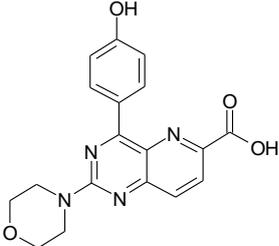
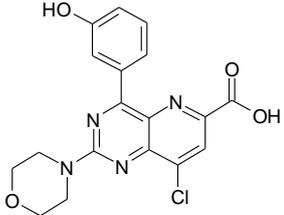
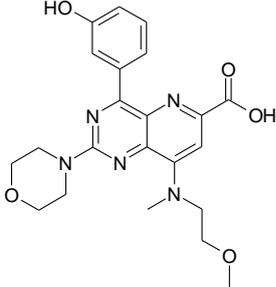


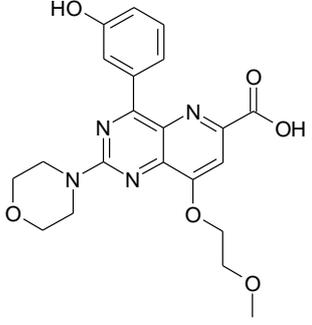
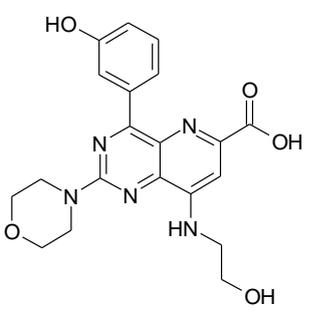
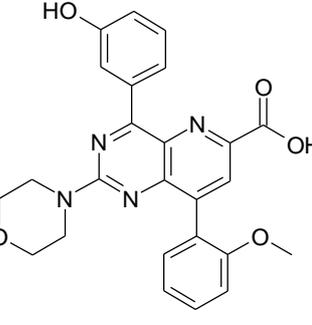
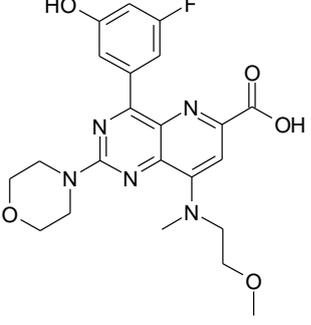
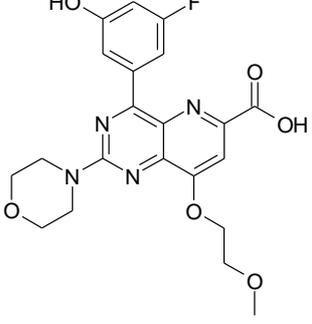
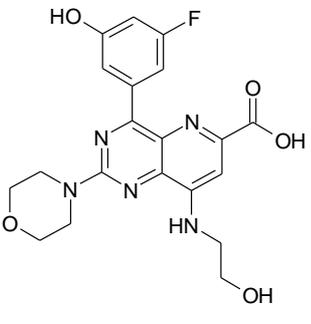
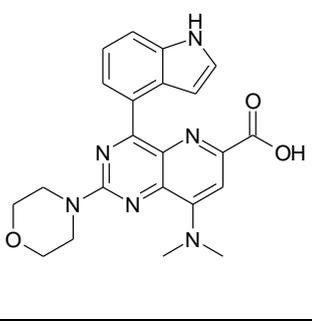
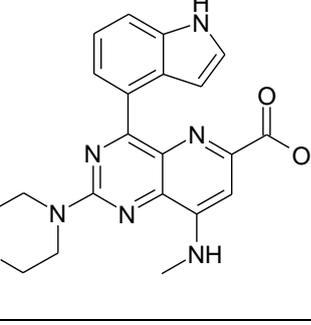
En otra realización preferida, R<sup>1</sup> indica COOR<sup>T</sup> donde R<sup>T</sup> es como se define anteriormente.

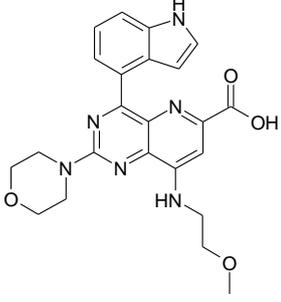
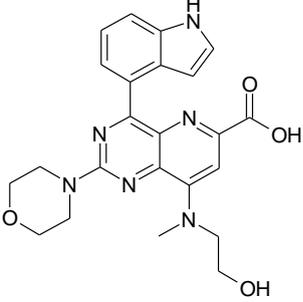
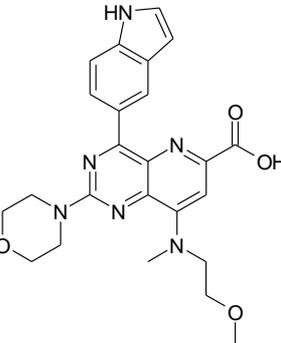
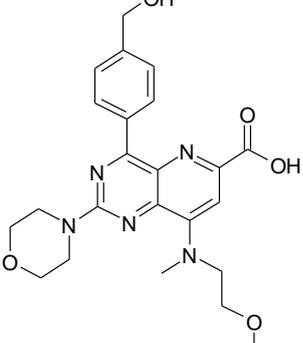
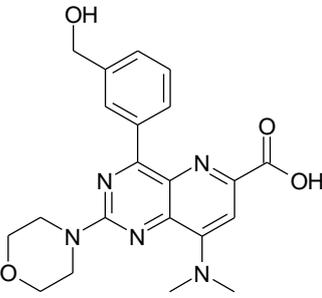
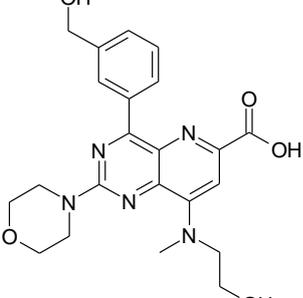
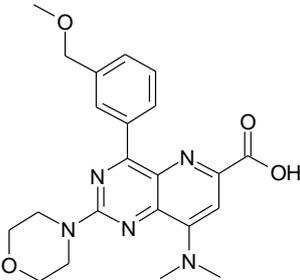
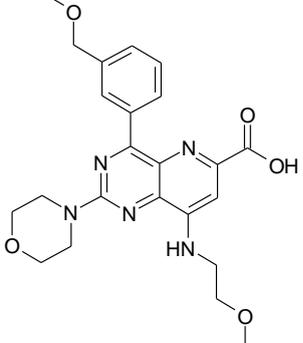
Alternativamente, R<sup>1</sup> también indica H, A o Ar.

- 10 Más preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) seleccionados a partir del siguiente grupo:

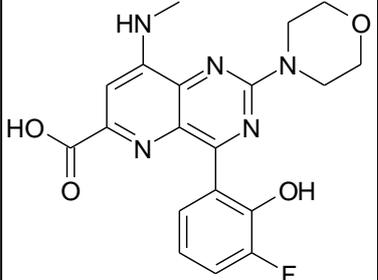
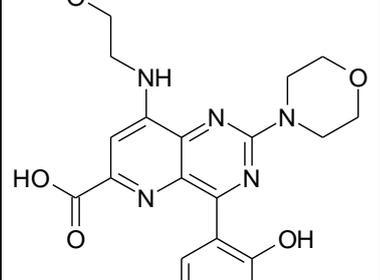
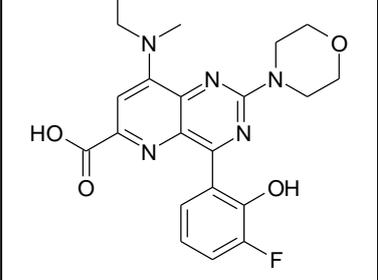
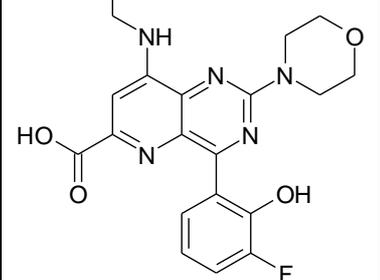
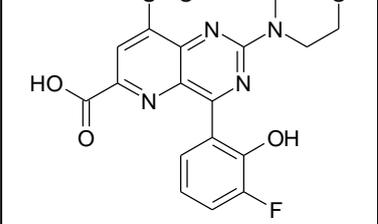
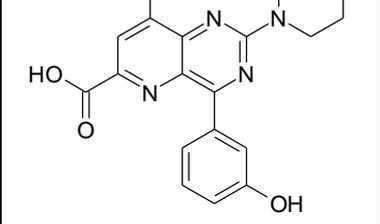
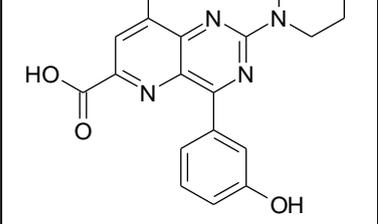
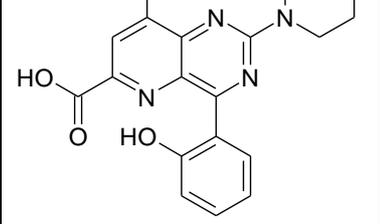
Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
1		2	
3		4	

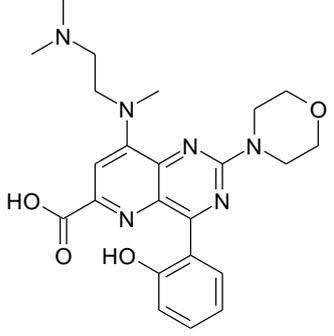
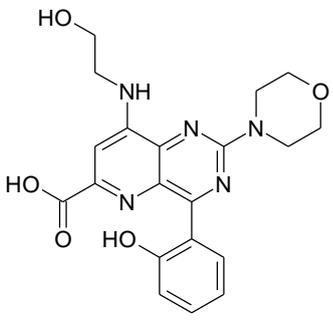
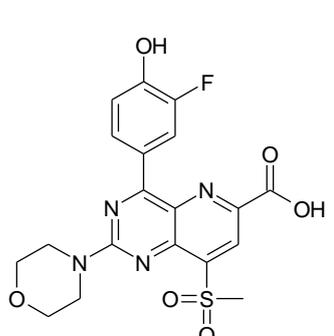
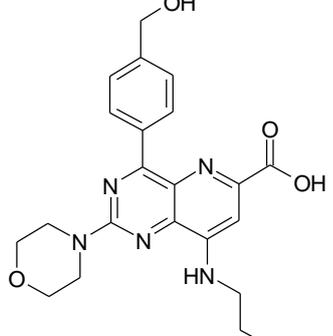
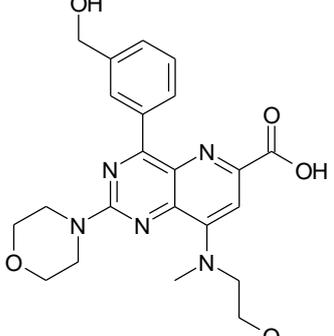
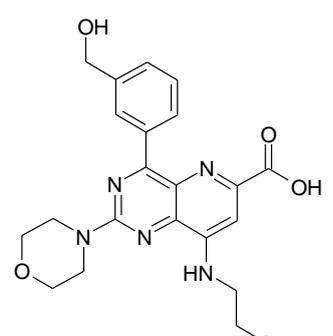
Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
5		6	
7		8	
9		10	

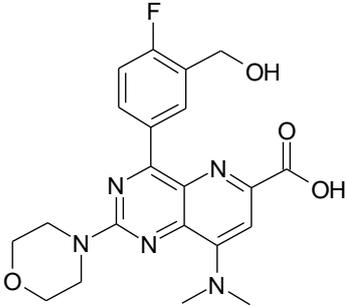
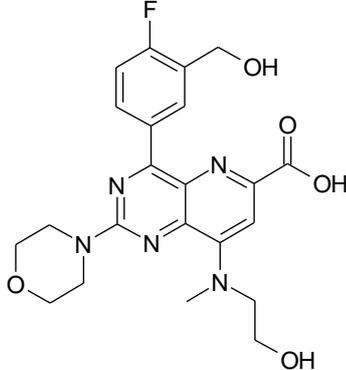
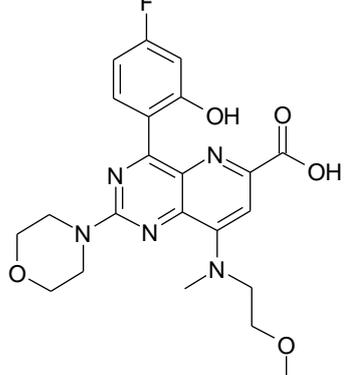
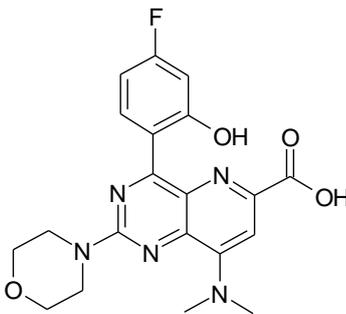
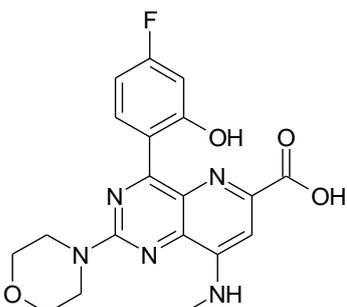
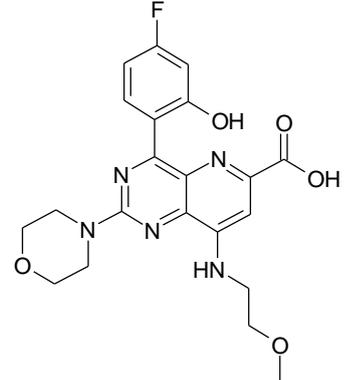
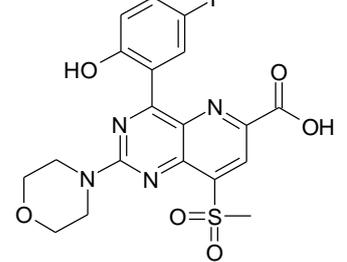
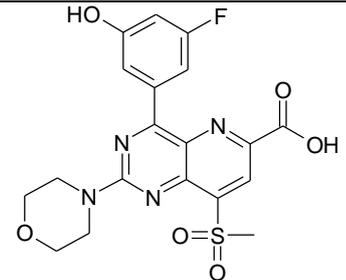
Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

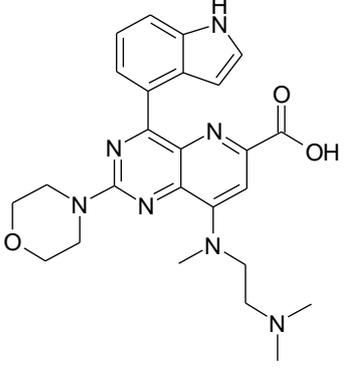
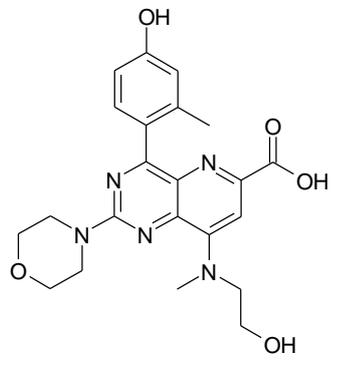
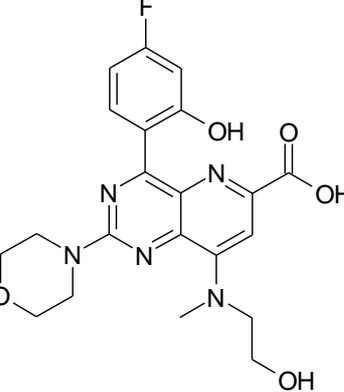
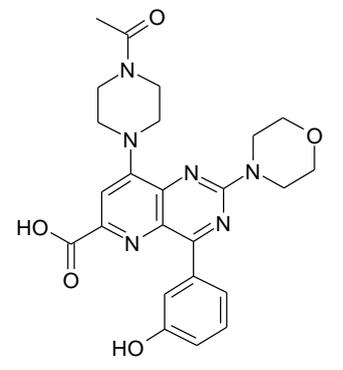
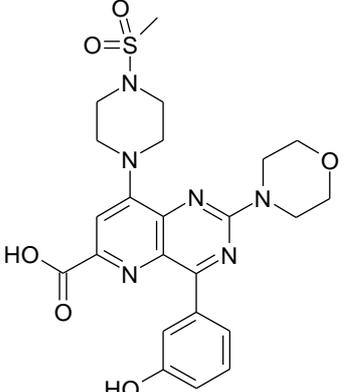
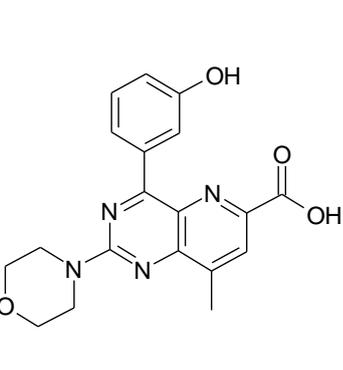
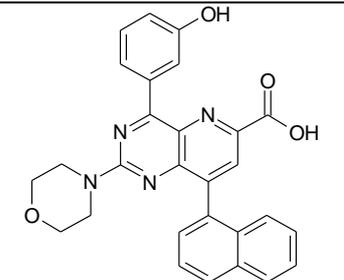
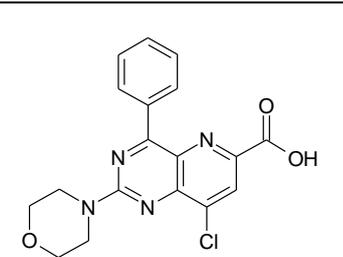
Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
43		44	
45		46	
47		48	

Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
65		66	
67			

#### Síntesis de compuestos de la invención

Los compuestos piridopirimidina según la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente asequibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

ACN (acetonitrilo), ac. (acuoso), Boc (terc-butoxicarbonilo), s a (señal ancha), cHex (ciclohexano), CuTC (tiofen-2-carboxilato de cobre<sup>(II)</sup>), d (doblete), DCM (diclorometano), DIEA (diisopropiletilamina), DMA (dimetilacetamida), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), AE (acetato de etilo), eq. (equivalente), ES (ionización por electropulverización), EtOH (etanol), Et<sub>2</sub>O (éter dietílico), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), l (litro), CL (cromatografía líquida), m (metro), MeOH (metanol), mg (miligramo), min (minuto), ml (mililitro), µl (microlitro), mm (milímetro), µm (micrómetro), mmol (milimol), EM (espectrometría de masas), RMN (resonancia magnética nuclear), EP (éter de petróleo), Ph (fenilo), TR (tiempo de retención), sat. (saturado), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahydrofurano), s (singlete), t (triplete), UV (ultravioleta).

Dependiendo de la naturaleza de E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define anteriormente en la descripción.

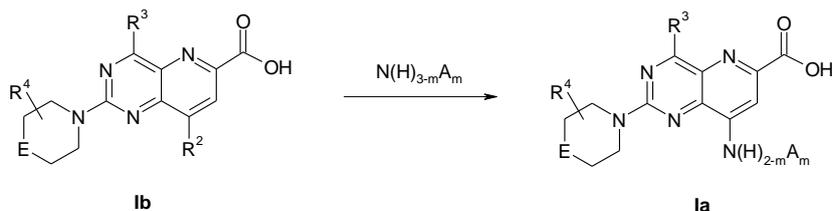
En general, los compuestos piridopirimidina según la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente asequibles. Si dichas materias primas no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos más adelante en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I).

Generalmente, los compuestos de fórmula (Ia), donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y E son como se definió anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuesto de fórmula (Ib) correspondientes, donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y E son como se definió

anteriormente y  $R^2$  es F, Cl, Br o I, preferiblemente Cl, mediante reacción con una amina de fórmula  $N(H)_{3-m}A_m$  donde A y m son como se definió anteriormente o una sal de la misma, como se representa en el esquema 1. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base como TEA o DIEA. La reacción se realiza preferiblemente en un solvente como agua, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, THF, dioxano o una mezcla de ambos a una temperatura que oscila de aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de  $100\text{ }^\circ\text{C}$  a  $200\text{ }^\circ\text{C}$ . Se puede usar calentamiento por microondas o convencional. La reacción se realiza preferiblemente durante algunos minutos a algunas horas, más preferiblemente de una a 4 horas. Más preferiblemente, la reacción del esquema 1 se realiza con radiación de microondas en agua en presencia de DIEA a  $170\text{ }^\circ\text{C}$  durante algunos minutos a varias horas.

10

Esquema 1



Preferiblemente, el método puede usarse para preparar los compuestos siguientes de fórmula (Ia) seleccionados a continuación:

Ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

15 Ácido 8-dimetilamino-4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-(2-hidroxi-etilamino)-4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-8-(2-metoxi-etilamino)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-(2-hidroxi-etilamino)-4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

20 Ácido 4-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-8-(2-hidroxi-etilamino)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-dimetilamino-4-(1H-indol-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(1H-indol-4-il)-8-metilamino-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(1H-indol-4-il)-8-(2-metoxi-etilamino)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

25 Ácido 8-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-(1H-indol-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(1H-indol-5-il)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-dimetilamino-4-(3-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-(3-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

30 Ácido 8-dimetilamino-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-(2-metoxi-etilamino)-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

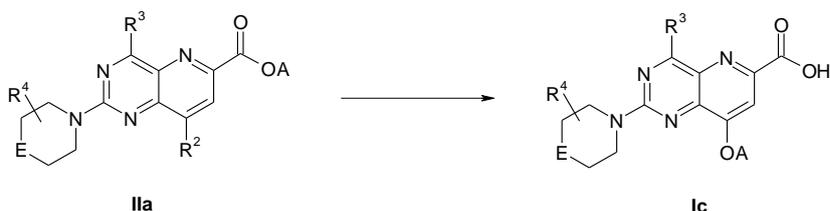
Ácido 8-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

- Ácido 8-(2-hidroxi-etilamino)-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 8-(dimetilamino)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- 5 Ácido 8-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 8-(dimetilamino)-4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- 10 Ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-hidroxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(3-hidroxifenil)-8-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 8-(dimetilamino)-4-(2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 8-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-4-(2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- 15 Ácido 8-[(2-hidroxietil)amino]-4-(2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-[4-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-metoxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-[3-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 8-[(2-hidroxietil)amino]-4-[3-(hidroximetil)fenil]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 8-(dimetilamino)-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- 20 Ácido 4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 8-(dimetilamino)-4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- 25 Ácido 8-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-4-(1H-indol-4-il)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-(4-hidroxi-2-metilfenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(3-hidroxifenil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-(3,5-difluorofenil)-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico
- 30 Ácido 4-(3-cianofenil)-8-(dimetilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-2-morfolin-4-il-4-fenilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico

En general, los compuestos de fórmula (Ic) donde  $R^3$ ,  $R^4$ , A y E son como se definió anteriormente pueden prepararse a partir de los correspondientes derivados de fórmula (IIa), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, y  $R^2$  es F, Cl, Br o I, preferiblemente Cl, mediante reacción con AO-Na u otra sal del mismo, como se muestra en el esquema 2. La reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de una base como TEA o DIEA, en un solvente adecuado como agua, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, THF, dioxano, DMF o una mezcla de los mismos. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura que oscila de aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de  $100\text{ }^\circ\text{C}$  a  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , con calentamiento por microondas o convencional. La reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas a algunos días, más preferiblemente de aproximadamente diez a aproximadamente veinte horas. Más preferiblemente, la reacción se realiza con AO-Na en DMF a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 16 h.

Esquema 2



Preferiblemente, el método puede usarse para preparar los compuestos siguientes de fórmula (Ic) seleccionados a continuación:

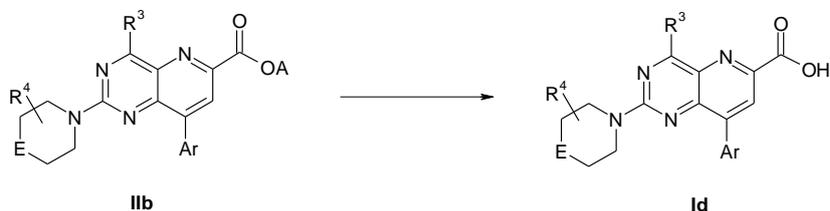
Ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-8-(2-metoxi-etoxi)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-8-(2-metoxi-etoxi)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-8-(2-metoxi-etoxi)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico

En general, los compuestos de fórmula (Id) donde  $R^3$ ,  $R^4$  y E son como se definió anteriormente pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (IIb), donde  $R^3$ ,  $R^4$ , E y A son como se definió anteriormente, preferiblemente A es metilo o etilo, mediante hidrólisis como se muestra en el esquema 3. Esta reacción se realiza preferiblemente usando reactivos como, pero sin limitaciones, LiOH, NaOH o KOH en solventes como agua, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, THF, dioxano o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . La reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas a algunos días, más preferiblemente de diez a veinte horas. Más preferiblemente, la hidrólisis se realiza con NaOH en una mezcla de THF/agua a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas.

Esquema 3



Preferiblemente, el método puede usarse para preparar los compuestos siguientes de fórmula (Id) seleccionados a continuación:

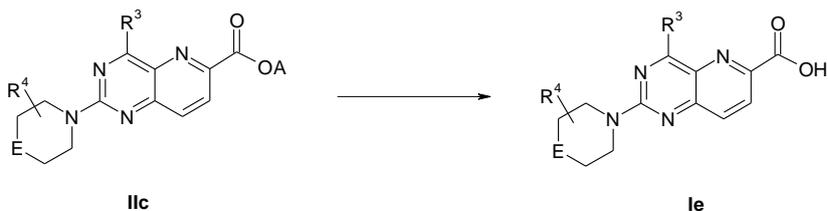
Ácido 4-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-8-(1-naftil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico

- 5 En general, los compuestos de fórmula (Ie) donde  $R^3$ ,  $R^4$  y E son como se definió anteriormente pueden prepararse a partir de los correspondientes ésteres de fórmula (IIc), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, mediante hidrólisis, como se muestra en el esquema 4. La reacción puede realizarse usando reactivos como, pero sin limitaciones, LiOH, NaOH o KOH en solventes como agua, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, THF, dioxano o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . La reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas a algunos días, más preferiblemente de diez a veinte horas. Más preferiblemente, la hidrólisis se realiza con NaOH en una mezcla de THF/agua a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas.

Esquema 4



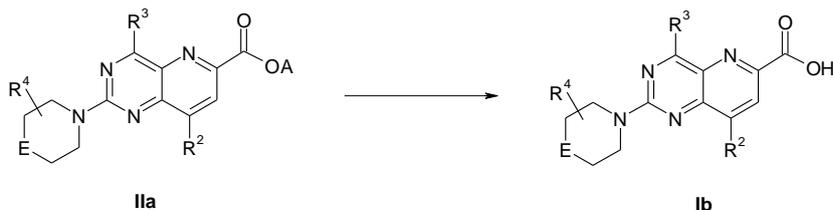
- 10 Preferiblemente, el método puede usarse para preparar los compuestos siguientes de fórmula (Ie) seleccionados a continuación:

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

- 15 En general, los compuestos de fórmula (Ib) donde  $R^3$ ,  $R^4$  y E son como se definió anteriormente, y  $R^2$  es halógeno, preferiblemente Cl, pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (IIa), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo,  $R^2$  es halógeno, preferiblemente Cl, mediante hidrólisis, como se muestra en el esquema 5. La reacción puede realizarse usando reactivos como, pero sin limitaciones, LiOH, NaOH o KOH en solventes como agua, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, THF, dioxano o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Esta reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas, más preferiblemente de una a cinco horas. Más preferiblemente, la hidrólisis se realiza usando LiOH en una mezcla de THF/MeOH/agua.

Esquema 5



- 25 Preferiblemente, el método puede usarse para preparar los compuestos siguientes de fórmula (I-b) seleccionados a continuación:

Ácido 8-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-cloro-4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 8-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

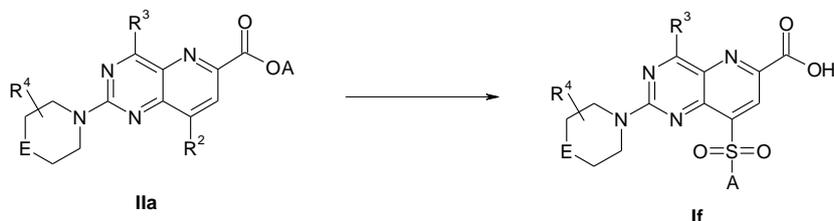
- 30 En general, los compuestos de fórmula (If) donde  $R^3$ ,  $R^4$  y E son como se definió anteriormente, y  $R^2$  es  $\text{SO}_2\text{A}$ , preferiblemente  $\text{SO}_2\text{Me}$ , pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (IIa), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo,  $R^2$  es halógeno, preferiblemente Cl, en dos etapas como se muestra en el esquema 6 mediante  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  seguido de oxidación. La primera etapa puede realizarse usando reactivos como AS-Na o ASH en presencia o no de una base en solventes como DMF, dioxano, o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de  $50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Esta reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas, más preferiblemente de cinco a veinte horas. Más preferiblemente, la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  se realiza usando MeS-Na en DMF en un tubo sellado. La oxidación puede realizarse usando reactivos

35

como m-CPBA, peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador como tungstato de sodio, en solventes como DCM, MeOH o etanol a una temperatura que oscila de -20 °C a 120 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C. Esta reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas, más preferiblemente de dos a cinco horas. Más preferiblemente, la oxidación se realiza usando peróxido de hidrógeno en presencia de tungstato de sodio en MeOH.

5

Esquema 6



Preferiblemente, el método puede usarse para preparar los compuestos siguientes de fórmula (If) seleccionados a continuación:

10 Ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilsulfonil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-(metilsulfonil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

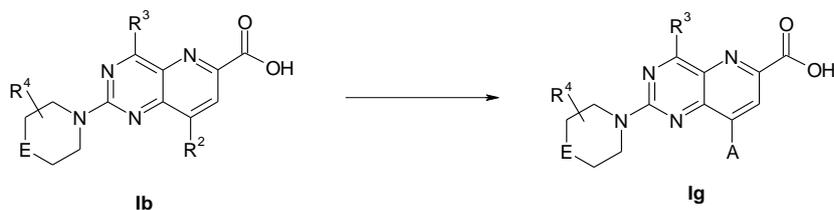
Ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilsulfonil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

Ácido 4-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-8-(metilsulfonil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

15 En general, los compuestos de fórmula (Ig) donde  $R^4$ ,  $R^3$  y E son como se definió anteriormente y  $R^2$  es A, preferiblemente metilo, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (Ib), donde  $R^2$  es Br, I, Cl, preferiblemente Cl, mediante una reacción cruzada de conjugación con un ácido alquil borónico de fórmula A-B(OH)<sub>2</sub> o un compuesto de organocinc de fórmula A-Zn-X en presencia de una fuente de paladio como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>(ACN)<sub>2</sub>, como se muestra en el esquema 7. La reacción puede realizarse en un solvente como THF, dioxano, tolueno, EtOH, DMF o DMA, o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 60 °C a 100 °C. La reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas, más preferiblemente de aproximadamente diez a aproximadamente veinte horas. Más preferiblemente, esta reacción se realiza usando Me-ZnCl o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en dioxano a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 horas.

20

Esquema 7



25

Preferiblemente, el método puede usarse para preparar los compuestos siguientes de fórmula (Ig) seleccionados a continuación:

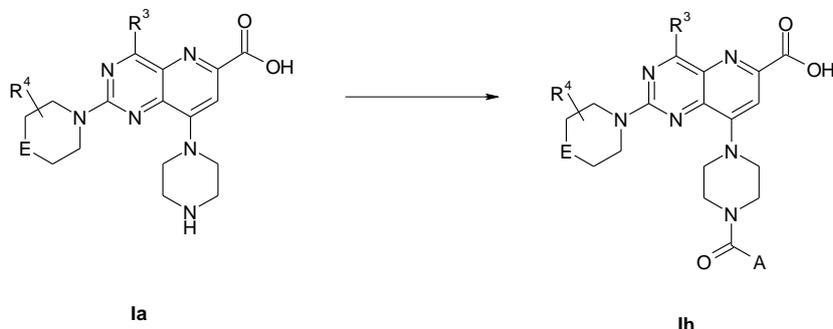
Ácido 4-(3-hidroxifenil)-8-metil-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

30 En general, los compuestos de fórmula (Ih) donde  $R^4$ ,  $R^3$  y E son como se definió anteriormente, y  $R^2$  es 4-acilpiperazina, preferiblemente 4-acetilpiperazina, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (Ia), donde  $R^2$  es piperazina mediante reacción con un cloruro de acilo y un anhídrido de ácido como se muestra en el esquema 8. La reacción puede realizarse en un solvente como DCM, THF, dioxano, DMF o DMA, o una mezcla de los mismos, en presencia o no de una base como trietilamina o DIEA, a una temperatura que oscila de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C. La reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas, más preferiblemente de aproximadamente diez a aproximadamente veinte

35

horas. Más preferiblemente, esta reacción se realiza usando cloruro de acetilo en DCM a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 horas.

## Esquema 8



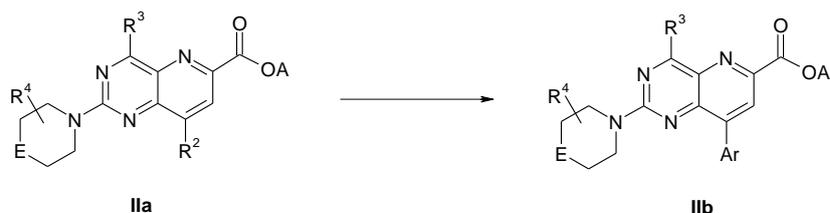
- 5 Preferiblemente, el método puede usarse para preparar los compuestos siguientes de fórmula (Ih) seleccionados a continuación:

Ácido 8-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

- En general, los compuestos de fórmula (Ih) donde  $R^3$ ,  $R^4$  y E son como se definió anteriormente y A es preferiblemente metilo o etilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Ia), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, y  $R^2$  es Cl, Br o I, preferiblemente Cl, mediante reacción cruzada de conjugación con un ácido aril borónico de fórmula  $Ar-B(OH)_2$ , un éster aril borónico de fórmula  $Ar-B(OA)_2$  o un aril estannano de fórmula  $Ar-SnA_3$ , como se muestra en el esquema 9. La reacción puede realizarse en presencia de una fuente de paladio como  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(OAc)_2$  o  $PdCl_2(ACN)_2$ . La reacción también puede realizarse en presencia de una base como TEA, DIEA,  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  en solventes como THF, dioxano, tolueno, EtOH, DMF o DMA, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de 70 °C a 120 °C. Esta reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas. Más preferiblemente, la reacción se realiza usando  $Ar-B(OH)_2$ ,  $Cs_2CO_3$  y  $Pd(PPh_3)_4$  en dioxano a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 4 horas.

20

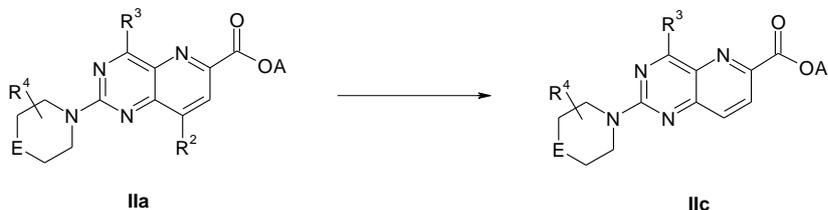
## Esquema 9



- En general, los compuestos de fórmula (Ih) donde  $R^3$ ,  $R^4$  y E son como se definió anteriormente, y A es preferiblemente metilo o etilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IIa), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, y  $R^2$  es Cl, Br o I, preferiblemente Cl, mediante reducción como se muestra en el esquema 10. En dicha reacción puede usarse una fuente de paladio como Pd/C e hidrógeno o una fuente de hidrógeno como ácido fórmico, formato de amonio, ciclohexadieno, en un solvente como agua, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 120 °C, preferiblemente de t.a. a 100 °C. La reacción se realiza preferiblemente durante algunos minutos a algunas horas, más preferiblemente de 30 minutos a aproximadamente 2 horas (esquema 7). Más preferiblemente, la reacción se realiza usando Pd/C y  $HCOONH_4$  en etanol en ebullición.

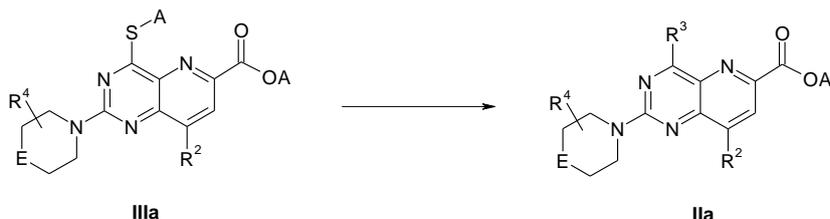
30

## Esquema 10



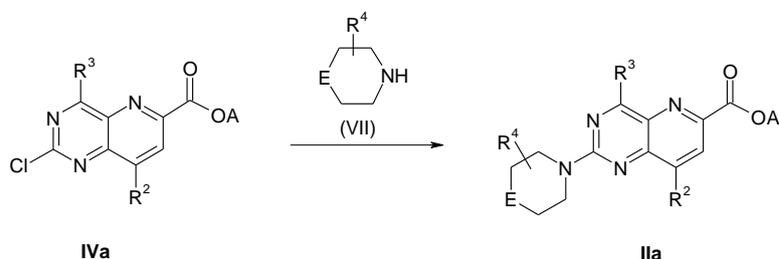
Br, I, Cl, preferiblemente Cl, y A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IIa), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo y R<sup>2</sup> es Br, I, Cl, preferiblemente Cl, mediante una reacción cruzada de conjugación de un ácido aril borónico de fórmula Ar-B(OH)<sub>2</sub> o un ácido heteroaril borónico de fórmula Het-B(OH)<sub>2</sub> en presencia de una fuente de paladio como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>(ACN)<sub>2</sub>, como se muestra en el esquema 11. La reacción puede realizarse en presencia de una sal de cobre como CuTC, en un solvente como THF, dioxano, tolueno, EtOH, DMF o DMA, o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 40 °C a 70 °C. La reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas, más preferiblemente de aproximadamente seis a aproximadamente veinte horas como se describe por ejemplo en *Org. Lett.* **2002**, 4, 979-81. Más preferiblemente, esta reacción se realiza usando Ar-B(OH)<sub>2</sub> o Het-B(OH)<sub>2</sub>, CuTC, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en dioxano a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 16 horas.

## Esquema 11



Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIa) donde R<sup>4</sup>, R<sup>3</sup> y E son como se definió anteriormente, R<sup>2</sup> es Cl, Br, I, preferiblemente Cl, o donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IVa), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, R<sup>2</sup> es Cl, Br, I, preferiblemente Cl, mediante reacción con una amina de fórmula (VII), o una sal de la misma, como se muestra en el esquema 12. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base como TEA o DIEA, en un solvente como agua, THF, dioxano, DMF, DMA, ACN o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de -20 °C a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. La reacción se realiza preferiblemente durante algunas horas, más preferiblemente de una a tres horas. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (IIa) donde E es O y R<sup>4</sup> es H se preparan usando morfolina en presencia de DIEA en ACN, a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora.

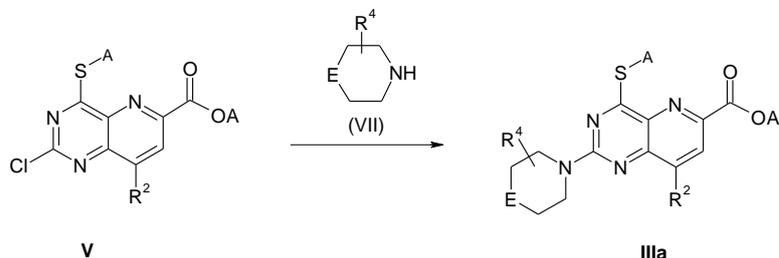
## Esquema 12



En general, los compuestos de fórmula (IIIa) donde E y R<sup>4</sup> son como se definió anteriormente, A es preferiblemente metilo o etilo, y R<sup>2</sup> es Cl, Br, I, preferiblemente Cl, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (V), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, y R<sup>2</sup> es Cl, Br, I, preferiblemente Cl, mediante reacción con una amina de fórmula (VII) o una sal de la misma, como se muestra en el esquema 13. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base como TEA o DIEA, en un solvente como agua, THF, dioxano, DMF, DMA, ACN o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C, durante algunas horas, preferiblemente de diez

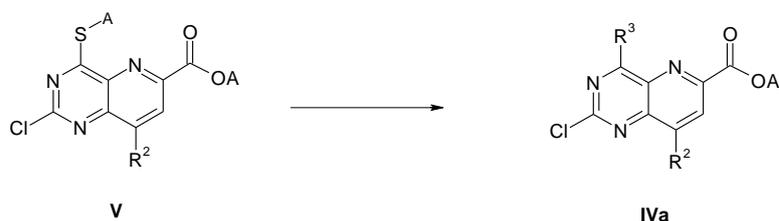
a veinte horas. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (IIIa) donde E es O y R<sup>4</sup> es H se puede preparar usando morfolina en presencia de DIEA en ACN a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas.

Esquema 13



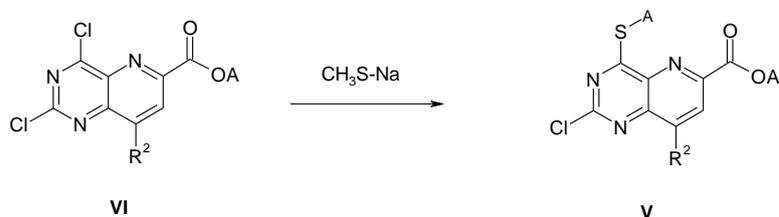
- 5 En general, los compuestos de fórmula (IVa) donde A y R<sup>3</sup> son como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo, y R<sup>2</sup> es Cl, Br, I, preferiblemente Cl, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (V), donde A es como se definió anteriormente, preferiblemente metilo o etilo y R<sup>2</sup> es Cl, Br, I, preferiblemente Cl, mediante una reacción cruzada de conjugación con un ácido aril borónico de fórmula Ar-B(OH)<sub>2</sub> o un ácido heteroaril borónico de fórmula Het-B(OH)<sub>2</sub> en presencia de una fuente de paladio como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>(ACN)<sub>2</sub>, como se muestra en el esquema 14. La reacción puede realizarse en presencia de una sal de cobre como CuTC, en un solvente como THF, dioxano, tolueno, EtOH, DMF o DMA, o una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 40 °C a 70 °C durante algunas horas, preferiblemente de aproximadamente diez a aproximadamente veinte horas. Más preferiblemente, la reacción se realiza usando Ar-B(OH)<sub>2</sub> o Het-B(OH)<sub>2</sub>, CuTC y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en dioxano a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 16 horas.

Esquema 14



- 20 Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI), mediante reacción con un tiol de fórmula (A-SH) donde A es como se definió anteriormente, o una sal del mismo, como se muestra en el esquema 15. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base como TEA o DIEA, en un solvente como THF, dioxano, DCM, DCE, ACN, DMF, DMA o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila de -40 °C a 40 °C, preferiblemente de -20 °C a 10 °C, durante algunas horas, preferiblemente de una a cinco horas. Más preferiblemente, la reacción se realiza en DCM a aproximadamente -10 °C durante aproximadamente 3 horas.

Esquema 15



- 25 El compuesto de fórmula (VI) donde R<sup>2</sup> es Cl, puede prepararse en 3 etapas empezando a partir de 5-aminouracilo y acetileno dicarboxilato de dimetilo como se describe en *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 435-440 (Esquema 16).



disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a una mezcla de varios compuestos de fórmula (I), preferiblemente una mezcla de 2 a 10 compuestos, más preferiblemente, una mezcla de 2 o 3 compuestos de fórmula (I). En otro aspecto, la invención puede también abarcar isómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros, así como isómeros geométricos de compuestos de fórmula (I). La invención también abarca mezclas de isómeros, por ejemplo, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos de compuestos de fórmula (I).

En un aspecto adicional, la invención proporciona solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de fórmula (I).

10 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, al uso de la fórmula (I) y fórmulas relacionadas como se definió anteriormente, como un medicamento.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, al uso de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas como se definió anteriormente, para la preparación de formulaciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple, cánceres y enfermedades relacionadas.

15 Dichos compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, metóxido de sodio o potasio y propóxido de sodio o potasio, hidruros de álcalis, como hidruro de sodio o potasio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina, benzatrina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, que contienen un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo, como etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múxico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.

45 Además, entre las sales de bases de los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos de sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula (I) que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibencil-etilen-diamina (benzatrina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroxi)(metil)-metilamina (trometamina), aunque esto no representa una limitación.

Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo, y haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos hidrosolubles como los liposolubles de fórmula (I) pueden prepararse usando estas sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren son acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque esto no pretende representar una limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislado la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de base libre.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de ácido libre.

Si un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula (I) abarca también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, aunque esto no pretende representar una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un principio activo que comprende un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre de dicho principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

El término «grupo saliente» o «grupos salientes» indica un átomo o grupo de átomos que se escinde, hidroliza o sustituye fácilmente con un reactivo. Los grupos salientes preferidos son halógenos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, alcoholatos y ésteres activados.

El término «agente reductor» indica un reactivo capaz de donar electrones. Los agentes reductores preferidos son boranos, catecolborano, hidruro de cobre, cobre (valencia menor), cromo (valencia menor), decaborano, DIBAL-H, diborano, 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dietilo, hidruro de diisobutilaluminio, borano de dimetilsulfuro, DMSB, Fe, formaldehído, ácido fórmico, éster Hantzsch, hidrazina, hidrógeno, indio (valencia menor), hierro, isopropanol, LAH, litio, hidruro de litio y aluminio, tetrahidridoaluminato de litio, LiBH<sub>4</sub>, magnesio, manganeso, ácido 3-mercaptopropiónico, 3-MPA, neodimio (valencia menor), níquel, borohidruro de níquel, niobio (valencia menor), fenilsilano, PMHA; polimetilhidroxiloxano, potasio, 2-propanol, Red-Al, rongalita, samario (valencia menor), silanos, sodio, bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, ditionito de sodio, hidrosulfito de sodio, hidroximetanosulfonato de sodio, tetrahidroboreto de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, estroncio, tetrametildisiloxano, hidruros de estaño, titanio (valencia menor), TMDSO, tributilo de estaño, hidruro de tributilestaño, triclorosilano, trifenilfosfina, trifenilfosfito, trietilsilano, tris(trimetilsilil)silano, TTMS; cinc.

El término «derivados profármacos» o «profármaco» se considera que significa compuestos de fórmula (I) que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos.

5 Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas pueden ser quirales y pueden, en consecuencia, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

10 Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

15 En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino N protegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

La invención además se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades asociadas con trastornos de fosfoinosítidos 3-quinasas.

25 La invención además se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple, cánceres, enfermedades autoinmunes y trastornos relacionados.

30 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad seleccionada a partir del grupo compuesto por esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, rechazo de trasplante de médula ósea u órganos o enfermedad de injerto contra huésped, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, uveítis, uveítis posterior, fiebre reumática, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, areata, queratoconjuntivitis, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, cáncer de pulmón, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histamina o leucotrieno C4, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Parkinson.

40 La invención adicionalmente se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y formas relacionadas en combinación con al menos un principio activo de medicamento adicional, preferiblemente los medicamentos utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, como cladribina u otros coagentes, como interferón, por ejemplo, interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón beta y/o con compuesto que mejoran la función vascular o en combinación con agentes inmunomoduladores, por ejemplo, fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunodepresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; 45 leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de aclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasas; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captopril; clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; 50 daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetonida de fluclorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxicortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetonida de fluocinolona; fluocinonida; flucortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednido; 55 propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina;

metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolímús; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato acetónico de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónico de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o CD58, o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo AcM o inhibidores de bajo peso molecular como antagonistas de la selectina y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con ciclosporina A, FK506, rapamicina o 40-(2-hidroxi)etil-rapamicina y fingolimod. Estos medicamentos adicionales, como el interferón beta, pueden administrarse concomitante o secuencialmente, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

La invención adicionalmente se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en combinación con al menos un compuesto activo de medicamento adicional, preferiblemente medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer en el que dichos compuestos antineoplásicos se seleccionan entre aquellos bien conocidos por un experto en la materia relacionada.

Estas composiciones pueden usarse como medicamentos en los campos de la medicina humana y veterinaria.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Estas unidades pueden comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial, preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada del principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria, o parte de la dosis, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presente un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de relleno. Del mismo modo, puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la

mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se pegue a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar los pasos de granulación o prensado en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden así mismo añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros aromatizantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se extienda o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están conjugadas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden conjugarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamido-fenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además estar conjugados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufidores.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.

- 20 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

Las soluciones y suspensiones para inyección preparados según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 25 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

- 30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto *per se*.

- 40 En la presente invención adicionalmente se describe un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno relacionados con PI3K, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. En la presente invención preferiblemente se describe un método en el que el trastorno asociado con PI3K es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva o cáncer. En la presente invención adicionalmente se describe un método para tratar a un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en una cantidad eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. En la presente invención se describe un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. En la presente invención adicionalmente se describe un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped. En la presente invención adicionalmente se describe un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra

huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosas, dermatitis seborréica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, oftalmía primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando la germinación del pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C<sub>4</sub>, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, traumatismo e infección bacteriana crónica.

40 Los compuestos preferidos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas muestran una CI<sub>50</sub> para la unión a PI3K de menos de aproximadamente 5 μM, preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 μM.

Los compuestos según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

50 En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia.

Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de forma análoga tratando una solución de un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, que contiene un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

A continuación, la presente invención se ilustrará a modo de algunos ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

## PARTE EXPERIMENTAL

5 La nomenclatura de los compuestos de esta invención se ha determinado usando el software ACD/Name versión 7.0.

Las materias primas disponibles en el mercado utilizadas en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Sigma-Aldrich-Fluka, siempre que no se indique otra cosa. No obstante, se obtuvieron reactivos específicos de otros proveedores: ácido 3-fluoro-5-hidroxifenil borónico (Combiblock), ácido indol-4-borónico (Combiblock), ácido 3-metoximetil-fenil borónico (Frontier).

10 Los datos de RMN, HPLC y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se registraron mediante:

RMN: Bruker DPX-300 MHz o 400 MHz, usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna.

15 HPLC: (Método A) columna Atlantis C18 (5  $\mu$ m 4,6 x 75 mm), condiciones: solvente A (H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %), solvente B (ACN), gradiente 5 % de B a 100 % de B durante 8 min, detección mediante UV. (Método B) columna Waters XBridge C8 (3,5  $\mu$ m 4,6 x 50 mm), condiciones: solvente A (H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %), solvente B (ACN con TFA al 0,05 %), gradiente 5 % de B a 100 % de B durante 8 min, detección UV.

20 CL/EM: (Método A) columna XBridge C8 (3,5  $\mu$ m 4,6 x 50 mm), condiciones: solvente A (H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %), solvente B (ACN con TFA al 0,1 %), gradiente 5 % de B a 100 % de B durante 8 min, detección UV. EM (modo ES positivo y negativo). (Método B) Columna Waters BEH C18 (1,7  $\mu$ m 2,1 x 50 mm), condiciones: solvente A (acetato de amonio 10 mM en agua + ACN al 5 %), solvente B (ACN), gradiente 5 % de B a 100 % de B durante 3 min. EM (modo ES positivo y negativo).

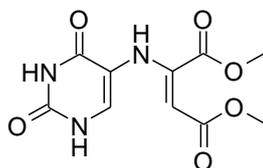
La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de modo simple Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

25 La cromatografía HPLC preparativa desencadenada por masa se realiza en un sistema Fractionlynx de autopurificación dirigida por masa de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD, 19 x 100 mm de 5  $\mu$ m, siempre que no se indique otra cosa. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O o ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH (0,1 %).

### Procedimiento general A

30 Una suspensión de un derivado 4-metil-pirido[3,2-d]pirimidina (1 eq.), ácido borónico (2 eq.), CuTC (2 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 a 0,1 eq.) en dioxano seco y desgaseado se agitó a 55 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a continuación al vacío, el residuo se recogió en DCM, se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico al 10 %, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío.

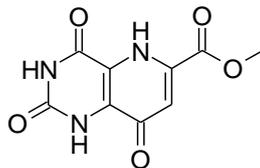
### Compuesto intermedio 1: (2E)-2-[(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)amino]but-2-endioato de dimetilo



35 A una suspensión de 5-aminouracilo (275 g; 2,16 mol) en metanol seco (5,5 l) se añadió gota a gota acetileno dicarboxilato de dimetilo (344 g; 2,42 moles) a temperatura ambiente. Tras el final de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH (500 ml) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (430 g; 74 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR 0,87 min (pureza: 96 %). EM (ES-): 267,6.

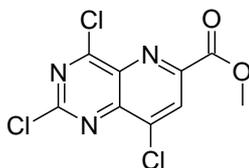
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,33 (s a, 1H), 10,82 (s a, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

**Compuesto intermedio 2: 2,4,8-trioxo-1,2,3,4,5,8-hexahidropirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

5 Una suspensión del **compuesto intermedio 1** (50 g; 0,182 mol) en Dowtherm® A (1 l) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EP (2 l). El precipitado se filtró, se lavó con EP (1 l) y se secó al vacío. El producto sin procesar se arrastró con DMF (200 ml) y el material insoluble se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón.

CL/EM (método A): TR 0,77 min (pureza: 83 %). EM (ES-): 235,8.

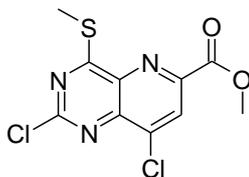
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,05 (s a, 1H), 11,57 (s a, 1H), 10,91 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

**Compuesto intermedio 3: 2,4,8-tricloropirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

10 A una suspensión del **compuesto intermedio 2** (10 g; 42,2 mmol) en oxocloruro de fósforo (250 ml) se le añadió gota a gota *N,N*-dietilanilina (10 ml) a temperatura ambiente. Tras el final de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y, a continuación, se concentró al vacío hasta aproximadamente 50 ml. El residuo se vertió sobre hielo/agua (1 l) y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (10 g; 81 %) como un sólido de color marrón.

15 CL/EM (método A): TR 1,52 min (pureza: 87 %). EM (ES+): 293,1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

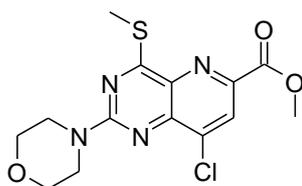
**Compuesto intermedio 4: 2,8-dicloro-4-(metiltio)pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

20 A una suspensión del **compuesto intermedio 3** (5 g; 17 mmol) en diclorometano seco (150 ml) se le añadió tiometóxido de sodio (1,2 g; 17 mmol) en porciones a -10 °C durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 horas y, a continuación, se inactivó mediante la adición de agua (2 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 100 ml), a continuación con salmuera (100 ml) y se secó al vacío. El sólido sin procesar se arrastró con metanol (100 ml), se filtró y se secó hasta obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón, que se usó sin purificación adicional.

25 CL/EM (método A): TR = 2,45 min (pureza: 83 %). EM (ES+): 305,8. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,63 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

HPLC (método A): TR = 4,07 min (pureza: 96 %).

**Compuesto intermedio 5: 8-cloro-4-(metiltio)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



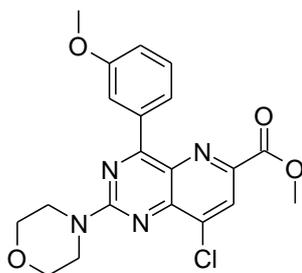
5 Se añadió morfolina (1,54 ml; 17,6 mmol) a una suspensión de los compuestos intermedio 4 (5,0 g; 16 mmol) y DIEA (5,73 ml; 33 mmol) en ACN (150 ml) a 0 °C durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas más. El precipitado se filtró, se lavó con metanol frío (20 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (5 g; 85 %) como un sólido de color parduzco.

CL/EM (método A): TR = 4,88 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 355,1

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 4,10-4,45 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,85-3,83 (m, 4H), 2,60 (s, 3H).

HPLC (método A): TR = 5,58 min (pureza: 98 %).

10 **Compuesto intermedio 6: 8-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



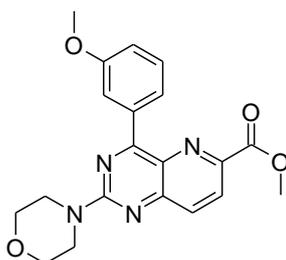
15 El **compuesto intermedio 4** (500 mg; 1,64 mmol), ácido 3-metoxibencenoborónico (500 mg; 3,3 mmol), CuTC (627 mg; 3,3 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (95 mg; 0,08 mmol) se hicieron reaccionar en dioxano (20 ml) según el **procedimiento general A**. La purificación mediante trituración en MeOH y la filtración proporcionaron el derivado dicloro sin procesar como un sólido parduzco. El sólido se resuspendió en ACN (15 ml) y se añadió morfolina (358 mg; 4,11 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. y, a continuación, con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

20 CL/EM (método B): TR = 1,70 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 415,1

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (s, 1H), 8,23 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 4,00 (s a, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (t a, J = 4,8 Hz, 4H).

HPLC (método B): TR = 4,98 min (pureza: 98 %).

**Compuesto intermedio 7: 4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



25

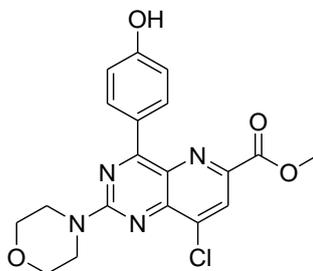
Una mezcla del **compuesto intermedio 6** (100 mg; 0,24 mmol), formato de amonio (304 mg; 4,82 mmol) y pd/C al 5 % (20 mg) en EtOH (20 ml) se agitó a reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón corto de Celite® y la solución amarilla resultante se concentró al vacío. El residuo sólido se recogió en DCM y se añadió MnO<sub>2</sub> (5 g). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 15 horas. La suspensión se filtró a través de un tapón corto de Celite® y la solución se concentró al vacío. El residuo se resuspendió en MeOH, se agitó a 60 °C durante 5 minutos, se dejó que volviera a temperatura ambiente y el precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (67 mg; 73 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método B): TR = 1,49 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 381,2.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,29 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (t a, *J* = 4,7 Hz, 4H).

HPLC (método B): TR = 3,98 min (pureza: 97 %).

15 **Compuesto intermedio 8: 8-cloro-4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



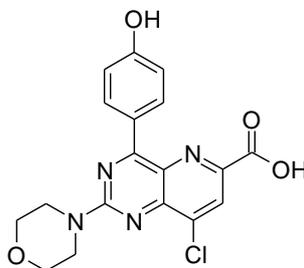
20 El **compuesto intermedio 5** (2 g; 5,6 mmol), ácido 4-hidroxi fenil borónico (1,54 g; 11 mmol), CuTC (2,13 g, 11 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,51 g; 0,4 mmol) se hicieron reaccionar en dioxano (100 ml) según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,79 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 400,8

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,23 (s a, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 5,33 min (pureza: 96 %).

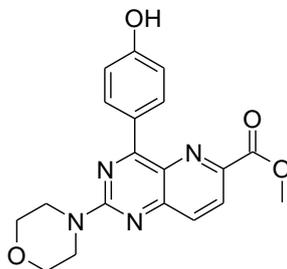
25 **Compuesto intermedio 9: ácido 8-cloro-4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



30 A una solución del **compuesto intermedio 8** (1,0 g; 2,5 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,18 g; 7,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (0,95 g; 98 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,56 min (pureza: 91 %). EM (ES+): 387,1.

**Compuesto intermedio 10: 4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

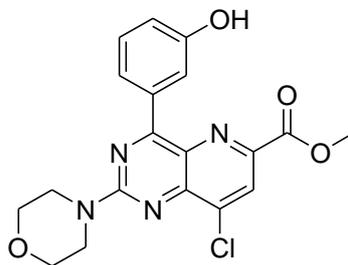


5 Una mezcla del **compuesto intermedio 8** (0,1 g; 0,24 mmol), formato de amonio (0,31 g; 4,9 mmol) y Pd/C al 10 % (10 mg) en EtOH (20 ml), se agitó a reflujo durante 24 horas. Tras la filtración a través de un tapón corto de Celite<sup>®</sup>, la solución se concentró al vacío y el residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O para obtener el compuesto del título (74 mg; 84 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,18 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 367,4

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (*J* = 8,8 Hz, 2H), 3,97-3,93 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,73-3,72 (m, 4H).

**Compuesto intermedio 11: 8-cloro-4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



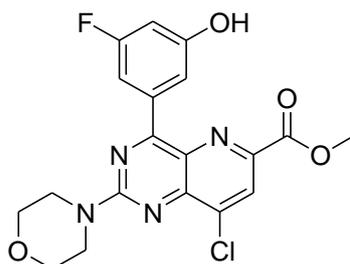
15 El **compuesto intermedio 5** (5,0 g; 14,1 mmol), ácido 3-hidroxi-fenil borónico (3,89 g; 28,2 mmol), CuTC (5,37 g; 28,2 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,15 g; 0,7 mmol) en dioxano (300 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,78 min (pureza: 91 %). EM (ES+): 401,1

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H) 4,10-3,90 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,76-3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 4,75 min (pureza: 99 %).

**Compuesto intermedio 12: 8-cloro-4-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



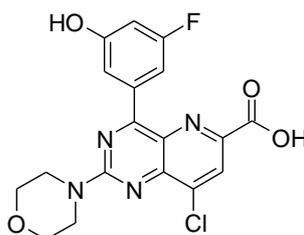
- 5 El **compuesto intermedio 5** (2 g; 5,6 mmol), ácido 3-fluoro-5-hidroxi fenil borónico (1,74 g; 11 mmol), CuTC (2,13 g; 11 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,51 g; 0,4 mmol) en dioxano (100 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/1) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 5,02 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 419,0

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,19 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 1,4, 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,76-3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 5,03 min (pureza: 96 %).

- 10 **Compuesto intermedio 13: ácido 8-cloro-4-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**

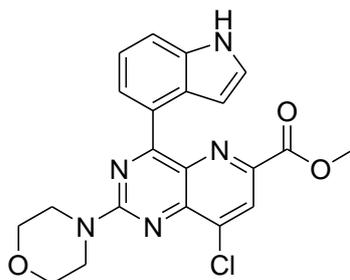


- 15 A una solución del **compuesto intermedio 12** (1,0 g; 2,4 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,17 g; 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (0,75 g; 78 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,34 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 405,0.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,50 (s a, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 4H), 3,76-3,74 (m, 4H).

- Compuesto intermedio 14: 8-cloro-4-(1*H*-indol-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



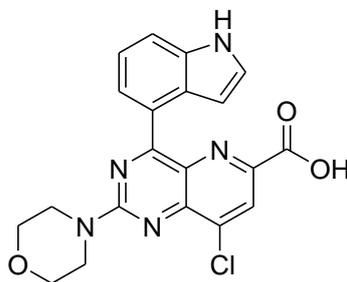
El **compuesto intermedio 5** (5 g; 14,1 mmol), ácido indol-4-borónico (4,53 g; 28,2 mmol), CuTC (5,37 g; 28,2 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,15 g; 1 mmol) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

5 CL/EM (método A): TR = 5,08 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 423,9

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,38 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,75 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 5,11 min (pureza: 97 %).

10 **Compuesto intermedio 15: ácido 8-cloro-4-(1*H*-indol-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



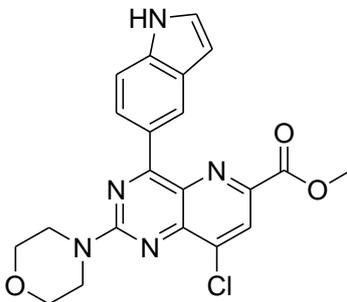
15 A una solución del **compuesto intermedio 14** (1,0 g; 2,3 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,19 g; 7,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico acuoso al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y sal muera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (0,95 g; 98 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,40 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 409,9

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,33 (s a, 1H), 11,35 (s, 1H) 8,34 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,04-3,99 (m, 4H), 3,77-3,76 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 4,42 min (pureza: 99 %).

**Compuesto intermedio 16: 8-cloro-4-(1*H*-indol-5-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



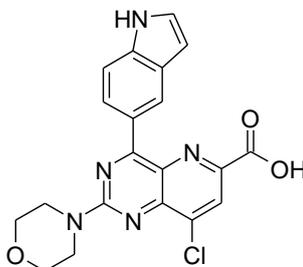
25 El **compuesto intermedio 5** (4 g; 11 mmol), ácido indol-5-borónico (3,6 g; 22 mmol), CuTC (4,26 g; 22 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g; 0,8 mmol) en dioxano (200 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 5,21 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 423,9

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,41 (s a, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,77-3,75 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 5,22 min (pureza: 98 %).

**Compuesto intermedio 17: ácido 8-cloro-4-(1*H*-indol-5-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



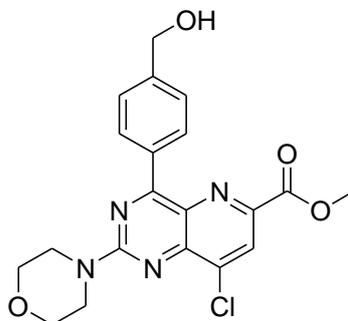
5

A una solución del **compuesto intermedio 16** (1,2 g; 2,8 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,2 g; 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (1 g; 86 %) como un sólido de color amarillo.

10

CL/EM (método A): TR = 4,48 min (pureza: 93 %). EM (ES+): 409,9.

**Compuesto intermedio 18: 8-cloro-4-(4-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



15

El **compuesto intermedio 5** (5 g; 14 mmol), ácido 4-(hidroxi metil)-fenil borónico (4,28 g; 28,2 mmol), CuTC (5,37 g, 28,2 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,15 g; 1 mmol) en dioxano (300 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

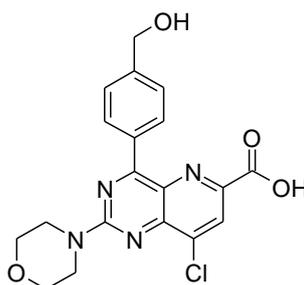
20 CL/EM (método A): TR = 4,58 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 415,1

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,37-8,35 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,06-3,96 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,76-3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 4,55 min (pureza: 96 %).

**Compuesto intermedio 19: ácido 8-cloro-4-(4-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**

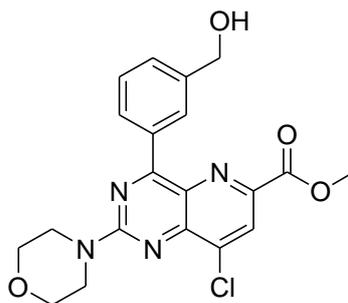
25



5 A una solución del **compuesto intermedio 18** (1,0 g; 2,4 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,17 g; 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (0,7 g; 72 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,89 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 400,8.

10 **Compuesto intermedio 20: 8-cloro-4-(3-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



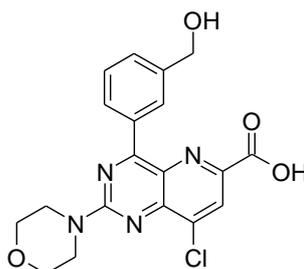
15 El **compuesto intermedio 5** (4 g; 11 mmol), ácido 3-(hidroximetil) fenil borónico (3,4 g; 22 mmol), CuTC (4,26 g; 22 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g, 0,8 mmol) en dioxano seco (200 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,55 min (pureza: 95 %). EM (ES+): 414,8

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,35-8,33 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,32 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,05-3,97 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,76-3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 4,54 min (pureza: 97 %).

20 **Compuesto intermedio 21: ácido 8-cloro-4-(3-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



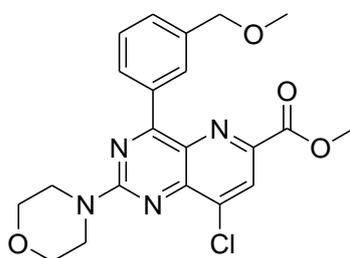
- 5 A una solución del **compuesto intermedio 20** (1,0 g; 2,4 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,17 g; 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (0,85 g; 87 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,82 min (pureza: 94 %). EM (ES+): 400,8.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,40 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29-8,28 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 5,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,75 (t, J = 4,7 Hz, 4H).

- 10 HPLC (método A): TR = 3,83 min (pureza: 94 %).

**Compuesto intermedio 22: 8-cloro-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



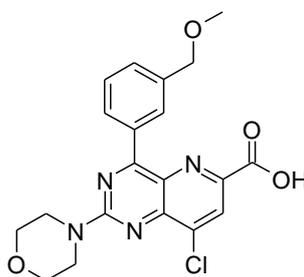
- 15 El **compuesto intermedio 5** (5 g; 14,1 mmol), ácido 3-metoximetil-fenil borónico (4,68 g; 28,2 mmol), CuTC (5,37 g; 28,2 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,15 g; 1 mmol) en dioxano (300 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 2/1) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 5,32 min (pureza: 92 %). EM (ES+): 428,8

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,38-8,36 (m, 2H), 8,26 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 4H), 3,32 (s, 3H).

HPLC (método A): TR = 5,32 min (pureza: 95 %).

**Compuesto intermedio 23: ácido 8-cloro-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



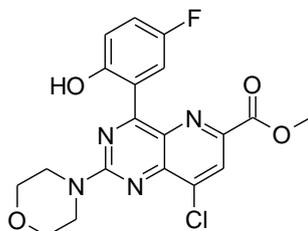
- 25 A una solución del **compuesto intermedio 22** (1,2 g; 2,7 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,2 g; 8,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (0,95 g; 83 %) como un sólido de color amarillo.

30 CL/EM (método A): TR = 3,82 min (pureza: 94 %). EM (ES-): 412,9.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,60 (s a, 1H), 8,33-8,28 (m, 3H), 7,55-7,53 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,00-3,99 (m, 4H), 3,75 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,34 (s, 3H).

HPLC (método A): TR = 4,49 min (pureza: 91 %).

5 **Compuesto intermedio 24: éster metílico del ácido 8-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



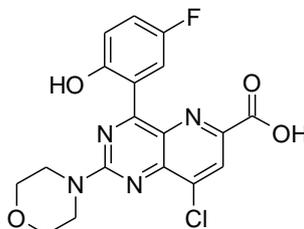
10 El **compuesto intermedio 5** (4 g; 11 mmol), ácido 5-fluoro-2-hidroxi-fenil borónico (3,49 g; 22 mmol), CuTC (4,26 g; 22 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g; 0,8 mmol) en dioxano (200 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/1) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

CL/EM (método A): TR = 5,40 min (pureza: 90 %). EM (ES+): 419,0

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,65-7,62 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,98-6,94 (dd, J = 4,8, 4,2 Hz, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 6,52 min (pureza: 93 %).

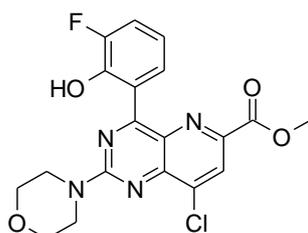
15 **Compuesto intermedio 25: ácido 8-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como se describe para el **compuesto intermedio 23** empezando a partir del **compuesto intermedio 24**.

20 CL/EM (método A): TR = 1,89 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 404,8.

**Compuesto intermedio 26: éster metílico del ácido 8-cloro-4-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



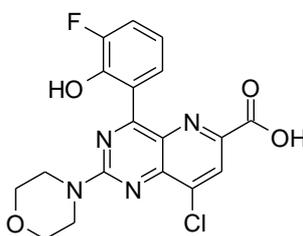
El **compuesto intermedio 5** (4 g; 11 mmol), ácido 3-fluoro-2-hidroxi-fenil borónico (3,49 g; 22 mmol), CuTC (4,26 g; 22 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g; 0,8 mmol) en dioxano (200 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/1) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

5 CL/EM (método A): TR = 5,28 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 419,0

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,60 (1s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 6,32 min (pureza: 98 %).

10 **Compuesto intermedio 27: ácido 8-cloro-4-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



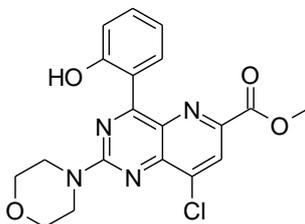
15 A una solución del **compuesto intermedio 26** (1,0 g; 2,4 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,2 g; 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (0,96 g; 99 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,48 min (pureza: 92 %). EM (ES+): 405,0

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,69 (s, 1H), 11,04 (s, 1H, s), 8,38 (s, 1H, s), 7,64-7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 4,47 min (pureza: 93 %).

**Compuesto intermedio 28: éster metílico del ácido 8-cloro-4-(2-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



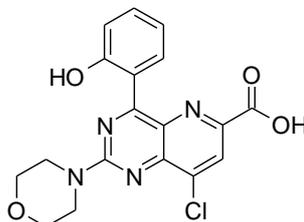
25 El **compuesto intermedio 5** (4 g; 11 mmol), ácido 2-hidroxi-fenil borónico (3,08 g; 22 mmol), CuTC (4,26 g; 22 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g; 0,8 mmol) en dioxano (200 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante trituración en ACN y, a continuación, Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 5,24 min (pureza: 100 %). EM (ES+): 400,8.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,40 (1s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 5,21 min (pureza: 100 %).

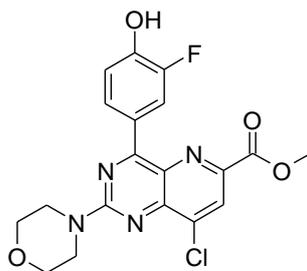
**Compuesto intermedio 29: ácido 8-cloro-4-(2-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



5 El compuesto del título se preparó como se describe para el **compuesto intermedio 23** empezando a partir del **compuesto intermedio 28**.

CL/EM (método A): TR = 4,37 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 387,0.

**Compuesto intermedio 30: éster metílico del ácido 8-cloro-4-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



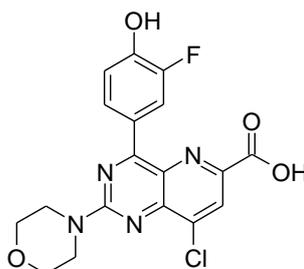
10 El **compuesto intermedio 5** (4 g; 11 mmol), ácido 3-fluoro-4-hidroxi-fenil borónico (3,49 g; 22 mmol), CuTC (4,26 g; 22 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g; 0,8 mmol) en dioxano (200 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/1) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

CL/EM (método A): TR = 4,96 min (pureza: 94 %). EM (ES+): 419,0.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,74 (s, 1H), 8,58-8,56 (dd, J = 2,0, 11,5 Hz, 1H), 8,37-8,31 (m, 2H), 7,12-7,08 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,99 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 4,97 min (pureza: 95 %).

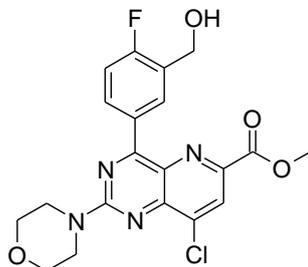
**Compuesto intermedio 31: ácido 8-cloro-4-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



20 El compuesto del título se preparó como se describe para el **compuesto intermedio 23** empezando a partir del **compuesto intermedio 30**.

CL/EM (método A): TR = 1,71 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 404,8.

**Compuesto intermedio 32: éster metílico del ácido 8-cloro-4-(4-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



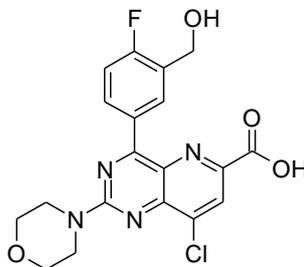
- 5 El **compuesto intermedio 5** (2 g; 5,6 mmol), ácido 4-fluoro-3-hidroximetil fenil borónico (1,9 g; 11 mmol), CuTC (2,13 g; 11 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,51 g; 0,4 mmol) en dioxano (100 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante trituración en ACN permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,71 min (pureza: 95 %). EM (ES+): 433,0.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,60 (dd, J = 2,0, 5,4 Hz, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,35 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 4,71 min (pureza: 99 %).

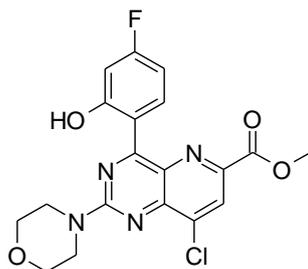
**Compuesto intermedio 33: ácido 8-cloro-4-(4-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe para el **compuesto intermedio 23** empezando a partir del **compuesto intermedio 32**.

CL/EM (método A): TR = 3,97 min (pureza: 84 %). EM (ES+): 419,0.

- 20 **Compuesto intermedio 34: éster metílico del ácido 8-cloro-4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



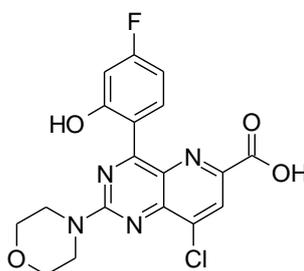
El **compuesto intermedio 5** (4 g; 11 mmol), ácido 4-fluoro-2-hidroxi-fenil borónico (3,49 g; 22 mmol), CuTC (4,26 g; 22 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g; 0,8 mmol) en dioxano (200 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante trituración en metanol frío permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

5 CL/EM (método A): TR = 5,52 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 419,0.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,15 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 6,50 min (pureza: 98 %).

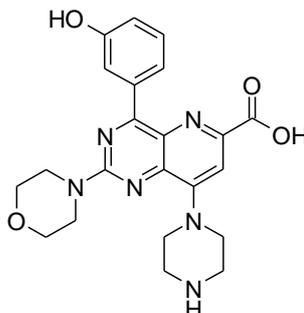
10 **Compuesto intermedio 35: ácido 8-cloro-4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como se describe para el **compuesto intermedio 23** empezando a partir del **compuesto intermedio 34**.

CL/EM (método A): TR = 4,60 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 405,0.

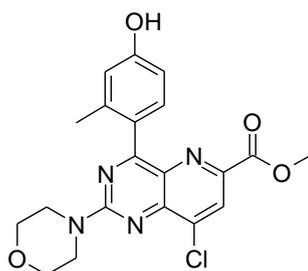
15 **Compuesto intermedio 36: ácido 4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



20 Una mezcla del **ejemplo 9** (100 mg; 0,26 mmol), 1-Boc-piperazina (214 mg; 1,29 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,09 ml; 0,52 mmol) en THF (3 ml) y agua (2 ml) se agitó a 130 °C durante 16 horas, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recoge en agua y se acidificó a pH 2 con HCl 1 M. La solución se lavó con AE y se añadió acetonitrilo hasta que se produjo precipitación. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O para obtener el compuesto del título como un sólido de color rojo.

HPLC (método B): TR = 1,90 min (pureza: 88 %).

25 **Compuesto intermedio 37: éster metílico del ácido 8-cloro-4-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



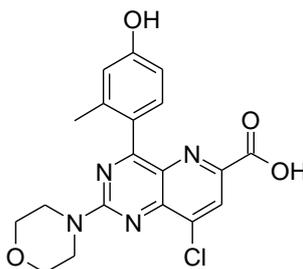
5 El **compuesto intermedio 5** (4 g; 11 mmol), ácido 4-hidroxi-2-metil-fenil borónico (3,4 g; 22 mmol), CuTC (4,26 g; 22 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g; 0,8 mmol) en dioxano (200 ml) se hicieron reaccionar según el **procedimiento general A**. La purificación mediante trituración en ACN y, a continuación, Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,81 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 414,8.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,80 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,3, 6,0 Hz, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).

HPLC (método A): TR = 5,82 min (pureza: 94 %).

10 **Compuesto intermedio 38: ácido 8-cloro-4-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



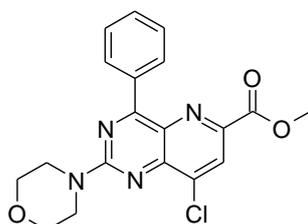
15 A una solución del **compuesto intermedio 37** (1,0 g; 2,4 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 30 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,2 g; 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título (0,95 g; 98 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 4,11 min (pureza: 95 %). EM (ES+): 400,8.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74-6,68 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 4H), 3,74-3,70 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).

HPLC (método A): TR = 4,13 min (pureza: 97 %).

**Compuesto intermedio 39: 8-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

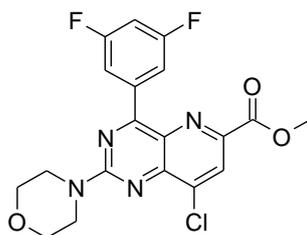


El **compuesto intermedio 5** (250 mg; 0,7 mmol), ácido fenil borónico (129 mg; 1,1 mmol), CuTC (269 mg; 1,4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (41 mg; 0,04 mmol) se hicieron reaccionar en dioxano (9 ml) según el **procedimiento general A**. La purificación mediante cristalización a partir de MeOH permitió obtener el compuesto del título (200 mg; 74 %) como un sólido de color amarillo.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,39-8,37 (m, 2H), 8,37-8,35 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 4,06-3,99 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 4H).

HPLC (método B): TR = 4,99 min (pureza: 67 %).

**Compuesto intermedio 40: 8-cloro-4-(3,5-difluorofenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**



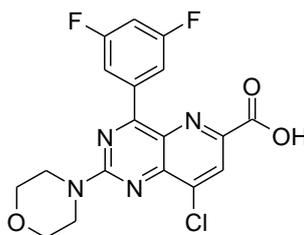
10

El **compuesto intermedio 5** (250 mg; 0,7 mmol), ácido 3,5-difluorofenil borónico (167 mg; 1,1 mmol), CuTC (269 mg; 1,4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (41 mg; 0,04 mmol) se hicieron reaccionar en dioxano (9 ml) según el procedimiento general A. La purificación mediante cristalización a partir de MeOH permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,40 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 7,55 (tt, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 4,08-3,98 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 4H).

HPLC (método B): TR = 5,06 min (pureza: 100 %).

**Compuesto intermedio 41: ácido 8-cloro-4-(3,5-difluorofenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



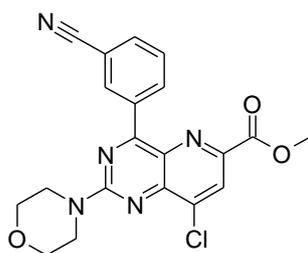
20

Una mezcla del **compuesto intermedio 40** (200 mg; 0,48 mmol) y NaOH 1 M (4,7 ml; 4,7 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se acidificó a pH 2 con HCl 1 M. La extracción con DCM, secado sobre sulfato de magnesio y concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (188 mg; 97 %) como un sólido de color amarillo.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,60-13,32 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 7,56 (tt, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 4H), 3,79-3,73 (m, 4H).

HPLC (método B): TR = 4,30 min (pureza: 98 %).

**Compuesto intermedio 42: 8-cloro-4-(3-cianofenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

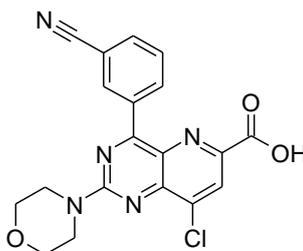


5 El **compuesto intermedio 5** (200 mg; 0,56 mmol), ácido 3-cianofenil borónico (124 mg; 0,85 mmol), CuTC (215 mg; 1,13 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33 mg; 0,03 mmol) se hicieron reaccionar en dioxano (7 ml) según el **procedimiento general A**. La purificación mediante recristalización a partir de MeOH permitió obtener el compuesto del título (194 mg; 84 %) como un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,90 (s, 1H), 8,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 4H).

HPLC (método B): TR = 4,83 min (pureza: 83 %).

**Compuesto intermedio 43: ácido 8-cloro-4-(3-cianofenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



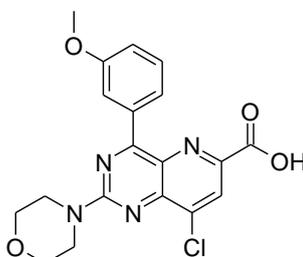
10

Una mezcla del **compuesto intermedio 42** (194 mg; 0,47 mmol) y NaOH 1 M (5 ml; 5 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y, a continuación, se acidificó a pH 2 con HCl 1 M. La extracción con DCM, el secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (174 mg; 93 %) como un sólido de color amarillo.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,60 (s, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,71-8,67 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 4H), 3,78-3,75 (m, 4H).

HPLC (método B): TR = 3,93 min (pureza: 93 %).

**Ejemplo 1: ácido 8-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



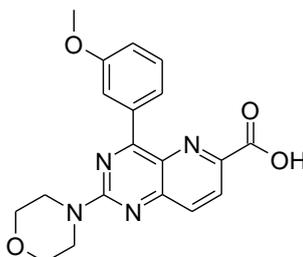
20 Se añadió hidróxido de litio (46 mg; 1,93 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 6** (200 mg; 0,48 mmol) en THF (10 ml), seguido de agua (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El THF se evaporó al vacío y el residuo se diluyó en agua. El pH se ajustó a 2 con HCl 5 M y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se resuspendió en MeOH, se agitó a 50 °C durante 10 minutos, se dejó que volviera a temperatura ambiente y se filtró para obtener el  
25 compuesto del título (182 mg; 94 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método B): TR = 0,90 min (pureza: 100 %). EM (ES+): 401,1

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 4,02 (s a, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (t a, *J* = 4,6 Hz, 4H).

HPLC (método B): TR = 4,16 min (pureza: 98 %).

5 **Ejemplo 2: ácido 4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



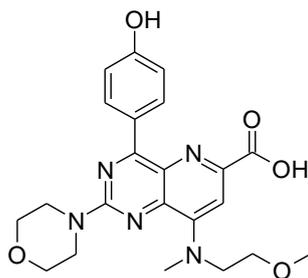
10 Una mezcla del **compuesto intermedio 7** (65 mg; 0,17 mmol) y NaOH (34 mg; 0,85 mmol) en agua (5 ml) y THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. El pH se ajustó a 2 y el producto se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en ACN, se agitó a 60 °C durante 10 minutos y se dejó que volviera a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (50 mg; 80 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método B): TR = 0,78 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 367,2

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,34 (s, 1H), 8,30-8,22 (m, 2H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (t a, *J* = 4,6 Hz, 4H).

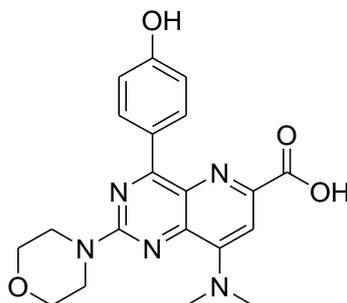
HPLC (método B): TR = 3,28 min (pureza: 99 %).

**Ejemplo 3: ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



20 Una mezcla del **compuesto intermedio 9** (0,1 g; 0,25 mmol) y *N*-(2-metoxietil)metil amina (34 mg; 0,38 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,50 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 440,0.

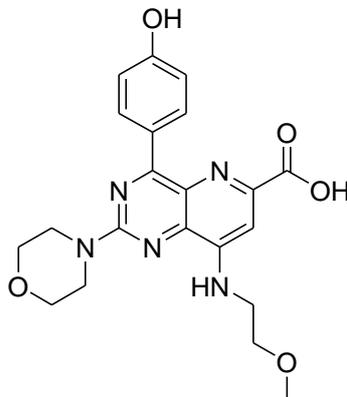
**Ejemplo 4: ácido 8-dimetilamino-4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

5 Una mezcla del **compuesto intermedio 9** (0,12 g; 0,31 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (39 mg; 0,47 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,32 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 395,9

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,03 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,00-3,84 (m, 4H), 3,74-3,73 (m, 4H), 3,27 (s, 6H).

10 HPLC (método A): TR = 2,88 min (pureza: 91 %).

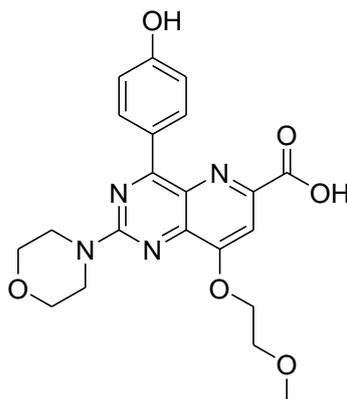
**Ejemplo 5: ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-8-(2-metoxi-etilamino)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

15 Una mezcla del **compuesto intermedio 9** (0,12 g; 0,31 mmol) y 2-metoxietilamina (35 mg; 0,46 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,11 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 426,0

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,83 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,94-3,93 (m, 4H), 3,74-3,73 (m, 4H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,52-3,51 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).

20 **Ejemplo 6: ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-8-(2-metoxi-etoxi)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



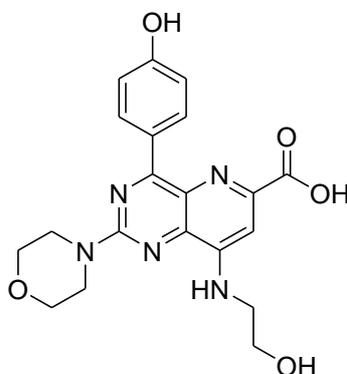
- 5 Se añadieron pequeños trozos de sodio (21 mg; 0,9 mmol) a 2-metoxietanol (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la solución transparente obtenida se añadió a una solución del **compuesto intermedio 8** (0,12 g; 0,31 mmol) en dimetilformamida (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió con agua (5 ml), se neutralizó con ácido cítrico acuoso al 20 % y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,00 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 426,7

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,20 (s a, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 4H), 3,79 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,74-3,70 (m, 4H), 3,36 (s, 3H).

HPLC (método A): TR = 3,99 min (pureza: 94 %).

#### Ejemplo 7: ácido 8-(2-hidroxi-etilamino)-4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico



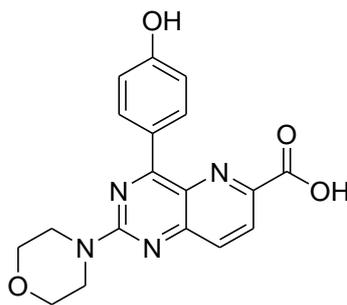
- 15 Una mezcla del **compuesto intermedio 9** (0,12 g; 0,31 mmol) y 2-aminoetanol (28 mg; 0,46 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,82 min (pureza: 95 %). EM (ES+): 412,0

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,06 (s a, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,92 (s a, 1H), 3,95-3,93 (m, 4H), 3,75-3,74 (m, 4H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,41-3,39 (m, 2H).

HPLC (método A): TR = 4,05 min (pureza: 92 %).

#### Ejemplo 8: ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico



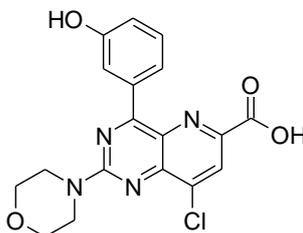
5 A una solución del **compuesto intermedio 10** (0,1 g; 0,27 mmol) en una mezcla de metanol/THF/agua (3/2/1; 12 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,02 g; 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se neutralizó con una solución acuosa de ácido cítrico al 20 %. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio para obtener, tras la evaporación, el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,43 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 353,2

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,25 (s a 1H), 10,16 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,97-3,93 (m, 4H), 3,74-3,72 (m, 4H).

HPLC (método A): TR = 3,18 min (pureza: 98 %).

#### Ejemplo 9: ácido 8-cloro-4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Una mezcla de ácido 3-hidroxibencenoborónico (238 mg; 1,73 mmol), **compuesto intermedio 4** (500 mg; 1,64 mmol), CuTC (627 mg; 3,29 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (95 mg; 0,08 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a 50 °C durante 6 horas. La solución oscura se diluyó con ácido cítrico ac. al 5 % y se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró a través de un tapón corto de Celite<sup>®</sup>. Tras la concentración al vacío, el residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O para obtener el derivado dicloropiridopirimidina sin procesar como un sólido de color marrón. El sólido se resuspendió en ACN (15 ml) y se añadió morfolina

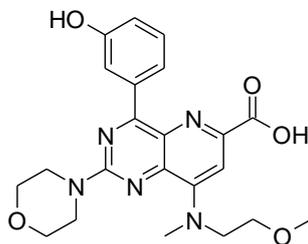
20 (358 mg; 4,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y ácido cítrico ac. al 5 %. La fase acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de un tapón corto de sílice usando cantidades crecientes de MeOH en DCM como eluyente para obtener el éster sin procesar como un sólido de color amarillo. El sólido se recogió en dioxano (10 ml), se

25 añadió NaOH ac. 5M (5 ml; 25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó al vacío, el pH se acidificó con HCl 5N y el compuesto se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH de 99/1 a 90/10) seguido de la trituración en ACN y filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

30 CL/EM (método B): TR = 0,84 min (pureza: 100 %). EM (ES+): 387,1

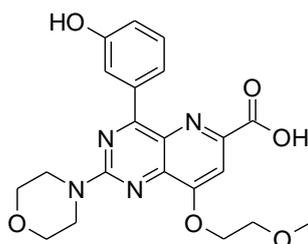
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,71 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 4H), 3,80-3,68 (m, 4H)

HPLC (método B): TR = 3,56 min (pureza: 98 %).

**Ejemplo 10: ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

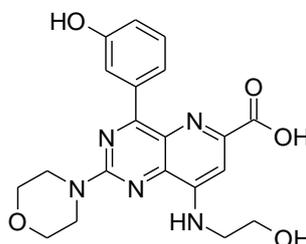
5 Una mezcla del **ejemplo 9** (0,1 g; 0,25 mmol) y *N*-(2-metoxietil)metil amina (34 mg; 0,38 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,96 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 440,0

**Ejemplo 11: ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-8-(2-metoxi-etoxi)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

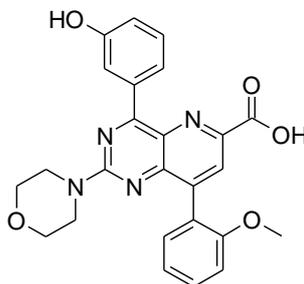
10 Se añadieron partes pequeñas de sodio (21 mg; 0,9 mmol) a 2-metoxietanol (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la solución transparente obtenida se añadió a una solución del **compuesto intermedio 11** (0,12 g; 0,31 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió con agua (5 ml), se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 % y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

15 CL/EM (método A): TR = 3,27 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 427,0.

**Ejemplo 12: ácido 8-(2-hidroxi-etilamino)-4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

20 Una mezcla del **compuesto intermedio 9** (0,1 g; 0,25 mmol) y 2-aminoetanol (24 mg; 0,38 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

25 CL/EM (método A): TR = 2,46 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 412,0

**Ejemplo 13: ácido 4-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

Una suspensión del **compuesto intermedio 11** (170 mg; 0,42 mmol) y ácido 2-metoxifenil borónico (97 mg; 0,64 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 mg; 0,02 mmol) y carbonato de cesio (415 mg; 1,27 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 90 °C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y ácido cítrico ac. al 5 %. La capa acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de un tapón corto de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se recogió en THF (2 ml) y se añadió NaOH 1 M (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, el pH se acidificó con HCl 1 M y el compuesto se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

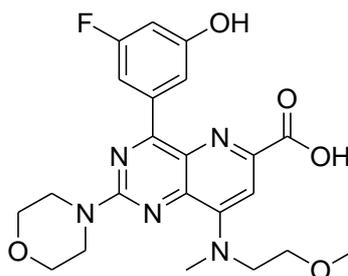
CL/EM (método B): TR = 1,18 min (pureza: 85 %). EM (ES+): 459,3

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,30 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dt, *J* = 0,7, 7,5 Hz, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 0,7, 2,5, 8,0 Hz, 1H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,72-3,60 (m, 4H).

HPLC (método B): TR = 4,06 min (pureza: 100 %).

**Ejemplo 14: ácido 4-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

20



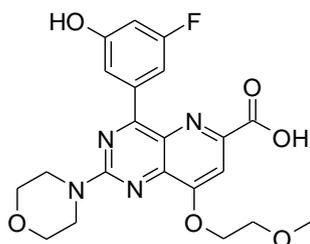
Una mezcla del **compuesto intermedio 13** (0,12 g; 0,29 mmol) y *N*-(2-metoxietil)metil amina (39 mg; 0,44 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,24 min (pureza: 100 %). EM (ES+): 457,9

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,02 (s a, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,80-77 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,88-3,80 (m, 4H), 3,75-3,74 (m, 4H).

**Ejemplo 15: ácido 4-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-8-(2-metoxi-etoxi)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

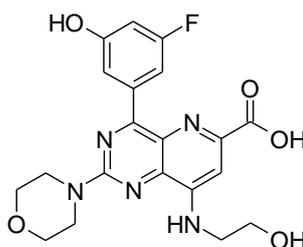
30



- 5 Se añadieron partes pequeñas de sodio (20 mg; 0,85 mmol) a 2-metoxietanol (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la solución transparente obtenida se añadió a una solución del **compuesto intermedio 12** (0,12 g; 0,28 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió con agua (5 ml), se neutralizó con ácido cítrico ac. al 20 % y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,63 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 444,9.

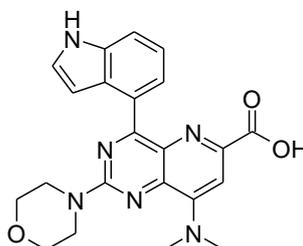
- 10 **Ejemplo 16: ácido 4-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-8-(2-hidroxi-etilamino)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



- 15 Una mezcla del **compuesto intermedio 13** (0,1 g; 0,24 mmol) y 2-aminoetanol (22 mg; 0,37 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,77 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 429,9.

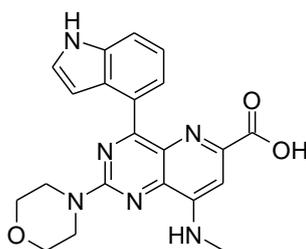
**Ejemplo 17: ácido 8-dimetilamino-4-(1H-indol-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



- 20 Una mezcla del **compuesto intermedio 15** (0,1 g; 0,24 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (29 mg; 0,24 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,10 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 419,0.

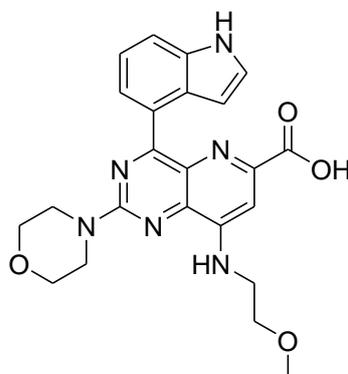
- 25 **Ejemplo 18: ácido 4-(1H-indol-4-il)-8-metilamino-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



5 Una mezcla del **compuesto intermedio 15** (0,1 g; 0,24 mmol) y clorhidrato de metilamina (24 mg; 0,36 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,93 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 405,0.

**Ejemplo 19: ácido 4-(1H-indol-4-il)-8-(2-metoxi-etilamino)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

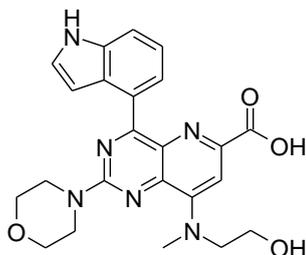


10 Una mezcla del **compuesto intermedio 15** (0,12 g; 0,29 mmol) y 2-metoxietilamina (33 mg; 0,44 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,10 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 449,1

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,83 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,94-3,93 (m, 4H), 3,74-3,73 (m, 4H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,52-3,51 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).

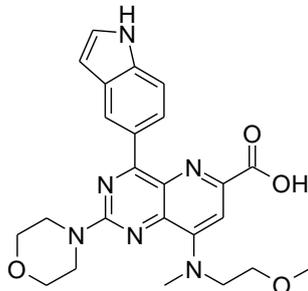
**Ejemplo 20: ácido 8-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-(1H-indol-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



20 Una mezcla del **compuesto intermedio 15** (0,1 g; 0,24 mmol) y 2-(metilamino) etanol (27 mg; 0,36 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

CL/EM (método A): TR = 2,78 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 449,1.

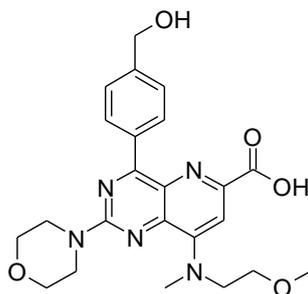
**Ejemplo 21: ácido 4-(1*H*-indol-5-il)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



- 5 Una mezcla del **compuesto intermedio 17** (0,1 g; 0,24 mmol) y *N*-(2-metoxietil)metil amina (32 mg; 0,36 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,34 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 463,1.

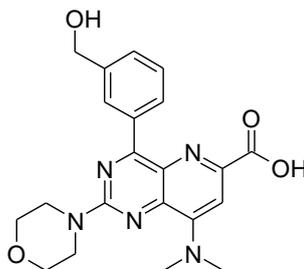
- 10 **Ejemplo 22: ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-8-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



- 15 Una mezcla del **compuesto intermedio 19** (0,1 g; 0,25 mmol) y *N*-(2-metoxietil)metil amina (33 mg; 0,3 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,78 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 454,0.

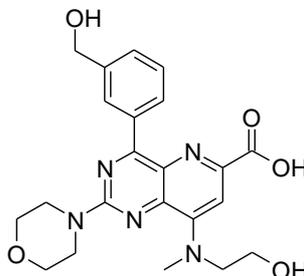
**Ejemplo 23: ácido 8-dimetilamino-4-(3-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



- 20 Una mezcla del **compuesto intermedio 21** (0,1 g; 0,25 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (30 mg; 0,37 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

CL/EM (método A): TR = 2,64 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 409,9.

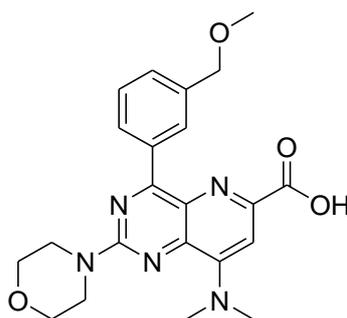
**Ejemplo 24: ácido 8-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-(3-hidroximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



- 5 Una mezcla del **compuesto intermedio 21** (0,1 g; 0,25 mmol) y 2-(metilamino) etanol (28 mg; 0,37 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,40 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 440,0.

10 **Ejemplo 25: ácido 8-dimetilamino-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

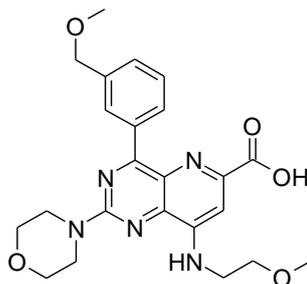


- 15 Una mezcla del **compuesto intermedio 23** (0,12 g; 0,29 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (36 mg; 0,43 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 3,13 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 423,9

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,11 (s a, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87-3,86 (m, 4H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (s, 6H).

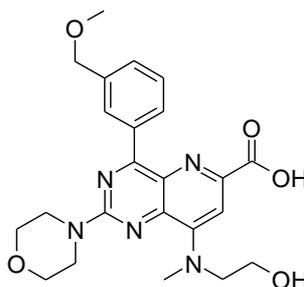
20 **Ejemplo 26: ácido 8-(2-metoxi-etilamino)-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



Una mezcla del **compuesto intermedio 23** (0,1 g; 0,24 mmol) y 2-metoxietilamina (27 mg; 0,36 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

5 CL/EM (método A): TR = 3,15 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 454,0.

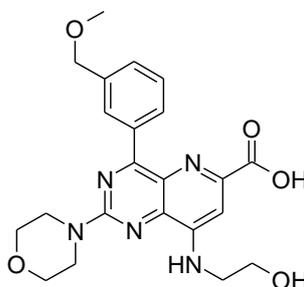
**Ejemplo 27: ácido 8-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



10 Una mezcla del **compuesto intermedio 23** (0,1 g; 0,24 mmol) y 2-(metilamino) etanol (27 mg; 0,36 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,86 min (pureza: 94 %). EM (ES+): 454,0.

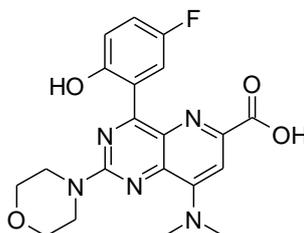
15 **Ejemplo 28: ácido 8-(2-hidroxi-etilamino)-4-(3-metoximetil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



20 Una mezcla del **compuesto intermedio 23** (0,1 g; 0,24 mmol) y 2-aminoetanol (22 mg; 0,36 mmol) en DIEA (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 170 °C durante 2 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido del lavado con Et<sub>2</sub>O permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

CL/EM (método A): TR = 2,79 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 440,0.

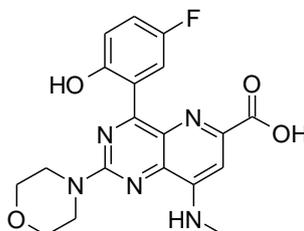
**Ejemplo 29: ácido 8-(dimetilamino)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 15** empezando a partir del **compuesto intermedio 25** y clorhidrato de dimetilamina.

CL/EM (método A): TR = 3,29 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 414,1.

**Ejemplo 30: ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



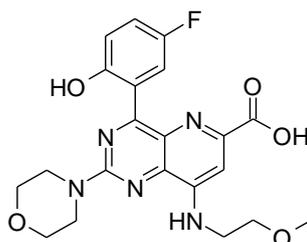
5

El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 18** empezando a partir del **compuesto intermedio 25** y clorhidrato de metilamina.

CL/EM (método A): TR = 3,19 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 400,1.

**Ejemplo 31: ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

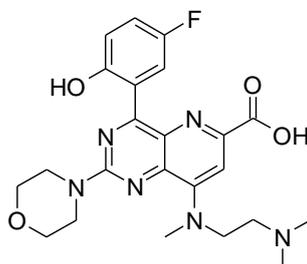
10



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 26** empezando a partir del **compuesto intermedio 25** y 2-metoxietilamina.

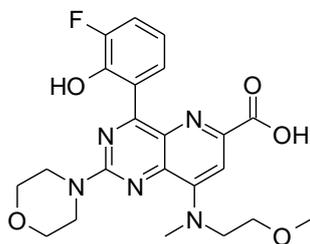
CL/EM (método A): TR = 3,33 min (pureza: 94 %). EM (ES+): 444,2.

**Ejemplo 32: ácido 8-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



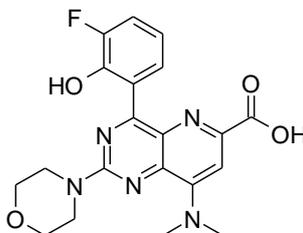
El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 18** empezando a partir del **compuesto intermedio 25** y *N,N,N*-trimetiletano-1,2-diamina.

20 CL/EM (método A): TR = 2,78 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 471,1.

**Ejemplo 33: ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]-pirimidin-6-carboxílico**

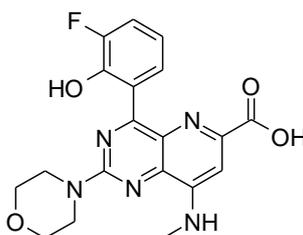
5 El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 18** empezando a partir del **compuesto intermedio 27** y *N*-(2-metoxietil)metil amina.

CL/EM (método A): TR = 3,31 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 457,9.

**Ejemplo 34: ácido 8-(dimetilamino)-4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

10 El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 15** empezando a partir del **compuesto intermedio 27** y clorhidrato de dimetilamina.

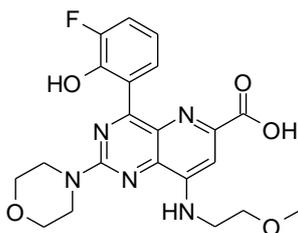
CL/EM (método A): TR = 3,12 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 414,1.

**Ejemplo 35: ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 18** empezando a partir del **compuesto intermedio 27** y clorhidrato de metilamina.

CL/EM (método A): TR = 3,00 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 400,1.

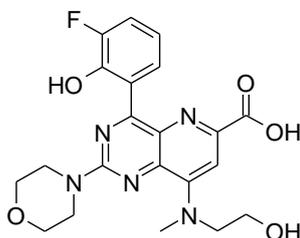
**Ejemplo 36: ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color marrón según se describe para el **ejemplo 26** empezando a partir del **compuesto intermedio 27** y 2-metoxietilamina.

CL/EM (método A): TR = 3,19 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 444,2.

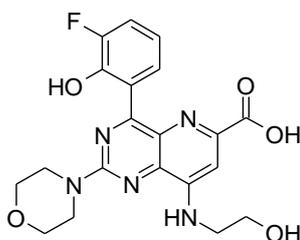
5 **Ejemplo 37: ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]-pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 27** empezando a partir del **compuesto intermedio 27** y 2-(metilamino)etanol.

10 CL/EM (método A): TR = 2,80 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 443,9.

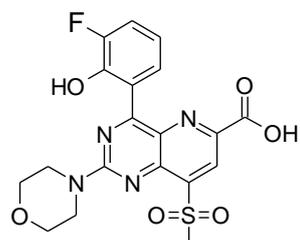
**Ejemplo 38: ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-hidroxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 28** empezando a partir del **compuesto intermedio 27** y 2-aminoetanol.

CL/EM (método A): TR = 2,76 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 429,9.

**Ejemplo 39: ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilsulfonyl)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



Etapa 1: ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metiltio)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

5 Se añadió tiometóxido sódico (78 mg; 1,1 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 26** (155 mg; 0,37 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 16 horas en un tubo sellado. La solución se diluyó con DCM, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac., luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se lavó con ACN frío lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

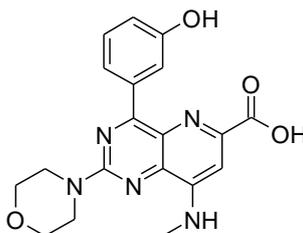
CL/EM (método A): TR = 1,97 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 417,0.

Etapa 2: ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilsulfonil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico

10 Se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (1 ml) a 0 °C durante 30 minutos a una solución de ácido 4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metiltio)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico (104 mg; 0,25 mmol) y tungstato sódico dihidratado (250 mg; 0,07 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac., luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

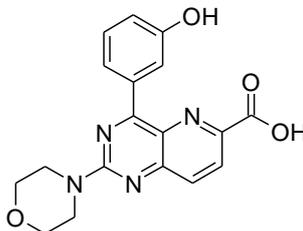
15

CL/EM (método A): TR = 3,75 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 449,1.

**Ejemplo 40: ácido 4-(3-hidroxifenil)-8-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

20 El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 18** empezando a partir del **ejemplo 9** y clorhidrato de metilamina.

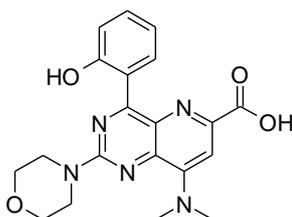
CL/EM (método A): TR = 2,64 min (pureza: 99 %). EM (ES+): 381,9.

**Ejemplo 41: ácido 4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **compuesto intermedio 10** y el **ejemplo 8** empezando a partir del **compuesto intermedio 11**.

CL/EM (método A): TR = 3,12 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 352,9.

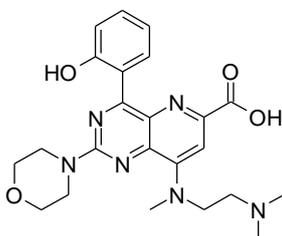
**Ejemplo 42: ácido 8-(dimetilamino)-4-(2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 15** empezando a partir del **compuesto intermedio 29** y clorhidrato de dimetilamina.

CL/EM (método A): TR = 3,08 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 395,9.

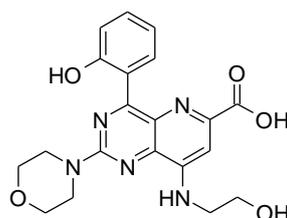
5 **Ejemplo 43: ácido 8-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-4-(2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 18** empezando a partir del **compuesto intermedio 29** y *N,N,N*-trimetiletano-1,2-diamina.

10 CL/EM (método A): TR = 2,56 min (pureza: 94 %). EM (ES+): 453,0.

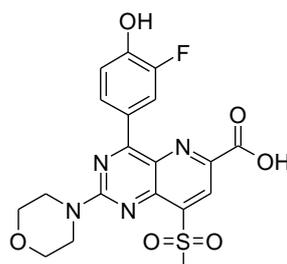
**Ejemplo 44: ácido 8-[(2-hidroxietil)amino]-4-(2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 28** empezando a partir del **compuesto intermedio 29** y 2-aminoetanol.

15 CL/EM (método A): TR = 2,75 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 412,0.

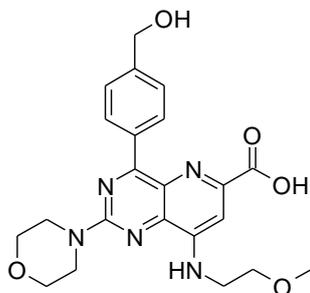
**Ejemplo 45: ácido 4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-(metilsulfonyl)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 39** empezando a partir del **compuesto intermedio 30** y tiometóxido sódico.

CL/EM (método A): TR = 3,44 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 449,1.

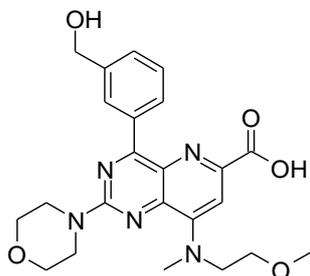
5 **Ejemplo 46: ácido 4-[4-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-metoxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 26** empezando a partir del **compuesto intermedio 19** y 2-metoxietilamina.

CL/EM (método A): TR = 2,64 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 440,0.

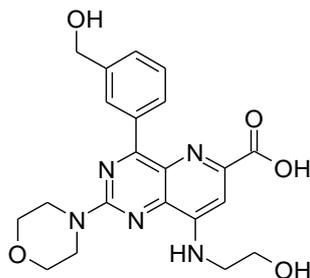
10 **Ejemplo 47: ácido 4-[3-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 22** empezando a partir del **compuesto intermedio 21** y *N*-(2-metoxietil)metil amina.

15 CL/EM (método A): TR = 2,81 min (pureza: 100 %). EM (ES+): 454,0.

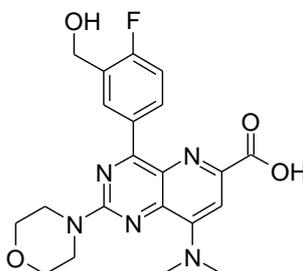
**Ejemplo 48: ácido 8-[(2-hidroxietil)amino]-4-[3-(hidroximetil)fenil]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



20 El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 28** empezando a partir del **compuesto intermedio 21** y 2-aminoetanol.

CL/EM (método A): TR = 2,33 min (pureza: 100 %). EM (ES+): 426,0.

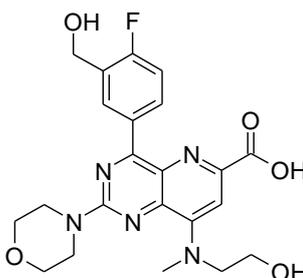
**Ejemplo 49: ácido 8-(dimetilamino)-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



5 El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 15** empezando a partir del **compuesto intermedio 33** y clorhidrato de dimetilamina.

CL/EM (método A): TR = 2,81 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 428,1.

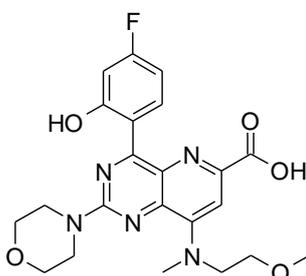
**Ejemplo 50: ácido 4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



10 El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 27** empezando a partir del **compuesto intermedio 33** y 2-(metilamino)etanol.

CL/EM (método A): TR = 2,52 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 457,9.

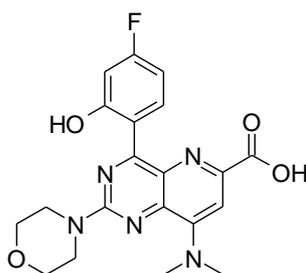
**Ejemplo 51: ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 22** empezando a partir del **compuesto intermedio 35** y *N*-(2-metoxietil)metil amina.

CL/EM (método A): TR = 3,44 min (pureza: 91 %). EM (ES+): 458,2.

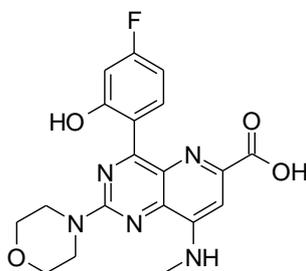
20 **Ejemplo 52: ácido 8-(dimetilamino)-4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 15** empezando a partir del **compuesto intermedio 35** y clorhidrato de dimetilamina.

CL/EM (método A): TR = 3,28 min (pureza: 94 %). EM (ES+): 414,1.

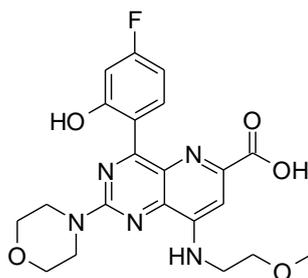
5 **Ejemplo 53: ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 18** empezando a partir del **compuesto intermedio 35** y clorhidrato de metilamina.

CL/EM (método A): TR = 3,15 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 400,1.

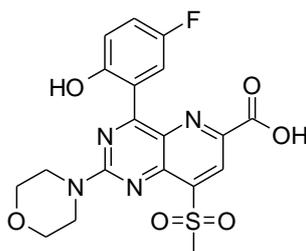
10 **Ejemplo 54: ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-metoxietil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 26** empezando a partir del **compuesto intermedio 35** y 2-metoxietilamina.

15 CL/EM (método A): TR = 3,34 min (pureza: 91 %). EM (ES+): 443,9.

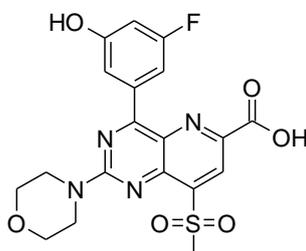
**Ejemplo 55: ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-8-(metilsulfonil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 39** empezando a partir del **compuesto intermedio 24** y tiometóxido sódico.

CL/EM (método A): TR = 3,83 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 449,1.

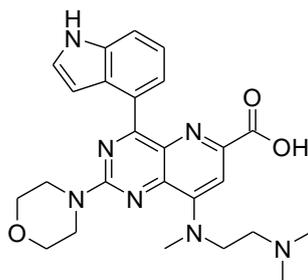
- 5 **Ejemplo 56:** ácido 4-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-8-(metilsulfonil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 39** empezando a partir del **compuesto intermedio 12** y tiometóxido sódico.

- 10 CL/EM (método A): TR = 3,57 min (pureza: 93 %). EM (ES+): 448,7.

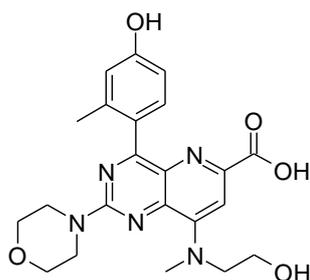
- Ejemplo 57:** ácido 8-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-4-(1H-indol-4-il)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó como un sólido de color marrón según se describe para el **ejemplo 18** empezando a partir del **compuesto intermedio 15** y *N,N,N*-trimetiletano-1,2-diamina.

CL/EM (método A): TR = 2,42 min (pureza: 93 %). EM (ES+): 476,0.

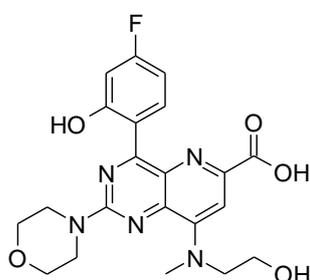
- Ejemplo 58:** ácido 8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]-4-(4-hidroxi-2-metilfenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó como un sólido de color amarillo según se describe para el **ejemplo 27** empezando a partir del **compuesto intermedio 38** y 2-(metilamino)etanol.

CL/EM (método A): TR = 2,57 min (pureza: 97 %). EM (ES+): 440,0.

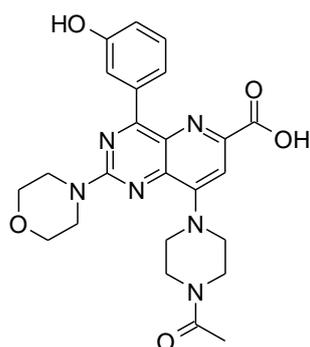
- 5 **Ejemplo 59: ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]-pirimidin-6-carboxílico**



El compuesto del título se preparó como un sólido de color naranja según se describe para el **ejemplo 27** empezando a partir del **compuesto intermedio 35** y 2-(metilamino)etanol.

- 10 CL/EM (método A): TR = 2,97 min (pureza: 92 %). EM (ES+): 443,9.

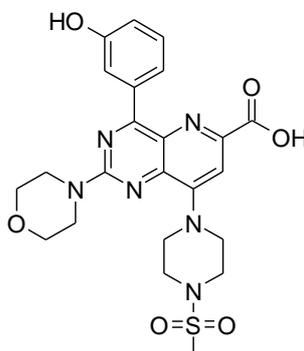
**Ejemplo 60: ácido 8-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**



- 15 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (5,4 mg; 0,07 mmol) a 0 °C a una solución del **compuesto intermedio 36** (30 mg; 0,07 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se repartió entre agua y DCM y se separaron las dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se recogió en una mezcla de THF y NaOH 1 M y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El THF se evaporó al vacío y la capa acuosa se neutralizó con HCl 1 M. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

HPLC (método B): TR = 2,62 min (pureza: 95 %). EM (ES+): 479,0.

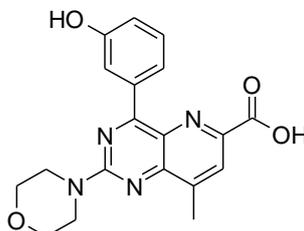
- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,89-3,60 (m, 16H), 2,07 (s, 3H), 6,15-5,02 (m, 2H).

**Ejemplo 61: ácido 4-(3-hidroxifenil)-8-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

- 5 Una mezcla del **ejemplo 9** (130 mg; 0,34 mmol), 1-(metilsulfonyl)piperazina (276 mg; 1,68 mmol) y *N,N*-dietiletanamina (170 mg; 1,68 mmol) en THF (3 ml) y agua (3 ml) se agitó a 115 °C durante 48 horas y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en AE, se lavó con ácido cítrico ac., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (AE/EtOH/AcOH, 90/10/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color naranja.

HPLC (método B): TR = 3,09 min (pureza: 96 %). EM (ES+): 515,0.

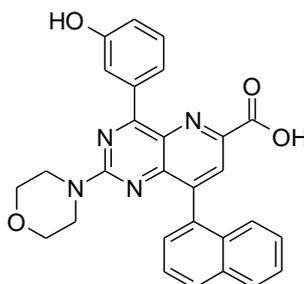
- 10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,91-3,87 (m, 4H), 3,80-3,76 (m, 8H), 3,40-3,37 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 4,30-4,20 (m, 2H).

**Ejemplo 62: ácido 4-(3-hidroxifenil)-8-metil-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

- 15 Una mezcla del **ejemplo 9** (30 mg; 0,08 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,5 mg) y cloruro de metilcinc 2 M (0,16 ml; 0,31 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas y, a continuación, se concentró al vacío. La solución se repartió entre AE y ácido cítrico ac. y se separaron las dos fases. La capa acuosa se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (AE/EtOH/AcOH, 90/10/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método B): TR = 4,00 min (pureza: 87 %). EM (ES+): 367,0.

- 20 **Ejemplo 63: ácido 4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-8-(1-naftil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

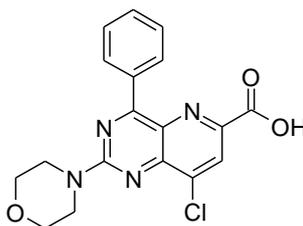


Una mezcla del **ejemplo 9** (145 mg; 0,37 mmol), ácido 1-naftilborónico (142 mg; 0,82 mmol), carbonato de cesio (489 mg; 1,50 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (87 mg; 0,07 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 150 °C durante una hora (calentamiento por microondas) y, a continuación, se concentró al vacío. La solución se repartió entre AE y ácido cítrico ac. y se separaron las dos fases. La capa acuosa se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La precipitación a partir de AE/Et<sub>2</sub>O proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método B): TR = 4,38 min (pureza: 96 %). EM (ES<sup>-</sup>): 477,2.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,96 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,23-8,00 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,66-7,44 (m, 9H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,56-3,32 (m, 8H).

**Ejemplo 64: ácido 8-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

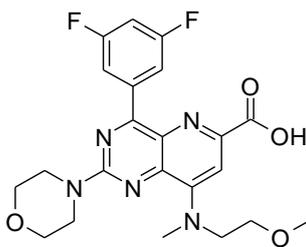


Una mezcla del **compuesto intermedio 39** (200 mg; 0,52 mmol) y NaOH 1 M (5,2 ml; 5,2 mmol) en THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se acidificó a pH 2 con HCl 1 M. La extracción con DCM, el secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (183 mg; 95 %) como un sólido de color amarillo.

HPLC (método B): TR = 4,16 min (pureza: 96 %). EM (ES<sup>+</sup>): 370,9

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,52 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H), 4,07-3,98 (m, 4H), 3,80-3,72 (m, 4H).

**Ejemplo 65: ácido 4-(3,5-difluorofenil)-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

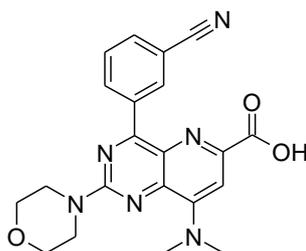


Una mezcla del **compuesto intermedio 41** (176 mg; 0,43 mmol), *N*-(2-metoxietil)metilamina (46 mg; 0,52 mmol) en agua (10 ml) y *N*-etil-diisopropilamina (0,15 ml; 0,87 mmol) se agitó a 170 °C durante 3 horas (calentamiento por microondas) y, a continuación, se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (aumentando la cantidad de MeOH en DCM) seguido de HPLC preparativa desencadenada por masa permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método B): TR = 3,18 min (pureza: 98 %). EM (ES<sup>+</sup>): 460,0

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,79-12,51 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,88-3,80 (m, 4H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,14 (s, 3H).

**Ejemplo 66: ácido 4-(3-cianofenil)-8-(dimetilamino)-2-morfolin-4-ilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico**

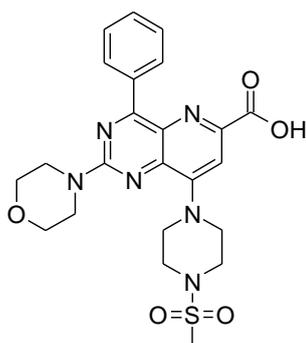


5 Una mezcla del **compuesto intermedio 43** (122 mg; 0,31 mmol) y dimetilamina al 40 % (3,00 ml; 23,90 mmol) se agitó a 150 °C durante 5 minutos (calentamiento por microondas) y, a continuación, se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa desencadenada por masa proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método B): TR = 2,67 min (pureza: 100 %). EM (ES+): 405,2.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,06 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,32 (s, 6H).

#### Ejemplo 67: ácido 8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-morfolin-4-il-4-fenilpirido[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico



10 Una mezcla del **compuesto intermedio 43** (150 mg; 0,4 mmol), 1-metanosulfonil-piperazina (531 mg; 3,24 mmol) y trietilamina (0,11 ml; 0,81 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 105 °C durante 16 horas y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en NaOH 0,5 M, se lavó con DCM y se acidificó a pH 2 con HCl 1 M. La extracción con DCM, el secado sobre sulfato de magnesio, la concentración al vacío y la purificación mediante  
15 cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (40 mg; 20 %) como un polvo de color amarillo.

HPLC (método B): TR = 3,62 min (pureza: 98 %). EM (ES+): 499,0.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,99-7,96 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 4H), 3,97-3,69 (m, 12H), 3,42-3,38 (m, 4H), 2,80 (s, 3H).

#### Ejemplo 68: ensayos biológicos

20 La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de lípidos inducida por PI3K puede comprobarse en el siguiente ensayo de unión. El ensayo combina la tecnología de ensayo de proximidad de centelleo (SPA, por sus siglas en inglés, Amersham) con la capacidad de la neomicina (un antibiótico policationico) para unirse a fosfolípidos con alta afinidad y especificidad. El ensayo de proximidad de centelleo se basa en las  
25 propiedades de isótopos de emisión débil (como <sup>3</sup>H, <sup>125</sup>I, <sup>33</sup>P). Las microesferas SPA recubiertas con neomicina permiten la detección de sustratos lipídicos fosforilados tras la incubación con PI3K recombinante y ATP radiactivo en el mismo pocillo, capturando los fosfolípidos radiactivos en las microesferas SPA mediante su unión específica a neomicina.

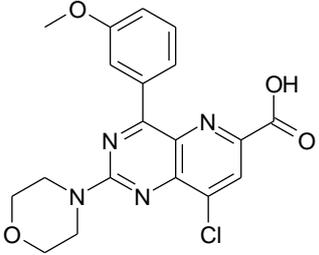
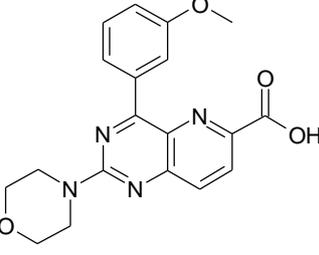
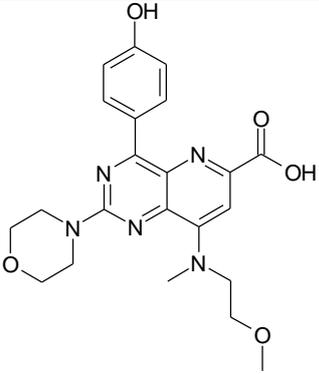
30 A una placa MTP de 96 pocillos que contienen 10 µl del compuesto de ensayo de fórmula (I) (solubilizado en DMSO al 10 %; hasta obtener una concentración de 100; 25; 5,0; 1,25; 0,312; 0,078; 0,0195; 0,00488; 0,00122 y 0,0003 µM del compuesto de ensayo), se le añaden los siguientes componentes del ensayo: **1**) 10 µl de micelas lipídicas **2**) 20 ml de tampón de la quinasa ([<sup>33</sup>P]γATP 162 µM/300 nCi, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, DTT 2,5 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 25 µM

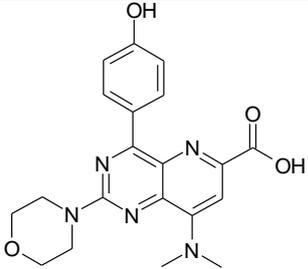
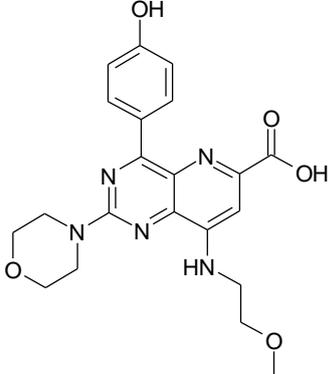
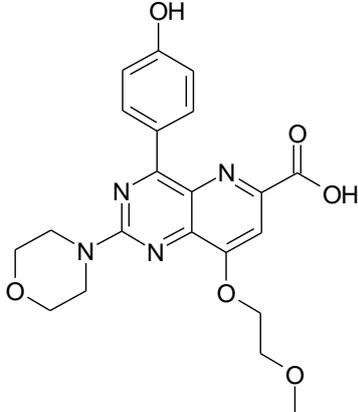
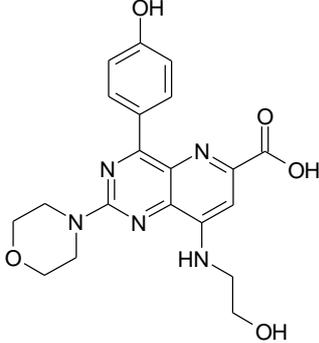
5 en Hepes 40 mM, pH 7,4) y **3**) 10  $\mu$ l (100 ng) de GST-PI3K recombinante humano (en Hepes 40 mM, pH 7,4, etilenglicol al 4 %). Tras la incubación a temperatura ambiente durante 120 minutos, con agitación suave, la reacción se detiene mediante la adición de 200  $\mu$ l de una solución que contiene 250  $\mu$ g de microesferas SPA de PVT recubiertas de neomicina, ATP 60 mM y EDTA 6,2 mM en PBS. El ensayo se incuba adicionalmente a temperatura ambiente durante 60 minutos para permitir la unión de los fosfolípidos a las microesferas SPA con neomicina. Tras la precipitación de las microesferas SPA de PVT recubiertas con neomicina durante 5 minutos a 1500 x g, el PtdIns(3)P radiactivo se cuantifica mediante recuento de centelleo en un contador de placas Wallac MicroBeta™.

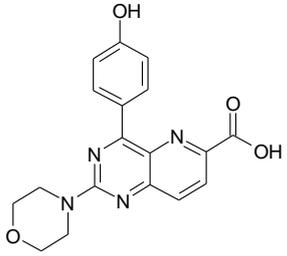
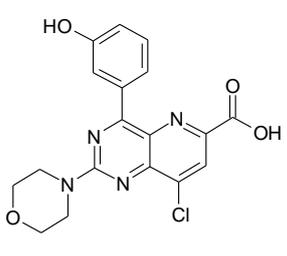
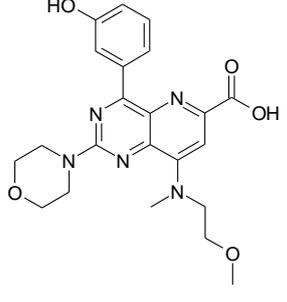
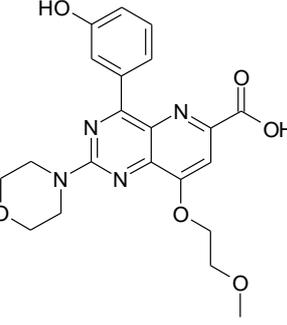
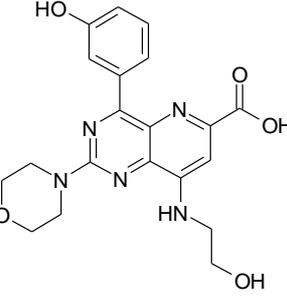
10 Los valores indicados en la tabla I a continuación se refieren a la  $CI_{50}$  ( $\mu$ M) con respecto a PI3K, es decir, la cantidad necesaria para obtener una inhibición del 50 % de dicho objetivo. Dichos valores muestran una considerable potencia inhibitoria de los compuestos de piridopirimidina con respecto a PI3K.

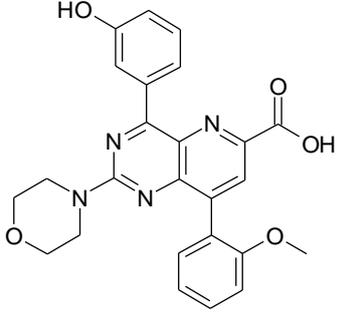
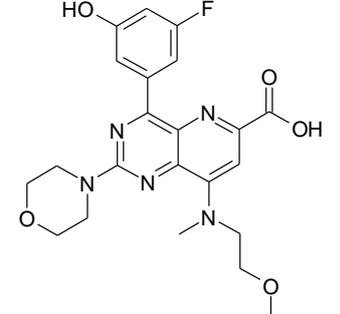
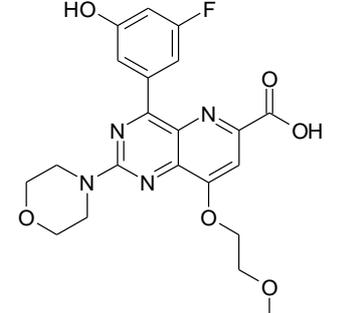
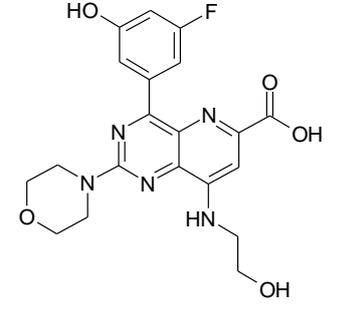
A continuación, en la tabla I se recogen ejemplos de actividades inhibitorias de los compuestos según la invención.

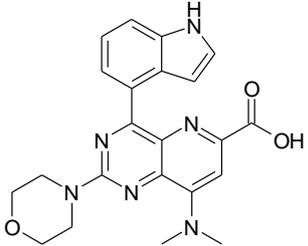
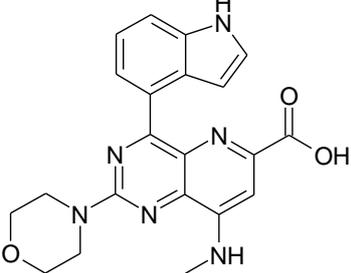
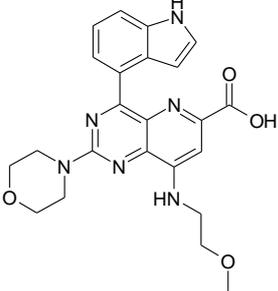
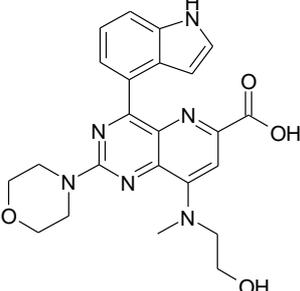
Tabla I

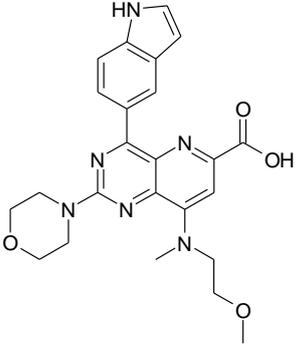
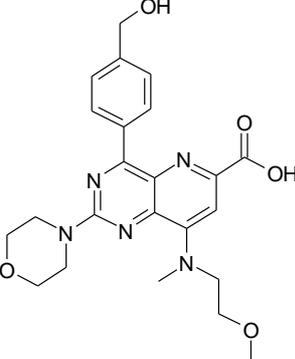
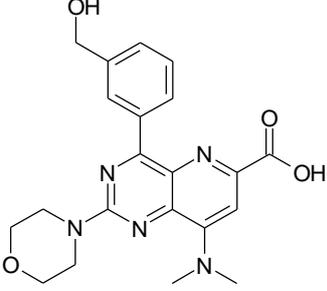
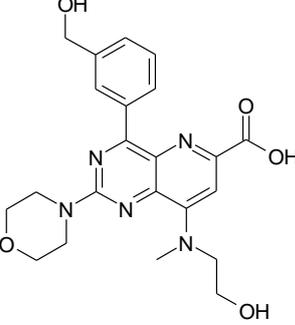
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K ( $CI_{50}$ ) ( $\mu$ M)
1		1,08
2		4,49
3		0,290

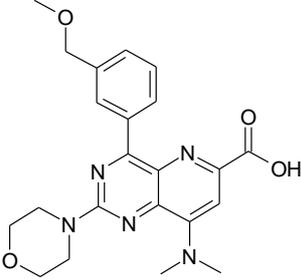
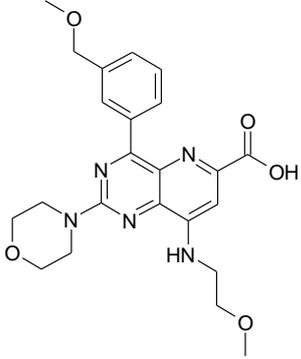
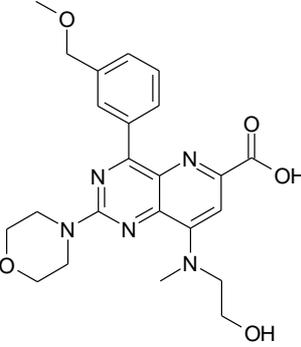
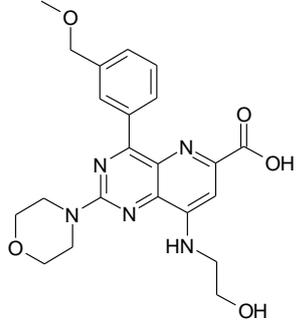
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
4		0,350
5		0,504
6		2,520
7		0,732

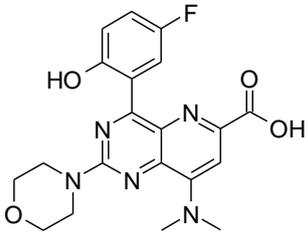
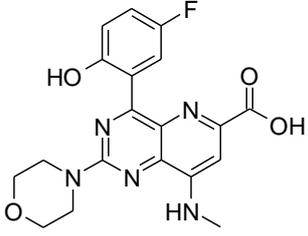
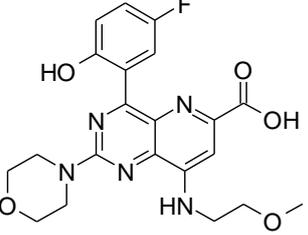
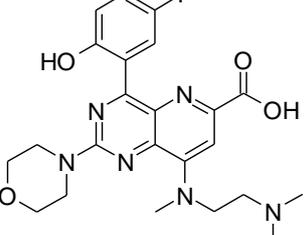
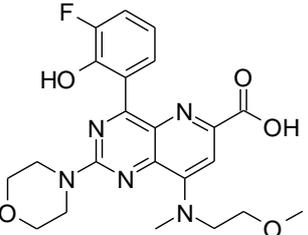
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
8		0,855
9		0,108
10		0,028
11		0,255
12		0,075

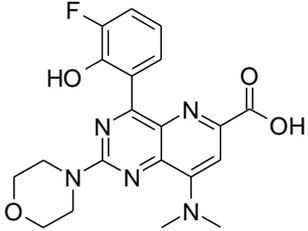
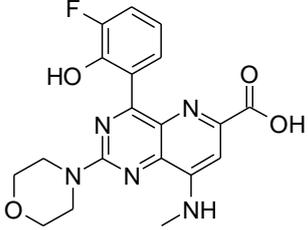
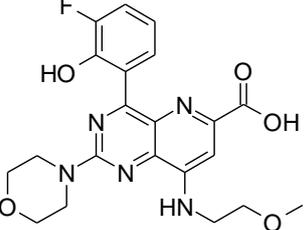
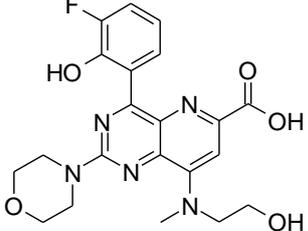
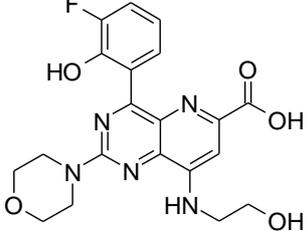
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
13		0,024
14		0,019
15		0,093
16		0,064

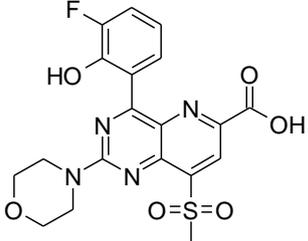
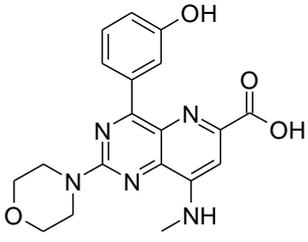
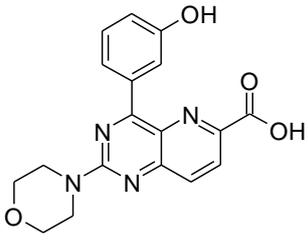
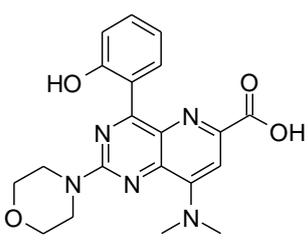
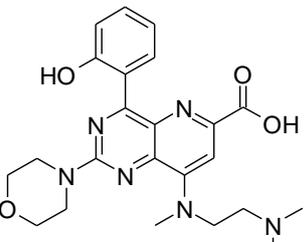
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
17		0,132
18		0,780
19		0,128
20		0,077

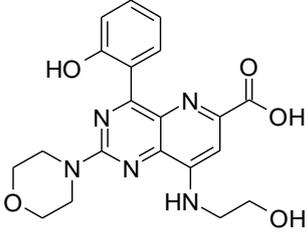
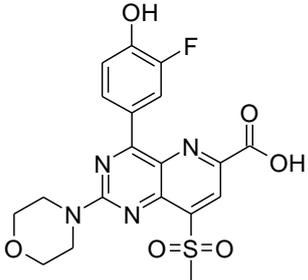
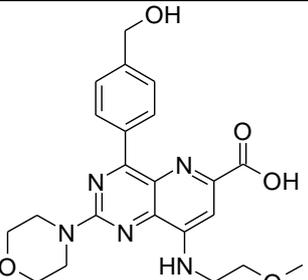
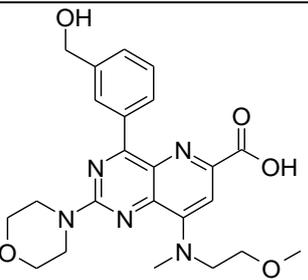
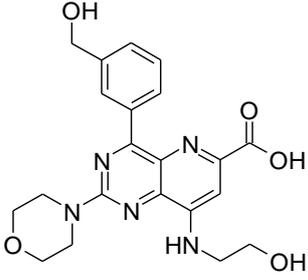
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
21		0,169
22		0,546
23		0,034
24		0,074

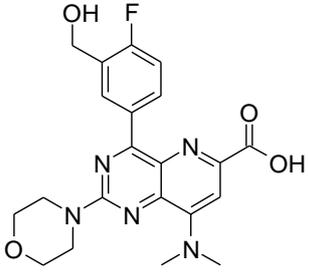
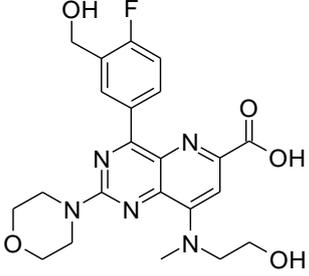
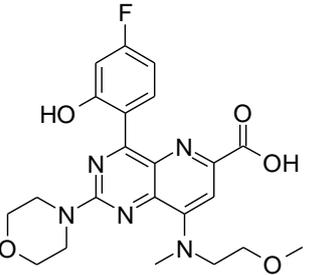
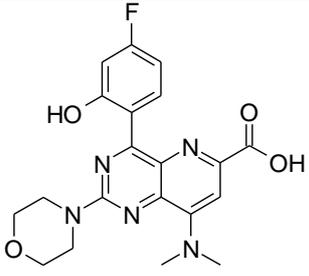
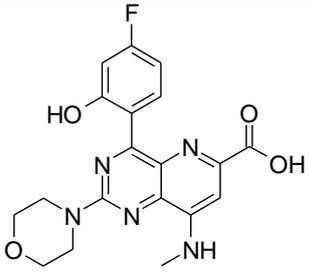
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
25		5,050
26		1,830
27		1,850
28		2,490

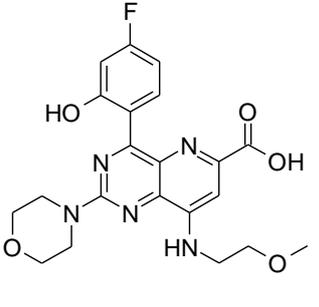
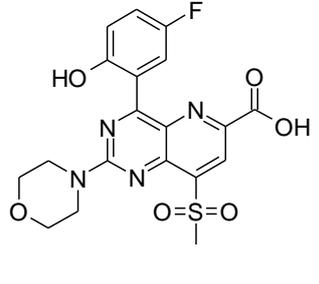
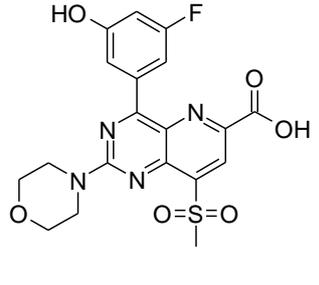
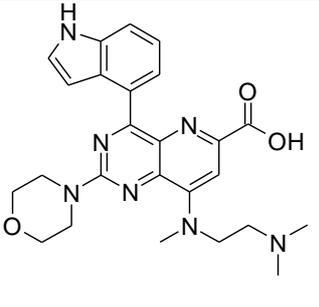
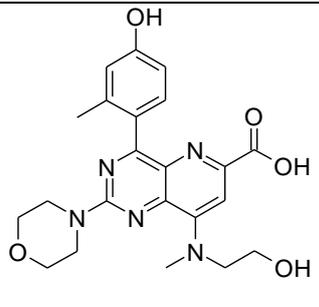
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
29		0,066
30		0,304
31		0,073
32		0,564
33		0,009

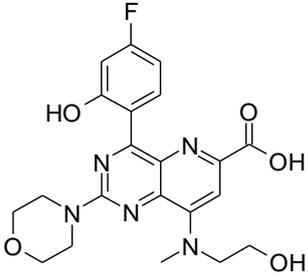
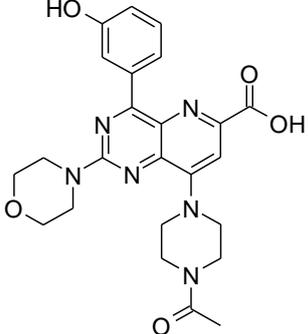
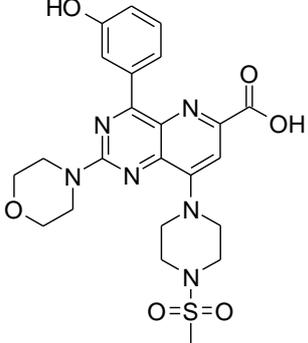
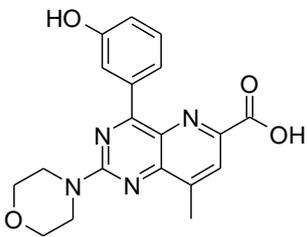
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
34	 <chem>CN(C)c1cnc2nc(N3CCOCC3)c4c1nc(C5=CC=C(C=C5)C(F)=C(O)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O)c42</chem>	0,013
35	 <chem>Nc1cnc2nc(N3CCOCC3)c4c1nc(C5=CC=C(C=C5)C(F)=C(O)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O)c42</chem>	0,048
36	 <chem>COCCNc1cnc2nc(N3CCOCC3)c4c1nc(C5=CC=C(C=C5)C(F)=C(O)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O)c42</chem>	0,018
37	 <chem>OCCNc1cnc2nc(N3CCOCC3)c4c1nc(C5=CC=C(C=C5)C(F)=C(O)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O)c42</chem>	0,010
38	 <chem>OCCNc1cnc2nc(N3CCOCC3)c4c1nc(C5=CC=C(C=C5)C(F)=C(O)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O)c42</chem>	0,043

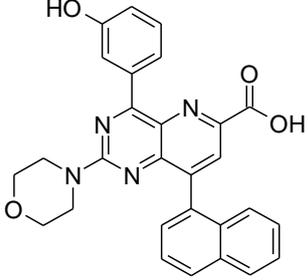
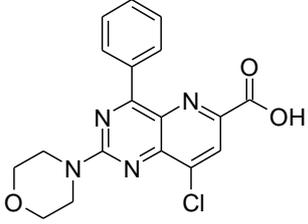
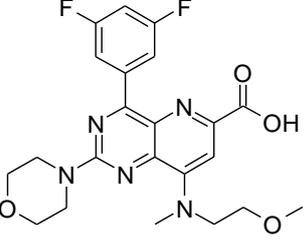
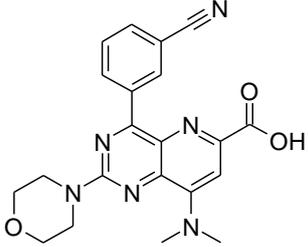
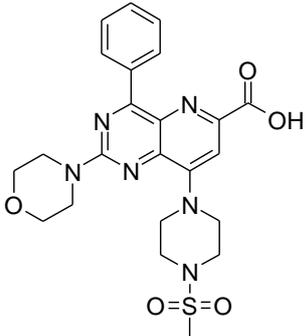
Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
39		0,026
40		0,144
41		0,063
42		0,023
43		0,459

Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
44		0,082
45		0,335
46		0,346
47		0,008
48		0,027

Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
49		0,329
50		0,303
51		0,062
52		0,083
53		0,412

Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
54	 <chem>COCCNc1nc2nc(nc2n1)N3CCOCC3c4ccc(F)cc4C(=O)O</chem>	0,089
55	 <chem>CS(=O)(=O)c1nc2nc(nc2n1)N3CCOCC3c4ccc(F)cc4C(=O)O</chem>	0,139
56	 <chem>CS(=O)(=O)c1nc2nc(nc2n1)N3CCOCC3c4cc(O)c(F)cc4C(=O)O</chem>	0,015
57	 <chem>CN(C)CCNc1nc2nc(nc2n1)N3CCOCC3c4c[nH]c5ccccc45C(=O)O</chem>	0,137
58	 <chem>OCCNc1nc2nc(nc2n1)N3CCOCC3c4ccc(O)cc4C(=O)O</chem>	0,936

Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
59		0,220
60		0,080
61		0,015
62		0,225

Ejemplo N.º	Estructura	Pi3K (CI <sub>50</sub> ) (µM)
63		0,057
64		0,678
65		1,290
66		1,100
67		0,030

**Ejemplo 69: preparación de una formulación farmacéutica**

Formulación 1: comprimidos

5 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2: cápsulas

10 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se coloca dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

Formulación 3: líquido

15 Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U. S. N.º 10 mesh y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89; 50 mg) en agua. Se diluyen en agua benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

Formulación 4: comprimidos

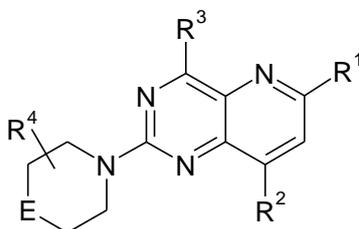
20 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5: inyección

25 Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

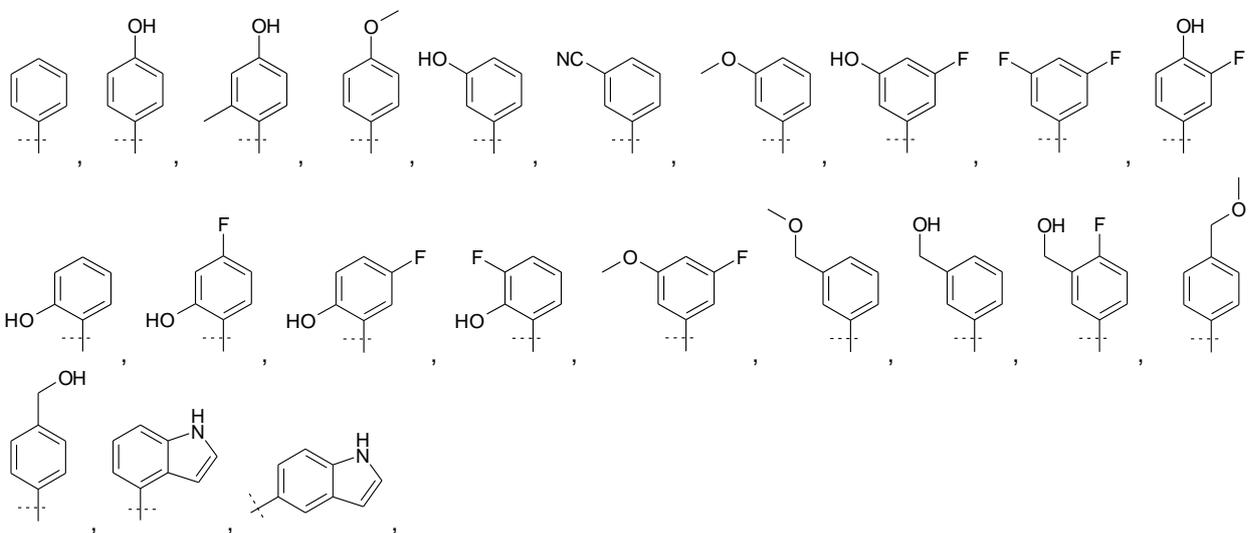
5 Donde

R<sup>1</sup> indica perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NA<sub>2</sub>, A\*, -NH-A, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-A, -SO-A, SO<sub>2</sub>-A, -COOR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>T</sup>, -COA, -CO-Het, -CO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>; -SO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SOA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, Ar\*, Het

10 R<sup>2</sup> indica H, Hal, CF<sub>3</sub>, A, Ar, Het, SA, OA, OH, -SOA, -SO<sub>2</sub>A, -OCO-A, -N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>T</sup>, -N(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>,

E indica O, S, CHR<sup>T</sup>, NR<sup>T</sup>,

R<sup>3</sup> se selecciona a partir de los siguientes grupos:



15

R<sup>4</sup> indica H, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NA<sub>2</sub>, A, -NH-A, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-A, -SO-A, SO<sub>2</sub>-A, -COOR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>T</sup>, -COA, -CO-Het, -CO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>; -SO-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SOA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, Ar, Het

20 R<sup>T</sup> indica H, A, Ar, Het,

Ar indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, o disustituido o trisustituido por OH y 1 o 2 de los sustituyentes descritos anteriormente.

25

5 Ar\* indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono, que está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>, o disustituido o trisustituido por OH y 1 o 2 de los sustituyentes descritos anteriormente.

10 Het indica un anillo monocíclico o bicíclico saturado, no saturado o heterocíclico aromático con 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OA, OH, NH<sub>2</sub>, COH, CONH<sub>2</sub>, -NHCOA, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOA, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>T</sup>,

m indica 0, 1 o 2;

pindica 0, 1, 2, 3 o 4;

qindica 0 o 1;

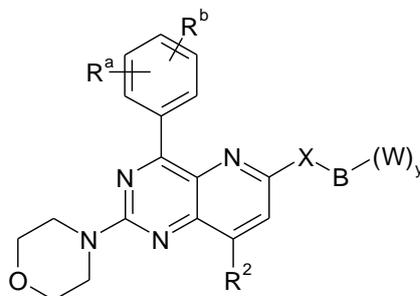
15 A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, OR<sup>6</sup>, -CN, -COOalquilo o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup> o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con anillos de 3-7 átomos de carbono;

20 A\* es un alquilo lineal o ramificado con 2 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituido por Hal, Ar, Het, OR<sup>6</sup>, -CN, -COOalquilo o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup> o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con anillos de 3-7 átomos de carbono;

R<sup>6</sup> es H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 2. Un compuesto de fórmula (I')



(I')

Donde

R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1,

30 X indica CO, CS o CH<sub>2</sub>,

B indica O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> o un enlace,

W indica H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA,

Y es 1 o 2,

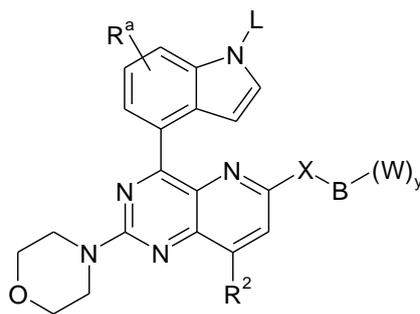
R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> indican independientemente entre sí H, OH, OA, Hal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>;

m y p son como se define en la reivindicación 1;

5 A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, OR<sup>6</sup>, -CN, -COOalquilo o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup> o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con anillos de 3-7 átomos de carbono;

y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Un compuesto de Fórmula (I'')



10

(I'')

Donde

R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1,

X indica CO, CS o CH<sub>2</sub>,

B indica O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> o un enlace,

15 W indica H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA,

Y es 1 o 2,

R<sup>a</sup> indica H, OH, OA, Hal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>,

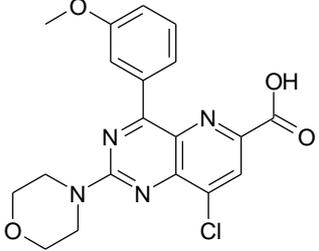
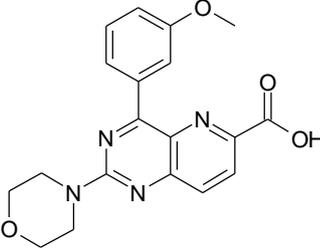
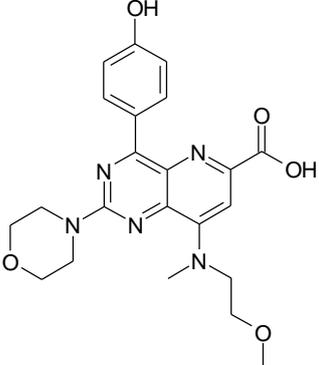
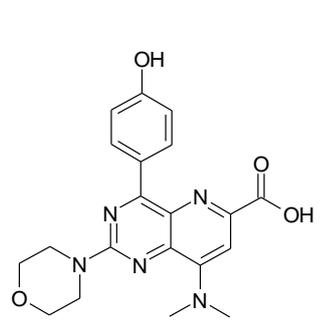
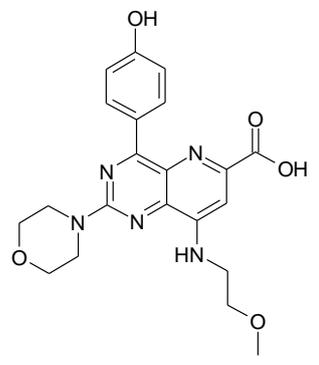
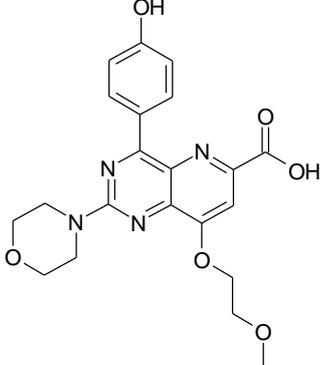
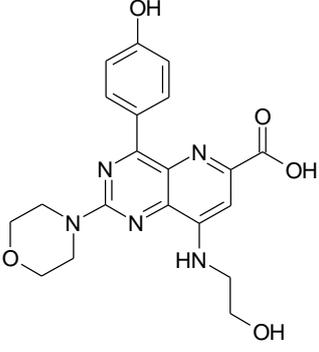
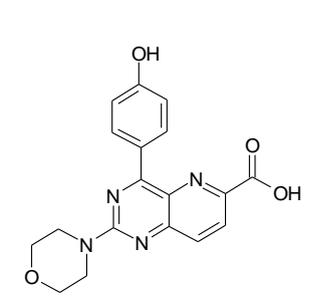
L indica H o A,

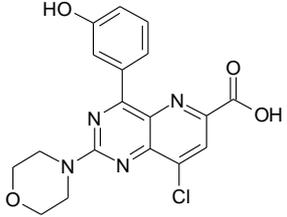
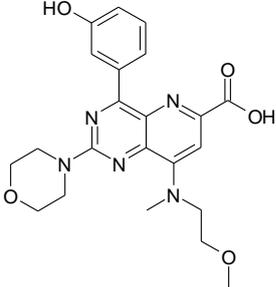
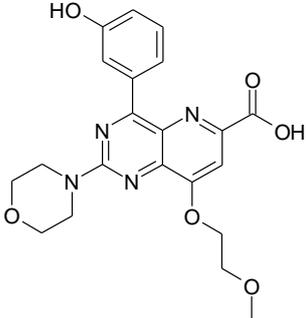
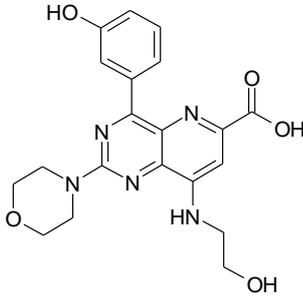
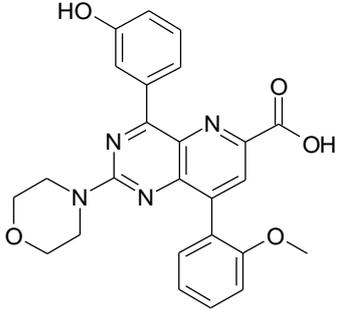
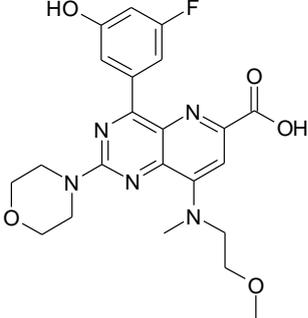
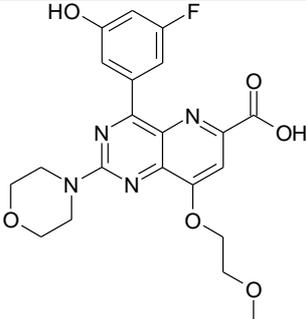
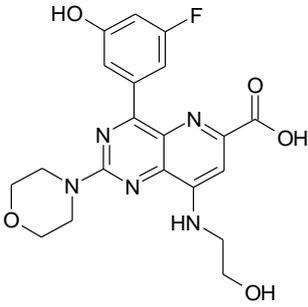
m y p son como se define en la reivindicación 1,

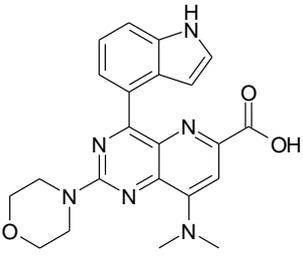
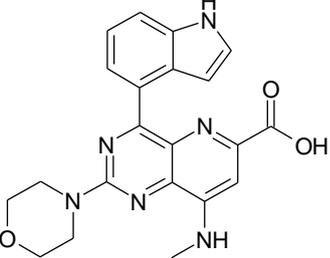
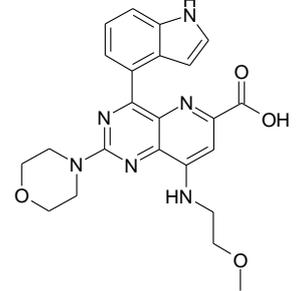
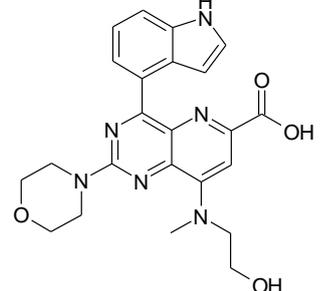
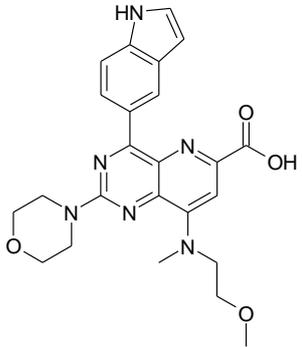
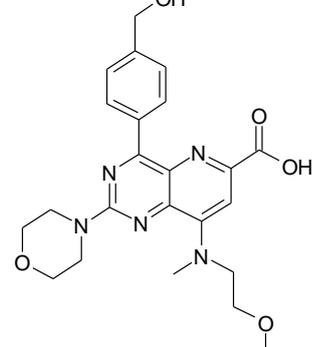
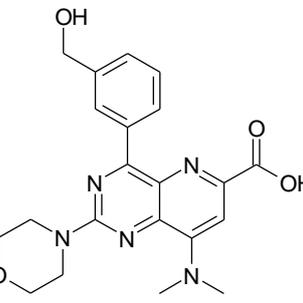
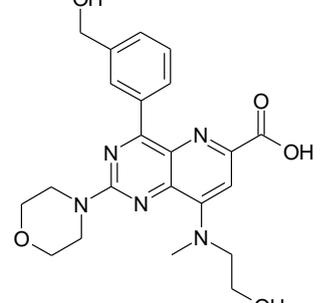
20 A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, OR<sup>6</sup>, -CN, -COOalquilo o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup> o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con anillos de 3-7 átomos de carbono;

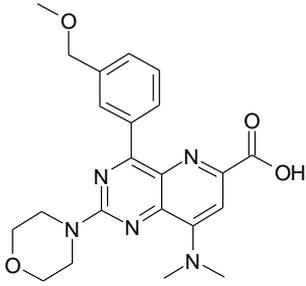
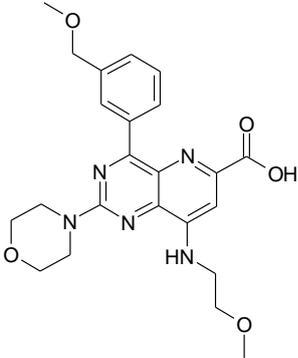
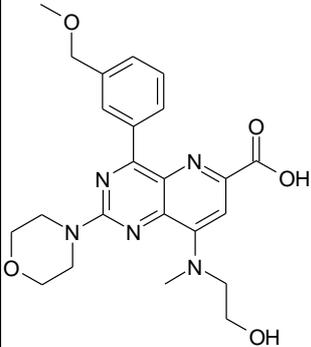
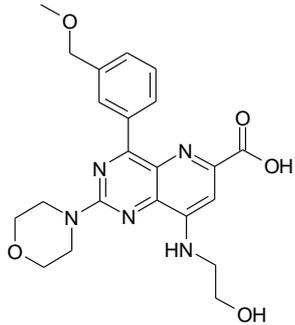
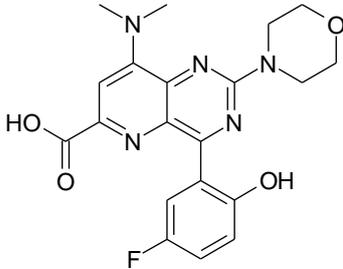
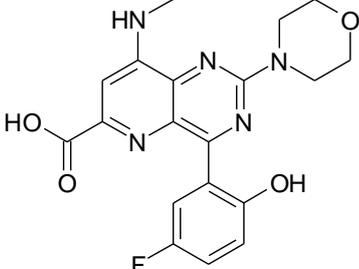
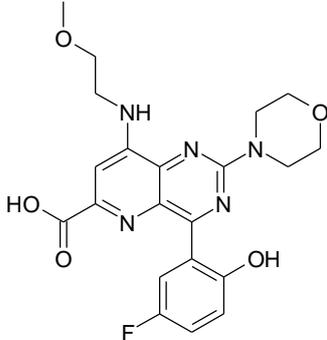
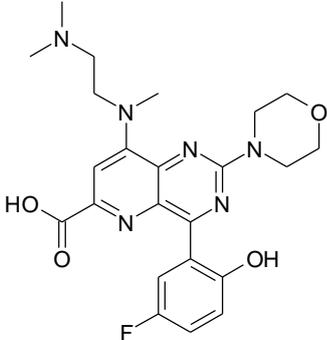
25 y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

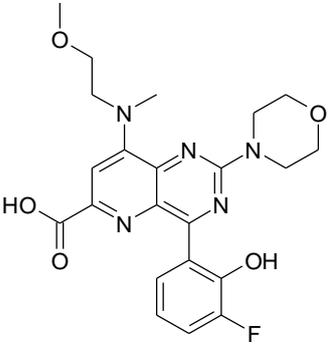
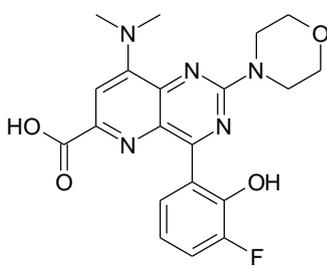
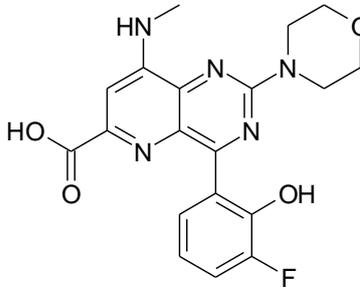
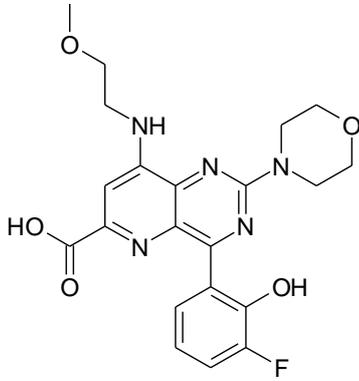
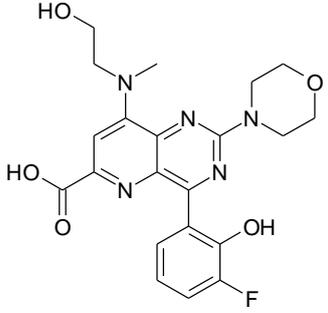
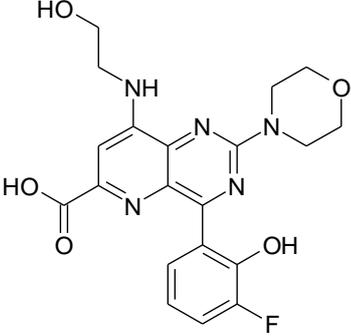
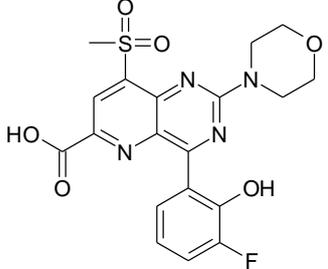
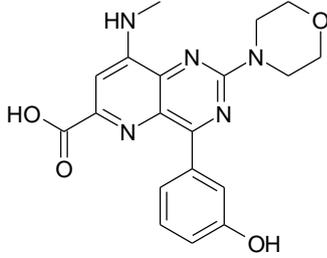
4. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado a partir de las fórmulas 1 a 67 siguientes.

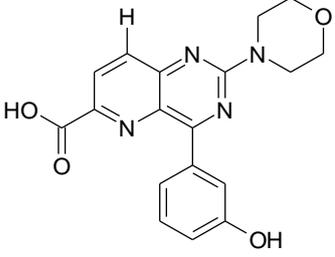
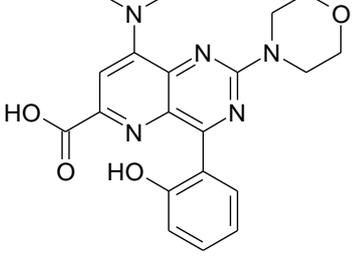
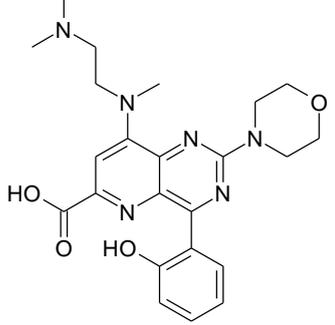
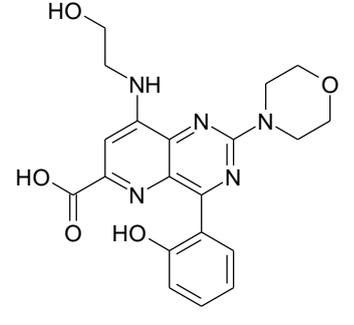
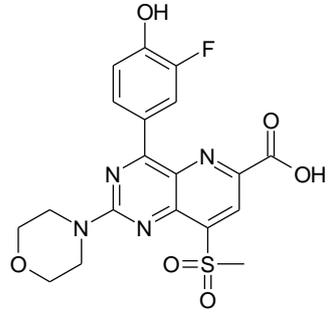
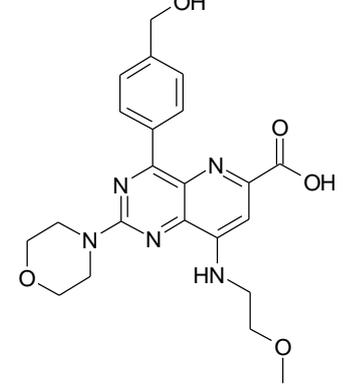
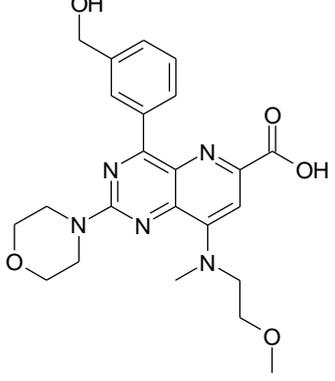
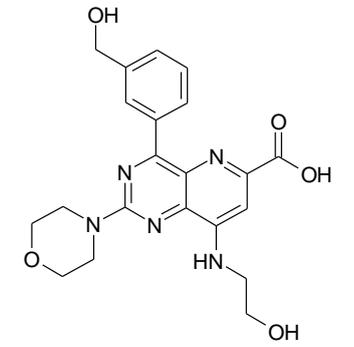
Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

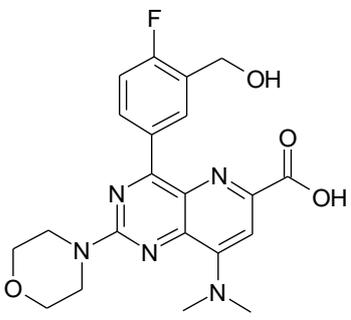
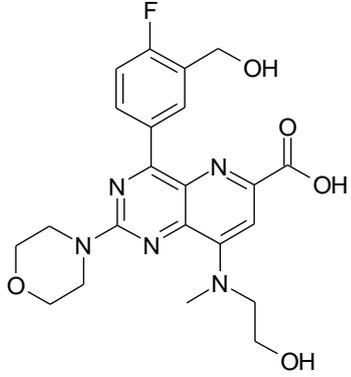
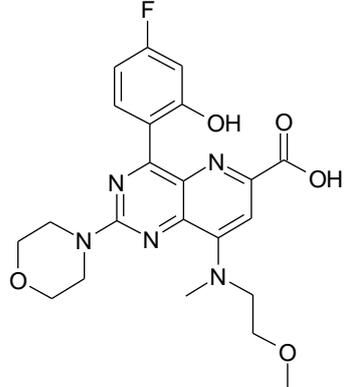
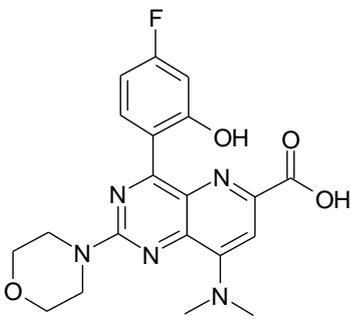
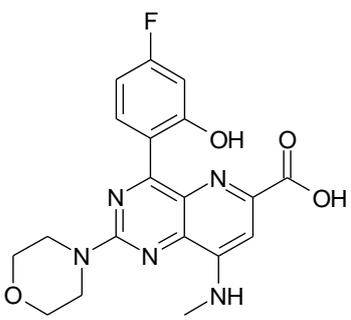
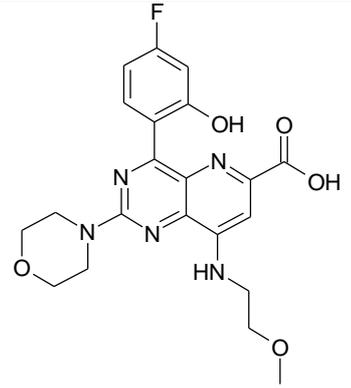
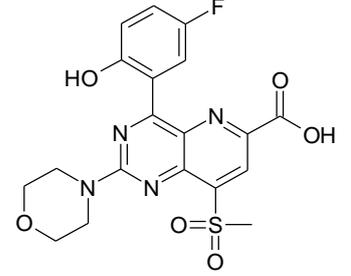
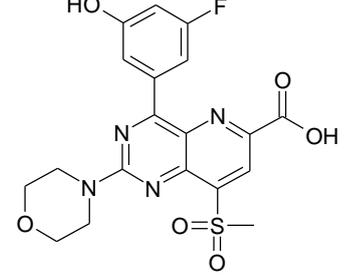
Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

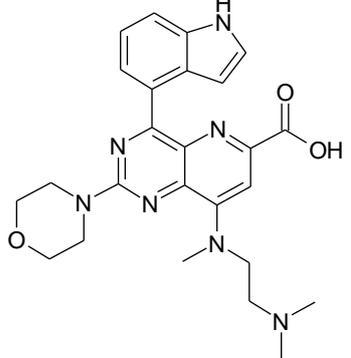
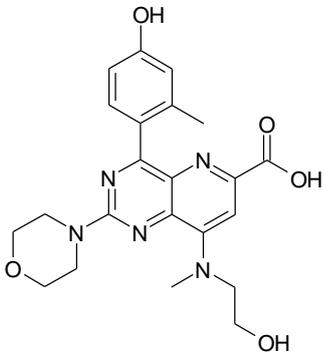
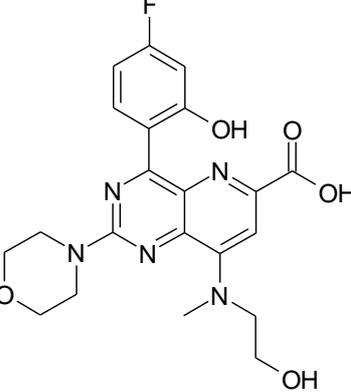
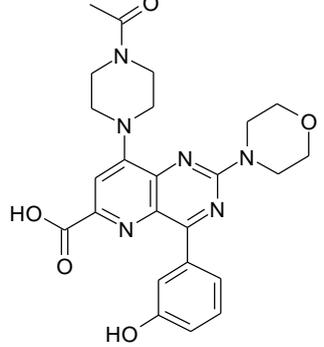
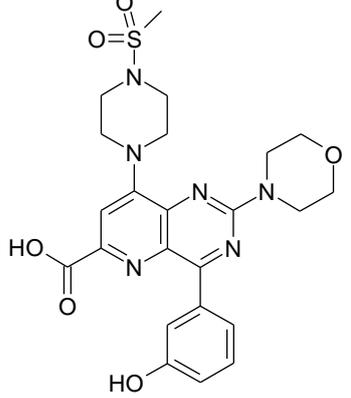
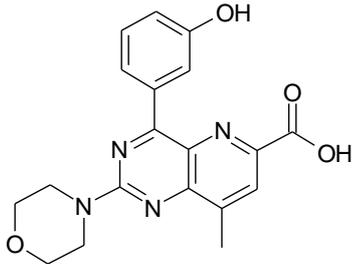
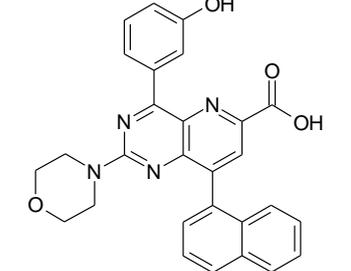
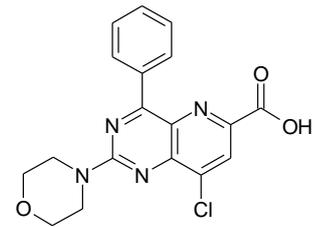
Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

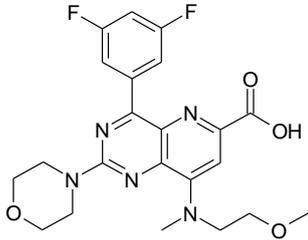
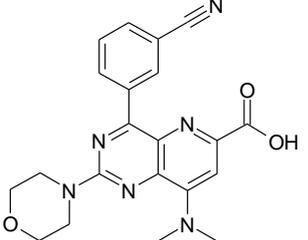
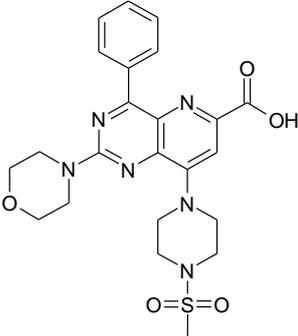
Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

Ej. N.º	Estructura	Ej. N.º	Estructura
65		66	
67			

5. Un compuesto de fórmula (I), (I') o (I'') según las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamento.

6. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para su uso en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades asociadas con trastornos de las fosfoinosítido 3-quinasas.

7. Un compuesto para su uso según la reivindicación 6 en el que la enfermedad es esclerosis múltiple, cánceres, trastorno autoinmune y trastornos relacionados.

8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 6 en el que la enfermedad se selecciona a partir del grupo compuesto por esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, rechazo de trasplante de médula ósea u órganos o enfermedad de injerto contra huésped, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, uveítis, uveítis posterior, fiebre reumática, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, areata, queratoconjuntivitis, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, cáncer de pulmón, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histamina o leucotrieno C4, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Parkinson.

9. Un kit por envases independientes de:

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones según la reivindicación 1 y

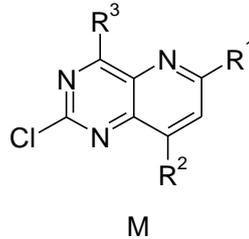
(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

10. Una composición farmacéutica que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula (I), (I') o (I'') según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

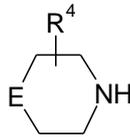
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10 en la que los compuestos de fórmula (I), (I') o (I'') se combinan con al menos un medicamento adicional utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11 en la que los compuestos de fórmula (I), (I') o (I'') se combinan con al menos un agente inmunomodulador adicional.

5 13. Un proceso para la producción de compuestos de fórmula (I), (I') o (I'') según las reivindicaciones 1 a 4, donde  $R^1$  es  $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo o H,  $R^2$  es Hal o H, y  $R^3$  es como se define en la reivindicación 1, comprendiendo la reacción del compuesto intermedio M,

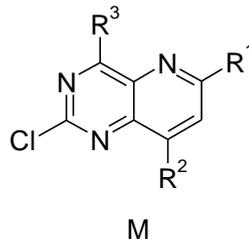


donde  $R^1$  es  $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo o H,  $R^2$  es Hal o H y  $R^3$  es como se define en la reivindicación 1, con la amina (VII)



10 donde E y  $R^4$  son como se define en la reivindicación 1.

14. Un proceso para la producción de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde  $R^1$  es  $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo o H,  $R^2$  es Hal o H, y  $R^3$  es como se define en la reivindicación 1, comprendiendo la reacción de morfolina con el compuesto intermedio M,



15 donde  $R^1$  es  $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo o H,  $R^2$  es Hal o H y  $R^3$  es como se define en la reivindicación 1.