

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 592 219**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/EP2012/069676**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050508**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12769098 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2763985**

(54) Título: **Derivados de {(4-(4-morfolino-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)aril}urea o carbamato como inhibidores de mTOR**

(30) Prioridad:

**07.10.2011 EP 11184358
22.05.2012 US 201261649995 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**LYNCH, ROSEMARY;
CANSFIELD, ANDREW DAVID;
HARDY, DANIEL PAUL;
FEUTRILL, JOHN THOMAS;
ADREGO, RITA;
ELLARD, KATIE y
LADDUWAHETTY, TAMMY**

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 592 219 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de {(4-(4-morfolino-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)aryl}urea o carbamato como inhibidores de mTOR

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

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

La actividad proteína quinasa inapropiadamente alta está implicada en muchas enfermedades incluyendo cáncer, enfermedades metabólicas y trastornos autoinmunes/inflamatorios. Esto puede estar causado bien directamente o indirectamente por el fallo en los mecanismos de control debido a mutación, sobreexpresión o activación inapropiada de la enzima. En todos estos casos, se espera que la inhibición selectiva de la quinasa tenga un efecto beneficioso.

mTOR ("diana de mamíferos de rapamicina", también conocido como FRAP o RAFT1) se ha convertido en un foco reciente de los esfuerzos en el descubrimiento de fármacos (Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). Se descubrió que la proteína mTOR es la diana farmacéutica para el efecto inmunosupresor de la rapamicina, un fármaco que se usa para prevenir el rechazo de trasplantes. La rapamicina funciona a través de un mecanismo de ganancia de función uniéndose a la proteína intracelular "proteína de unión a FK-506 de 12 kDa" (FKBP12) para generar un complejo fármaco-receptor que entonces se une a e inhibe mTOR. Así, la rapamicina induce la formación del complejo ternario que consiste en rapamicina y las dos proteínas FKBP12 y mTOR.

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

mTOR puede formar al menos dos complejos proteicos diferentes, mTORC1 y mTORC2. En el complejo proteico mTORC1, mTOR interacciona con las proteínas Raptor y mLST8/G β L y regula el crecimiento celular mediante la fosforilación de efectores tales como p70S6K y 4E-BP1 para estimular la traducción de ARNm y la síntesis de proteínas. El complejo mTORC1 es responsable de la detección de señales de nutrientes (por ejemplo, la disponibilidad de aminoácidos) conjuntamente con la señalización de insulina. La actividad de mTOR en mTORC1 puede inhibirse por rapamicina.

El segundo complejo proteico, mTORC2, consiste en las proteínas mTOR, Rictor, mLST8/G β L y Sin1 y está implicado en la organización de actina. El mTORC2 se describió originalmente como insensible a rapamicina. Una publicación reciente demostró que la rapamicina afecta la función de mTORC2 después de tratamiento prolongado a través de un mecanismo indirecto interfiriendo con el ensamblaje del complejo proteico mTORC2 (Sarbassov et al., 2006, Molecular Cell 22, 159-168).

La función biológica de mTOR es la de un regulador central de varias señales extracelulares e intracelulares, incluyendo factores de crecimiento, nutrientes, energía y estrés. La activación de mTOR inducida por factores de crecimiento y hormonas (por ejemplo, insulina) está mediada por PI3 quinasas, Akt, y el complejo proteico de esclerosis tuberosa (TSC). Por ejemplo, mTOR actúa como un regulador central de la proliferación celular, angiogénesis, y metabolismo celular (Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). Además de sus efectos inmunosupresores, la rapamicina (Sirolimus) es un inhibidor potente de la proliferación de las células del músculo liso vascular y se aprobó por la FDA como un fármaco anti-restenosis usado en estents coronarios. Además, se observó que la rapamicina presenta una actividad anti-tumoral en varios modelos in vitro y animales (Faivre et al., 2006. Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671-688).

Debido al potencial terapéutico de la rapamicina, varias compañías farmacéuticas empezaron a desarrollar análogos de rapamicina para mejorar las propiedades farmacocinéticas de la molécula (Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). Por ejemplo, CCI-779 (temsirolimus) representa un derivado éster más soluble en agua de rapamicina para formulación intravenosa y oral. CCI-779 tiene actividad antitumoral bien solo o en combinación con agentes citotóxicos en líneas celulares. RAD-001 (everolimus) es un derivado hidroxietil éter de rapamicina que está desarrollado para administración oral. AP23573 (deferolimus) está desarrollado bien para administración oral o intravenosa.

En general, los derivados de rapamicina actúan a través del mismo mecanismo molecular, la inducción del complejo ternario rapamicina-FKBP12-mTOR. Es concebible que la función de mTOR podría inhibirse igualmente o incluso más efectivamente por inhibidores de la función quinasa. Por ejemplo, esto podría conseguirse identificando compuestos que interactúan con el bolsillo de unión a ATP del dominio quinasa de mTOR. Por ejemplo, Torin1 es un inhibidor competitivo con ATP potente y selectivo de mTOR que se une directamente a ambos complejos de mTOR y altera el crecimiento y proliferación celular más eficientemente que la rapamicina (Thoreen et al., 2009. J Biol. Chem. 284(12):8023-32; Feldman et al., 2009. PLOS Biology 7(2):e38).

Las enfermedades y trastornos asociados con mTOR se describen adicionalmente, por ejemplo, en WO-A 2008/116129, WO-A 2008/115974, WO-A 2008/023159, WO-A 2009/007748, WO-A 2009/007749, WO-A 2009/007750, WO-A 2009/007751, WO-A 2011/011716.

Se han reportado en la bibliografía varios inhibidores de mTOR que pueden ser útiles en el campo médico, por ejemplo como agentes anticáncer (Faivre et al., 2006. Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671-688). En WO-A 2008/116129 se describen análogos imidazolopirimidina como inhibidores mixtos de mTOR y PI3K quinasa. Los análogos pirazolopirimidina se describen como inhibidores mixtos de mTOR y PI3K quinasa en WO-A 2008/115974. Derivados de pirimidina adicionales como compuestos activos sobre mTOR quinasa y/o enzima PI3K se describen en WO-A 2008/023159, WO-A 2009/007748, WO-A 2009/007749, WO-A 2009/007750, WO-A 2009/007751, WO-A 2010/103094, WO-A 2010/120994 y WO-A 2010/120998.

Los compuestos triazina como inhibidores de PI3K quinasa y MTOR se describen en WO 2009/143313 A1, WO 2009/143317 A1 y WO 2010/096619 A1.

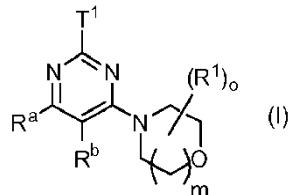
Además, los inhibidores de mTOR se describen en solicitudes de patente internacional con números de solicitud PCT/EP2012/055953 y PCT/EP2012/068590 así como en WO2011/107585 A1.

Las sulfonas cíclicas restringidas conformacionalmente no sustituidas se han descrito como inhibidores potentes y selectivos de la mTOR quinasa en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22 (15), 5114-5117.

Se espera que un inhibidor selectivo de mTOR que inhibe mTOR con mayor potencia que otras quinasas pueda tener propiedades terapéuticas ventajosas porque la inhibición de otras quinasas puede causar efectos secundarios no deseados (Richard et al., 2011. Current Opinion Drug Discovery and Development 13(4):428-440). Especialmente, puede ser importante la selectividad frente a miembros de la familia de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) (por ejemplo, PI3K α , PI3K β , PI3K γ , y PI3K δ) y quinasas relacionadas con PI3K (por ejemplo, DMA-PK, ATM y ATR).

Aunque los inhibidores de mTOR son conocidos en la técnica existe una necesidad de proporcionar inhibidores adicionales de mTOR que tengan propiedades farmacéuticamente relevantes al menos parcialmente más efectivas, como actividad, selectividad, y propiedades de ADME.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en la que

m es 1; ó 2;

o es 1; 2; 3; ó 4;

Cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)OR²; OR^{2a}; oxo (=O); C(O)R²; C(O)N(R²R^{2a}); S(O)₂N(R²R^{2a}); S(O)N(R²R^{2a}); S(O)₂R²; S(O)R²; N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b}); SR²; N(R²R^{2a}); NO₂; OC(O)R²; N(R²)C(O)R^{2a}; N(R²)S(O)₂R^{2a}; N(R²)S(O)R^{2a}; N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)C(O)OR^{2a};

$\text{OC(O)N(R}^2\text{R}^{2a}\text{)}$; y alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más R^3 , que son el mismo o diferente;

Opcionalmente, dos R^1 se unen para formar conjuntamente con el anillo al que están unidos un heterobiciclo de 8 a 11 miembros;

5 R^2 , R^{2a} , R^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

R^3 es halógeno; CN; C(O)OR^4 ; OR^4 ; C(O)R^4 ; $\text{C(O)N(R}^4\text{R}^{4a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{N(R}^4\text{R}^{4a}\text{)}$; $\text{S(O)N(R}^4\text{R}^{4a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{R}^4$; S(O)R^4 ; $\text{N(R}^4\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{4a}\text{R}^{4b}\text{)}$; $\text{N(R}^4\text{)S(O)N(R}^{4a}\text{R}^{4b}\text{)}$; SR^4 ; $\text{N(R}^4\text{R}^{4a}\text{)}$; NO_2 ; OC(O)R^4 ; $\text{N(R}^4\text{)C(O)R}^{4a}$; $\text{N(R}^4\text{)S(O)}_2\text{R}^{4a}$; $\text{N(R}^4\text{)S(O)R}^{4a}$; $\text{N(R}^4\text{)C(O)N(R}^{4a}\text{R}^{4b}\text{)}$; $\text{N(R}^4\text{)C(O)R}^{4a}$; o $\text{OC(O)N(R}^4\text{R}^{4a}\text{)}$;

10 R^4 , R^{4a} , R^{4b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

T^1 es fenilo; o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, en el que T^1 está sustituido con $\text{N(R}^{5a}\text{)C(O)N(R}^{5b}\text{R}^5\text{)}$ o $\text{N(R}^{5a}\text{)C(O)OR}^5$ y sustituido opcionalmente además con uno o más R^6 , que son el mismo o diferente;

15 R^6 es halógeno; CN; C(O)OR^7 ; OR^7 ; C(O)R^7 ; $\text{C(O)N(R}^7\text{R}^{7a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{N(R}^7\text{R}^{7a}\text{)}$; $\text{S(O)N(R}^7\text{R}^{7a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{R}^7$; S(O)R^7 ; $\text{N(R}^7\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{7a}\text{R}^{7b}\text{)}$; $\text{N(R}^7\text{)S(O)N(R}^{7a}\text{R}^{7b}\text{)}$; SR^7 ; $\text{N(R}^7\text{R}^{7a}\text{)}$; NO_2 ; OC(O)R^7 ; $\text{N(R}^7\text{)C(O)R}^{7a}$; $\text{N(R}^7\text{)S(O)}_2\text{R}^{7a}$; $\text{N(R}^7\text{)S(O)R}^{7a}$; $\text{N(R}^7\text{)C(O)N(R}^{7a}\text{R}^{7b}\text{)}$; $\text{N(R}^7\text{)C(O)OR}^{7a}$; $\text{OC(O)N(R}^7\text{R}^{7a}\text{)}$; o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

R^{5a} , R^{5b} , R^7 , R^{7a} , R^{7b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

20 R^5 es H; T^2 ; y alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más R^8 , que son el mismo o diferente;

R^8 es halógeno; CN; C(O)OR^9 ; OR^9 ; C(O)R^9 ; $\text{C(O)N(R}^9\text{R}^{9a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{N(R}^9\text{R}^{9a}\text{)}$; $\text{S(O)N(R}^9\text{R}^{9a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{R}^9$; S(O)R^9 ; $\text{N(R}^9\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{9a}\text{R}^{9b}\text{)}$; $\text{N(R}^9\text{)S(O)N(R}^{9a}\text{R}^{9b}\text{)}$; SR^9 ; $\text{N(R}^9\text{R}^{9a}\text{)}$; NO_2 ; OC(O)R^9 ; $\text{N(R}^9\text{)C(O)R}^{9a}$; $\text{N(R}^9\text{)S(O)}_2\text{R}^{9a}$; $\text{N(R}^9\text{)S(O)R}^{9a}$; $\text{N(R}^9\text{)C(O)N(R}^{9a}\text{R}^{9b}\text{)}$; $\text{N(R}^9\text{)C(O)OR}^{9a}$; $\text{OC(O)N(R}^9\text{R}^{9a}\text{)}$; o T^2 ;

25 R^9 , R^{9a} , R^{9b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

Opcionalmente, R^5 , R^{5b} se unen para formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos un al menos el átomo de nitrógeno como heteroátomo de anillo que contiene anillo heterociclico de 4 a 7 miembros; o anillo heterobiciclico de 8 a 11 miembros, en el que el anillo heterociclico de 4 a 7 miembros; y el anillo heterobiciclico de 8 a 11 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más R^{10} , que son el mismo o diferente;

30 T^2 es cicloalquilo C_{3-7} ; heterociclico de 4 a 7 miembros; heteroarilo de 4 a 7 miembros; heterobiciclico de 8 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo, en el que T^2 está sustituido opcionalmente con uno o más R^{10} , que son el mismo o diferente;

35 R^{10} es halógeno; CN; C(O)OR^{11} ; OR^{11} ; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R^{11} ; $\text{C(O)N(R}^{11}\text{R}^{11a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{R}^{11a}\text{)}$; $\text{S(O)N(R}^{11}\text{R}^{11a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$; S(O)R^{11} ; $\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{11a}\text{R}^{11b}\text{)}$; $\text{N(R}^{11}\text{)S(O)N(R}^{11a}\text{R}^{11b}\text{)}$; SR^{11} ; $\text{N(R}^{11}\text{R}^{11a}\text{)}$; NO_2 ; OC(O)R^{11} ; $\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^{11a}$; $\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{R}^{11a}$; $\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{11a}$; $\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{11a}\text{R}^{11b}\text{)}$; $\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^{11a}$; $\text{OC(O)N(R}^{11}\text{R}^{11a}\text{)}$; o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más R^{12} , que son el mismo o diferente;

40 R^{11} , R^{11a} , R^{11b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

45 R^{12} es halógeno; CN; C(O)OR^{13} ; OR^{13} ; C(O)R^{13} ; $\text{C(O)N(R}^{13}\text{R}^{13a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{13}\text{R}^{13a}\text{)}$; $\text{S(O)N(R}^{13}\text{R}^{13a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$; S(O)R^{13} ; $\text{N(R}^{13}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{13a}\text{R}^{13b}\text{)}$; $\text{N(R}^{13}\text{)S(O)N(R}^{13a}\text{R}^{13b}\text{)}$; SR^{13} ; $\text{N(R}^{13}\text{R}^{13a}\text{)}$; NO_2 ; OC(O)R^{13} ; $\text{N(R}^{13}\text{)C(O)R}^{13a}$; $\text{N(R}^{13}\text{)S(O)}_2\text{R}^{13a}$; $\text{N(R}^{13}\text{)S(O)R}^{13a}$; $\text{N(R}^{13}\text{)C(O)N(R}^{13a}\text{R}^{13b}\text{)}$; $\text{N(R}^{13}\text{)C(O)OR}^{13a}$; o $\text{OC(O)N(R}^{13}\text{R}^{13a}\text{)}$;

45 R^{13} , R^{13a} , R^{13b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

R^a , R^b se unen para formar $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14a})_p\text{-S(O)}_r(\text{CR}^{14b}\text{R}^{14c})_q-$;

r es 0; 1; ó 2;

p , q son 0; 1; 2; ó 3, con la condición de que $p + q$ es 2; 3; ó 4;

50 R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)OR^{15} ; OR^{15} ; C(O)R^{15} ; $\text{C(O)N(R}^{15}\text{R}^{15a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{15}\text{R}^{15a}\text{)}$; $\text{S(O)N(R}^{15}\text{R}^{15a}\text{)}$; $\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$; S(O)R^{15} ; $\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{15a}\text{R}^{15b}\text{)}$;

$N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$; SR^{15} , $N(R^{15}R^{15a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)R^{15a}$; $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$; o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más R^{16} , que son el mismo o diferente;

Opcionalmente, una de las parejas R^{14} , R^{14a} y R^{14b} , R^{14c} o ambas parejas forman un grupo oxo (=O);

5 Opcionalmente, una de las parejas seleccionadas del grupo que consiste en R^{14} , R^{14a} ; R^{14} , R^{14b} ; dos R^{14} adyacentes, en el caso $p > 1$; y dos R^{14b} adyacentes, en el caso $q > 1$, se unen para formar conjuntamente con el anillo al que están unidas un heterociclo de 6 a 11 miembros;

$R^{15} R^{15a}$, R^{15b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

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

R^{17} , R^{17a} , R^{17b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente.

15 En el caso de que una variable o sustituyente pueda seleccionarse de un grupo de diferentes variantes y dicha variable o sustituyente aparezca más de una vez, las variantes respectivas pueden ser la misma o diferente.

En el significado de la presente invención, los términos se usan como sigue:

El término "sustituido opcionalmente" significa no sustituido o sustituido. Generalmente -pero no limitado a-, "uno o más sustituyentes" significa uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos y más preferiblemente un sustituyente. 20 Generalmente, estos sustituyentes, pueden ser el mismo o diferente.

"Alquilo" significa una cadena carbonada de cadena lineal o ramificada. Cada hidrógeno de un carbón alquilo puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en la presente memoria.

25 "Alquilo C_{1-4} " significa una cadena alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo, si está presente al final de una molécula: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, o por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_2)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono alquilo C_{1-4} puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en la presente memoria.

30 "Alquilo C_{1-6} " significa una cadena alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo, si está presente al final de una molécula: alquilo C_{1-4} , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo; terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono alquilo C_{1-6} puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en la presente memoria.

35 "Cicloalquilo C_{3-7} " o "anillo cicloalquilo C_{3-7} " significa una cadena de alquilo cíclico que tiene 3 - 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo. Cada hidrógeno de un carbono cicloalquilo puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en la presente memoria.

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

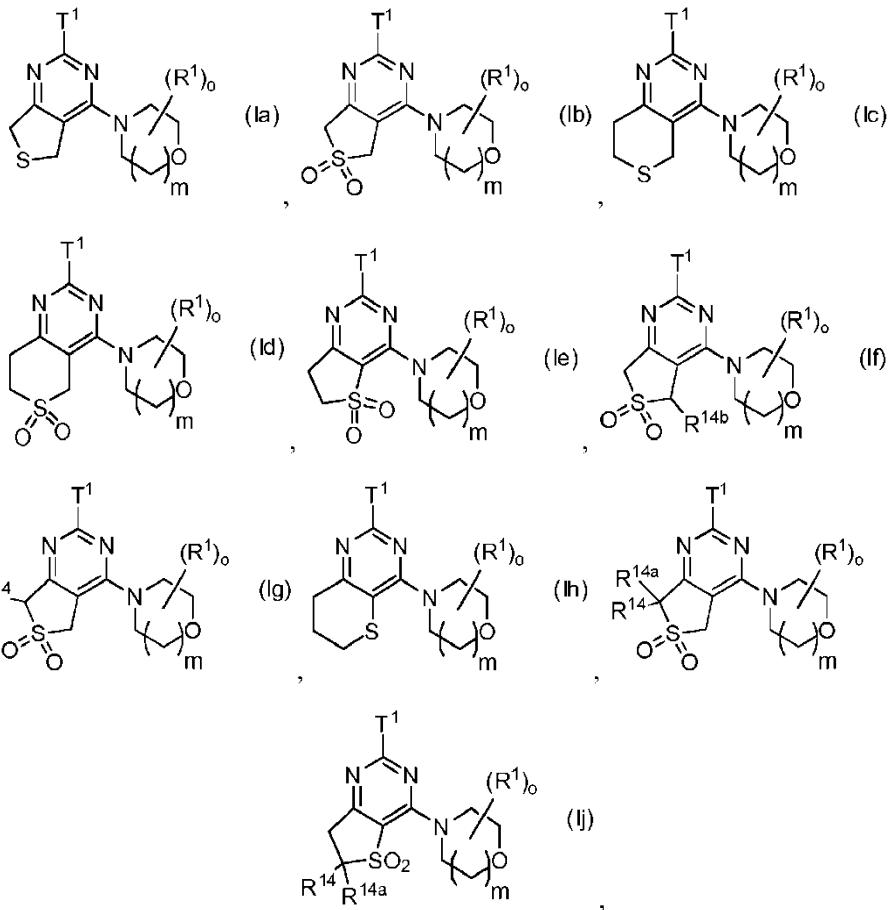
40 "Heterociclico de 4 a 7 miembros" o "heterociclo de 4 a 7 miembros" significa un anillo con 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo que puede contener hasta el máximo número de enlaces dobles (anillo aromático o no aromático que está completamente, parcialmente saturado o insaturado) en el que al menos un átomo del anillo hasta 4 átomos del anillo se reemplazan por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluyendo $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), 45 oxígeno y nitrógeno (incluyendo $=N(O)-$) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de heterociclos de 4 a 7 miembros son azetidina, oxetano, tietano, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiopheno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, diazepán, azepina u homopiperazina. El término "heterociclico de 5 a 6 miembros" o "heterociclo de 5 a 6 miembros" se define de acuerdo con esto.

50 "Heterobiciclico de 6 a 11 miembros" o "heterobiciclo de 6 a 11 miembros" significa un sistema heterocíclico de dos anillos con 6 a 11 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo está compartido por ambos anillos y que puede contener hasta el número máximo de enlaces dobles (anillo aromático o no aromático que está completamente, parcialmente saturado o insaturado) en el que al menos un átomo del anillo hasta 6 átomos del anillo (preferiblemente hasta 5, más preferiblemente hasta 4, más preferiblemente hasta 3 átomos del anillo) se

reemplazan por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos para un heterobiciclo de 6 a 11 miembros son indol, indolina, benzofurano, benzotifeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, bencimidazol, bencimidazolina, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, isoquinolina, decahidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroisoquinolina, benzazepina, purina o pteridina. El término heterobiciclo de 6 a 11 miembros también incluye estructuras espiro de dos anillos como 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano o heterociclos con puente como 8-aza-biciclo[3.2.1]octano. El término "heterobiciclico de 8 a 11 miembros" o "heterobiciclo de 8 a 11 miembros" se define de acuerdo con esto.

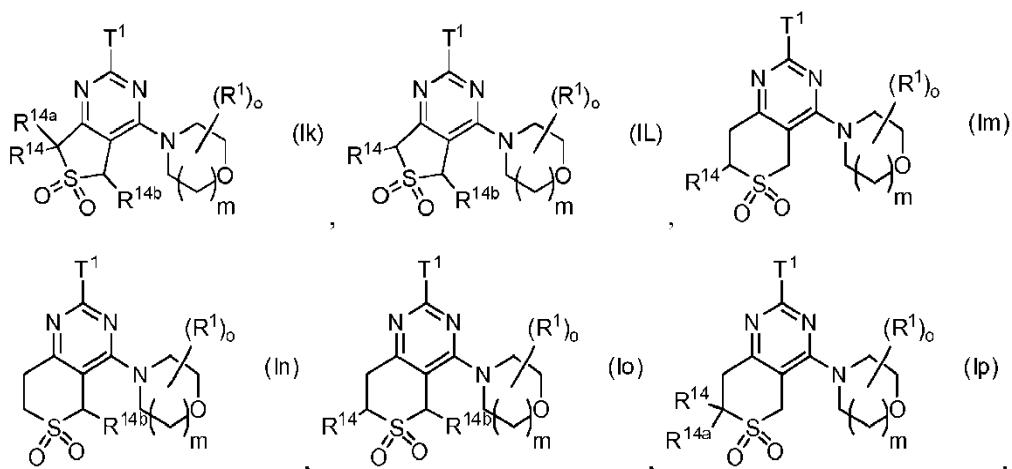
- 5 "Heterociclico aromático de 5 a 6 miembros" o "heterociclo aromático de 5 a 6 miembros" significa un heterociclo derivado de ciclopentadienilo o benceno, en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-). Los ejemplos para dichos heterociclos son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piranio, piridina, piridazina, pirimidina, triazol, tetrazol.
- 10 15 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que uno o más de los residuos contenidos en ellos tienen los significados proporcionados más adelante, con todas las combinaciones de las definiciones de sustituyente preferidas siendo el objeto de la presente invención. Respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula (I) la presente invención también incluye todas las formas tautoméricas y estereoisoméricas y mezclas de éstas en todas las proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 25 En realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes mencionados más adelante tienen independientemente el significado siguiente. Por lo tanto, uno o más de estos sustituyentes puede tener los significados preferidos o más preferidos proporcionados más adelante.

Preferiblemente, en la fórmula (I) R^a y R^b se seleccionan para proporcionar una de las fórmulas (Ia) a (Ij):



en la que T¹, R¹, o, m, R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} tienen el significado como se ha indicado anteriormente. Las más preferidas son (Ib), (If) y (Ii), especialmente (Ii).

- 30 Preferiblemente, en la fórmula (I) R^a y R^b se seleccionan para proporcionar una de las fórmulas (Ik) a (Ip):



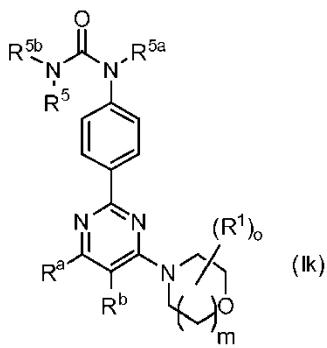
en la que T¹, R¹, o, m, R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} tienen el significado como se ha indicado anteriormente. La más preferida es (Ik).

- 5 Preferiblemente, T¹ es fenilo, en el que T¹ está sustituido con N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R⁵) o N(R^{5a})C(O)OR⁵ y sustituido opcionalmente adicionalmente con uno o más R⁶, que son el mismo o diferente.

Preferiblemente, T¹ está sustituido con N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R⁵) y sustituido opcionalmente adicionalmente con uno o más R⁶, que son el mismo o diferente.

Preferiblemente, T¹ no está sustituido adicionalmente con uno o más R⁶.

- 10 Preferiblemente, en la fórmula (I) T¹ se define para proporcionar la fórmula (Ik)



en la que o, m, R¹, R^a, R^b, R⁵, R^{5a}, R^{5b} tienen el significado como se ha indicado anteriormente.

Preferiblemente, R^{5a}, R^{5b} son H.

- 15 Preferiblemente, R⁵ es T², en el que T² no está sustituido o está sustituido con uno o más R¹⁰, que son el mismo o diferente y en el que T² es fenilo; piridilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; oxetanilo; o tetrahidrofurano. Más preferiblemente, T² es ciclopropilo. Más preferiblemente, T² no está sustituido.

Preferiblemente, R⁵ es alquilo C₁₋₆ no sustituido.

Preferiblemente, R⁵ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más R⁸, que son el mismo o diferente y se seleccionan del grupo que consiste en F; OR⁹; y N(R⁹R^{9a}).

- 20 Preferiblemente r es 0; ó 2. Preferiblemente, r es 1; ó 2. Incluso más preferiblemente, r es 2.

Preferiblemente, p, q son 1; 2; ó 3. Así, preferiblemente ni p ni q son 0.

Preferiblemente, p + q es 2; ó 3.

Más preferiblemente, p y q son ambos 1.

Incluso más preferiblemente, p y q son ambos 1 y r es 2.

Preferiblemente, como máximo dos de R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} son distintos de H. De acuerdo con esto, en una realización, ninguno de R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} es distinto de H; en otra realización, uno de R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} es distinto de H; y, en una tercera realización, dos de R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} son distintos de H. Preferiblemente, al menos uno de R^{14} , R^{14a} , R^{14b} y R^{14c} es distinto de H.

- 5 Preferiblemente, tres de R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} son distintos de H.

Preferiblemente, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; F; etilo; y metilo. Más preferiblemente, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; y metilo. En una realización, R^{14} es metilo, R^{14a} es hidrógeno, R^{14b} es hidrógeno y R^{14c} es hidrógeno. En otra realización, R^{14} es metilo, R^{14a} es metilo, R^{14b} es hidrógeno y R^{14c} es hidrógeno. En otra realización, R^{14} es metilo, R^{14a} es metilo, R^{14b} es metilo y R^{14c} es hidrógeno. En otra realización, R^{14} es metilo, R^{14a} es F, R^{14b} es hidrógeno y R^{14c} es hidrógeno. En otra realización, R^{14} es metilo, R^{14a} es F, R^{14b} es metilo y R^{14c} es hidrógeno. En otra realización, R^{14} es metilo, R^{14a} es metilo, R^{14b} es F y R^{14c} es hidrógeno. En otra realización, R^{14} es F, R^{14a} es F, R^{14b} es hidrógeno y R^{14c} es hidrógeno.

Preferiblemente, m es 1.

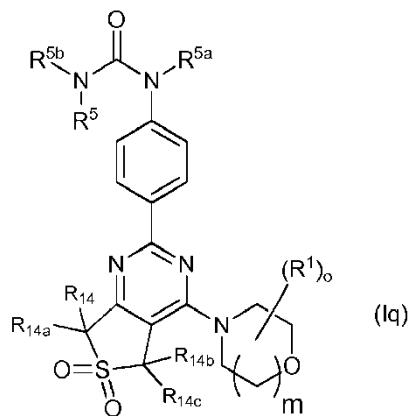
- 15 Preferiblemente, o es 1 ó 2.

Preferiblemente, cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; oxo (=O) o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más R^3 , que son el mismo o diferente.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C₁₋₆ no sustituido (más preferiblemente, metilo o etilo, incluso más preferido metilo); o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R^3 .

- 20 Preferiblemente, dos R^1 están unidos para formar conjuntamente con el anillo al que están unidos un anillo 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo o un 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo.

Una subclase de compuestos según la presente invención está representada por los compuestos de fórmula (Iq):



en la que R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^1 , o, m se definen como en la presente memoria.

- 25 En una realización, R^{5b} y R^{5a} son H y R^5 es alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₇, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más R^8 , que son el mismo o diferente y cicloalquilo C₃₋₇ está sustituido opcionalmente con uno o más R^{10} , que puede ser el mismo o diferente.

En otra realización, R^{5b} y R^{5a} son H y R^5 es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o isopropilo) que están sustituidos opcionalmente con uno o más de halógeno (por ejemplo, flúor) o R^8 (por ejemplo, OR⁹), que son el mismo o diferente, o R^5 es cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo), que está sustituido opcionalmente con uno o más halógeno (por ejemplo, flúor) o R^{10} (por ejemplo, OR¹¹), que son el mismo o diferente.

En otra realización, R^{5b} y R^{5a} son H y R^5 es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o isopropilo) que está sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno (por ejemplo, flúor) o R^8 (por ejemplo, OR⁹), que es el mismo o diferente, o R^5 es cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo), que está sustituido opcionalmente con uno o más halógeno (por ejemplo, flúor) o R^{10} (por ejemplo, OR¹¹), que son el mismo o diferente y en el que R^8 y R^{10} son H.

En otra realización, R^{5b} y R^{5a} son H y R^5 es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o propilo) y está sustituido con uno o más de flúor o hidroxi.

Los ejemplos específicos de R^5 incluyen ciclopropilo, metilo, etilo, fluoroetilo, hidroxietilo, difluoroetilo, isopropilo, fluoropropilo, piridinilo y oxetanilo.

- En una realización, R¹ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, o etilo) y o es 1.
- En otra realización, (R¹)_o está unido a la posición 3.
- En una realización, R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} se seleccionan de alquilo C₁₋₆ o H. En una realización, R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} se seleccionan de alquilo C₁₋₆; F o H.
- 5 En una realización, tres de R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} son distintos de H.
- En otra realización, tres de R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} se seleccionan de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En otra realización, tres de R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} se seleccionan de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o propilo) o F.
- 10 En otra realización, tres de R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} se seleccionan de metilo. En otra realización, tres de R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} se seleccionan de metilo o F.
- En una realización adicional, R¹⁴, R^{14a}, R^{14b} son metilo y R^{14c} es H.
- Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos de los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos también son un objeto de la presente invención.
- Los compuestos preferidos adicionales de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en
- 15 1-ciclopropil-3-(4-(4-morfolino-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 20 (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(2-fluoroethyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
- 25 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroethyl)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 30 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(2,2-difluoroethyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2-difluoroethyl)urea;
- (S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 35 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(3-fluoropropil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(3-fluoropropil)urea;
- 40 1-ciclopropil-3-(4-(7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,5-dióxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 5 1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-morfolino-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-ethylmorpholino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- 10 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea;
- 15 1-ciclopropil-3-(4-((R)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-((S)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea; y
- 15 15 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6,6-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,5-dióxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea.
- Los compuestos preferidos adicionales de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en
- 1-etyl-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-etyl-3-(4-((R)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-etyl-3-(4-((S)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 20 20 1-etyl-3-(4-(4-((S)-3-ethylmorpholino)-7-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-etyl-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(7-fluoro-7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(5,7-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-propilurea;
- 25 25 1-(ciclopropilmetil)-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-((S)-3-ethylmorpholino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-((R)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(5-etyl-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-etyl-3-(2-fluoro-4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 30 30 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-ethylmorpholino)-7,7-dimetil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-etyl-3-(4-((R)-4-((S)-3-ethylmorpholino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-etyl-3-(4-((S)-4-((S)-3-ethylmorpholino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (R)-1-ciclopropil-3-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (R)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etylurea;
- 35 35 (S)-1-etyl-3-(4-(4-(3-ethylmorpholino)-7,7-dimetil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-metil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

- 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-7,7-dimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-7,7-dimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;
- 5 (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
- 1-ciclopropil-3-(4-((S)-5-metil-4-((R)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7,7-dimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-metilurea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-metilurea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-metilurea;
- 10 1-etil-3-(4-(5-etil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetán-3-il)urea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-etilurea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 15 1-ciclopropil-3-(4-(7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(5,7-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 20 20 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(7,7-dimetil-4-morfolino-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea;
- 1-metil-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(3-fluoro-4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(4-(4-((S)-3-etilmorfolino)-5,7,7-trimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-metilurea;
- 25 1-(4-(4-((S)-3-etilmorfolino)-5,7,7-trimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-morfolino-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea; y
- 1-ciclopropil-3-(4-((R)-5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea.
- Cuando puede aparecer tautomerismo, como, por ejemplo, tautomerismo ceto-enol de los compuestos de fórmula general (I), las formas individuales, como, por ejemplo, la forma ceto y enol, están comprendidas separadamente o conjuntamente como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, como, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmeros y semejantes.
- 30 Especialmente, los compuestos de fórmula (I), en la que el anillo morfolino está sustituido con un R¹ (distinto de H) en la posición 3 y/o diferentes sustituyentes R¹⁴/R^{14a}, R^{14b}/R^{14c} están englobados por la presente invención como enantiómeros, diastereómeros o mezclas de éstos respecto al centro o los centros de carbono quiral respectivo.
- 35 Si se desea, los isómeros pueden separarse por métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica a los enantiómeros usando, por ejemplo, fases estacionarias quirales. De manera similar, los diastereómeros pueden separarse por cromatografía líquida convencional o usando fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplando con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación posterior de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.
- 40 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma cristalina o amorfica. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en el alcance de la

presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero no limitado a, patrones difracción de polvo de rayos X (XRPD), espectros de infrarrojos (IR), espectros de Raman, calorimetría diferencial de barido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNss).

- 5 En el caso en el que los compuestos según la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Así, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden usarse según la invención, por ejemplo, como sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amonia o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes y pueden usarse según la invención en la forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalendisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoíco, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adipico, y otros ácidos conocidos para el experto en la técnica. Si los compuestos de la fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas según la fórmula (I) pueden obtenerse por métodos habituales que son conocidos para el experto en la técnica como, por ejemplo, poniendo en contacto éstas con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula (I) que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

A lo largo de la invención, el término "farmacéuticamente aceptable" significa que el compuesto, vehículo o molécula correspondiente es adecuado para administración a seres humanos. Preferiblemente, este término significa aprobado por una agencia reguladora tal como EMEA (Europa) y/o FDA (EEUU) y/o cualquier otra agencia nacional reguladora para uso en animales, preferiblemente en seres humanos.

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

Si se desea, pueden ensayarse los efectos de los compuestos reivindicados sobre la actividad de mTOR, por ejemplo, usando mTOR con etiqueta de epítopo expresado transitoriamente en una línea celular de mamíferos tal como HEK293 que se inmunoprecipita con un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la etiqueta de epítopo (Knight et al. 2004, Bioorganic and Medicinal Chemistry 12, 4749-4759). Otro ensayo emplea proteína mTOR enriquecida de células o lisados tisulares usando métodos convencionales de purificación de proteínas. En este ensayo, se usa como un sustrato una proteína de fusión con GST de la quinasa P70 S6. La fosforilación de P70 S6 se detecta usando un anticuerpo específico de fósforo primario (dirigido frente a treonina fosforilada 389) y un anticuerpo ligado a enzima secundario en un ensayo ELISA (US-A 2004/0191836).

40 Según la presente invención, la expresión "mTOR" o "mTOR quinasa" significa la proteína mTOR (Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). El gen que codifica mTOR está localizado en el locus de cromosoma del mapa humano 1p36.2 y se expresa ampliamente en tejidos humanos.

Como se muestra en los ejemplos, los compuestos de la invención se ensayaron para su selectividad para mTOR sobre otras quinasas. Como se muestra, los compuestos ensayados se unen a mTOR más selectivamente que a las quinasas PI3Kdelta o DNA-PK (véanse las tablas 9 y 10 más adelante). Consecuentemente, los compuestos de la presente invención se consideran útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con mTOR, por ejemplo, trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, o alérgicos, o enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades cardiovaseculares, enfermedades metabólicas o enfermedades neurodegenerativas.

50 Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable de éste como ingrediente activo conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más composiciones farmacéuticas adicionales.

55 "Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de la combinación, formación de complejo o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el terapéutico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen en petróleo, animal, vegetal o sintético, incluyendo pero no limitado a aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y semejantes. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra oralmente. La disolución salina y la dextrosa acuosa son vehículos preferidos cuando la composición farmacéutica se administra intravenosamente. Las disoluciones salinas y la dextrosa acuosa y las disoluciones de glicerol se emplean preferiblemente como vehículos líquidos para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y semejantes. La composición, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes para tamponar el pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y semejantes. La composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como triglicerídos. La formulación oral puede incluir vehículos estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva del terapéutico, preferiblemente en forma purificada, conjuntamente con una cantidad adecuada de vehículo de manera que se proporciona la forma para la administración apropiada al paciente. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

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

Los compuestos de la presente invención o sal o sales farmacéuticamente aceptables de éstos y el resto de agente o agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse conjuntamente o separadamente y, cuando se administran separadamente, esto puede ocurrir separadamente o secuencialmente en cualquier orden. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan separadamente, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de forma conveniente de una manera conocida en la técnica para dichos compuestos.

Además, se describe que el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con otro fármaco o agente farmacéuticamente activo y/o que la composición farmacéutica de la invención comprende además dicho fármaco o agente farmacéuticamente activo.

En este contexto, el término "fármaco o agente farmacéuticamente activo" incluye un fármaco o agente farmacéutico que incitará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada, por ejemplo, por un investigador o un médico.

"Combinado" o "en combinación" o "combinación" debe entenderse como una coadministración funcional, en la que algunos o todos los compuestos pueden administrarse separadamente, en diferentes formulaciones, diferentes modos de administración (por ejemplo, subcutánea, intravenosa u oral) y diferentes tiempos de administración. Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse bien secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas así como simultáneamente en composiciones farmacéuticas combinadas.

Por ejemplo, en la terapia de la artritis reumatoide, se considera la combinación con otros agentes quimioterapéuticos o anticuerpo. Los ejemplos adecuados de agentes farmacéuticamente activos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención y sus sales para la terapia de la artritis reumatoide incluyen: inmunosupresores tales como amtolmetina guacilo, mizoribina y rimexolona; agentes anti-TNF α tales como etanercept, infliximab, Adalimumab, Anakinra, Abatacept, Rituximab; inhibidores de tirosina quinasa tales como leflunomida; antagonistas de calicreína tales como sobreum; agonistas de interleuquina 11 tales como oprelvequima; agonistas de interferón beta 1; agonistas del ácido hialurónico tales como NRD-101 (Aventis); antagonistas del receptor de interleuquina 1 tales como anakinra; antagonistas de CD8 tales como hidrocloruro de amiprilosa; antagonistas de la proteína precursora beta amiloide tales como reumacón; inhibidores de la metaloproteasa de matriz tales como cipemastat y otros fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) tales como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, hidroxicoroquina, auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio y penicilamina.

En particular, el tratamiento definido en la presente memoria puede aplicarse como una sola terapia o puede implicar, además de los compuestos de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. De acuerdo con esto, los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de éstos, tal y como se usan en oncología médica tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como paclitaxel y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);
- 5 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores a la baja del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestana) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;
- 10 (iii) agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la familia c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-quinazolina (AZD0530) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825), e inhibidores de metaloproteína como marimastat e inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno uroquinasa);
- 15 (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos de factores de crecimiento y anticuerpos de receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]); dichos inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD 1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033) e inhibidores de tirosina quinasa de erbB2 tales como lapatinib), inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quininas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o Akt quinasas;
- 20 (v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento del endotelio vascular, por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento del endotelio vascular bevacizumab (AvastinTM) e inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SUI 1248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta 3$ y angioestatina);
- 25 (vi) agentes que causan daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO 99/02166;
- 30 (vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a las dianas listadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un agente antisentido anti-ras;
- 35 (viii) estrategias de terapia génica, incluyendo estrategias para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, estrategias GDEPT (terapia pro-fármaco enzima dirigida a gen) tales como aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y estrategias para incrementar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y (ix) estrategias inmunoterapéuticas, incluyendo estrategias ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de las células T, estrategias que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y estrategias que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Los tratamientos de combinación adicionales se describen en WO-A 2009/008992.

- 40 De acuerdo con esto, los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse bien secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas así como simultáneamente en composiciones farmacéuticas combinadas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de las afecciones que se están tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.

En el uso práctico, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y semejantes en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desengrasantes y semejantes en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas duras o blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas composiciones y preparaciones deberán contener al menos 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variarse, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también pueden administrarse intransalmente, por ejemplo, como gotas líquidas o pulverización.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y semejantes también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente de desengrasamiento tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como esteárate de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes varios otros materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propil parabenos como conservantes, un tinte y un saporífero tal como sabor a cereza o naranja.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse parenteralmente. Las disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropil-celulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilen glicoles líquidos y mezclas de éstos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado de que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilen glicol y polietilen glicol líquido), mezclas adecuadas de éstos, y aceites vegetales.

Puede emplearse cualquier ruta de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la ruta oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y semejantes. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, tabletas, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y semejantes. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se administran oralmente.

La dosificación efectiva de ingrediente activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, de la afección que se está tratando y de la gravedad de la afección que se está tratando. Dicha dosificación puede averiguarla fácilmente un experto en la técnica.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá normalmente de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la ruta de administración. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, artritis

- reumatoide (RA), generalmente estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, más habitualmente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad diaria real habitualmente será de 70 a 700 mg y esta cantidad se puede dar en una sola dosis al día o más habitualmente en varias subdosis (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal, profármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de éste, puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) per se. Se considera que dosificaciones similares serían apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones referidas anteriormente.
- Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad efectiva" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada, por ejemplo, por un investigador o un médico.
- Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, cuando se compara con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una reducción en el ritmo de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión incluye también dentro de su alcance cantidades efectivas para aumentar la función fisiológica normal.
- Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para uso como un medicamento.
- Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con mTOR.
- En el contexto de la presente invención, una enfermedad o trastorno asociado con mTOR se define como una enfermedad o trastorno en el que está implicado mTOR.
- La unión entre la mTOR quinasa y enfermedades inmunológicas se demuestra por el hecho de que la FDA aprobó en 1997 el inhibidor de mTOR rapamicina (Sirolimus[®]) como un fármaco para prevenir el rechazo de trasplantes de riñón (Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). La rapamicina bloquea la proliferación y activación de células T mediada por interleuquina 2 (IL-2). Por lo tanto, los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para tratar otras enfermedades inmunológicas, inflamatorias, autoinmunes y alérgicas en las que las células T juegan un papel, por ejemplo, artritis reumatoide (RA), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD; enfermedad de Crohns y colitis ulcerosa), psoriasis, lupus eritematoso sistémico (SLE), y esclerosis múltiple (MS).
- Además, la FDA aprobó en 2003 la rapamicina como fármaco antirestenosis usado en estents de arteria coronaria porque la rapamicina es un inhibidor potente de la proliferación de células de músculo liso vascular (Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). Por lo tanto, los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para el tratamiento de otras enfermedades en las que juega un papel la proliferación celular excesiva.
- Los análogos de rapamicina (rapalogos) temsirolimus y everolimus están aprobados para uso en carcinoma de células renales avanzado, lo que demuestra la utilidad de la inhibición de la ruta mTOR en los tratamientos del cáncer (Richard et al., 2011. Current Opinion Drug Discovery and Development 13(4):428-440).
- Aunque los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de mTOR quinasa y no tienen el mismo modo de acción que rapamicina, puede esperarse que esta clase de inhibidores de mTOR tendrá utilidad en las mismas indicaciones que rapamicina e indicaciones adicionales como se describe más adelante.
- En una realización preferida, las enfermedades o trastorno asociado con mTOR es un trastorno o enfermedad inmunológico, inflamatorio, autoinmune, o alérgico o un rechazo de trasplante o una enfermedad de injerto frente a huésped.
- Consecuentemente, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste de la presente invención para uso en un método para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad inmunológico, inflamatorio, autoinmune, o alérgico o un rechazo de trasplante o una enfermedad de injerto frente a huésped.
- Según la presente invención, una enfermedad autoinmune es una enfermedad que está provocada al menos parcialmente por una reacción inmune del cuerpo frente a componentes propios, por ejemplo, proteínas, lípidos o ADN.
- En una realización preferida, la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide (RA), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD; enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, lupus eritematoso sistémico (SLE), y esclerosis múltiple (MS).
- La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica, progresiva, debilitante que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. RA es una artritis poliarticular simétrica que afecta principalmente

a las articulaciones pequeñas de las manos y pies. Además de la inflamación en el sinovio, el recubrimiento articular, el frente agresivo de tejido denominado pannus invade y destruye las estructuras articulares locales (Firestein 2003, *Nature* 423:356-361).

5 La enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) se caracteriza por una inflamación intestinal recidivante crónica. IBD se subdivide en los fenotipos enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn implica lo más frecuentemente el íleo terminal y el colon, es transmural y discontinua. Por el contrario, en la colitis ulcerosa, la inflamación es continua y limitada a las capas mucosales del recto y colon. En aproximadamente el 10% de los casos confinados al recto y colon, no puede hacerse la clasificación definitiva de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y se designa 'colitis indeterminada'. Ambas enfermedades incluyen la inflamación extraintestinal de la piel, ojos, o articulaciones. Las lesiones inducidas por neutrófilos pueden prevenirse por el uso de inhibidores de la migración de neutrófilos (Asakura et al., 2007, *World J Gastroenterol.* 13(15):2145-9).

10 La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta a aproximadamente el 2% de la población. Se caracteriza por manchas en la piel rojas, escamosas que se encuentran habitualmente en el cuero cabelludo, codos, y rodillas, y puede estar asociada con artritis grave. Las lesiones están causadas por la proliferación anormal de queratinocitos e infiltración de células inflamatorias en la dermis y epidermis (Schön et al., 2005, *New Engl. J. Med.* 352:1899-1912).

15 El lupus eritematoso sistémico (SLE) es una enfermedad inflamatoria crónica generada por la activación de células B mediada por células T, que resulta en glomerulonefritis y fallo renal. El SLE humano se caracteriza en estadios tempranos por la expansión de células de memoria CD4+ autorreactivas de larga duración (D'Cruz et al., 2007, *Lancet* 369(9561):587-596).

20 La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad neurológica inflamatoria y desmielinizante. Se ha considerado como un trastorno autoinmune mediado por células T auxiliares de tipo CD4+, pero estudios recientes indicaron un papel de otras células inmunes (Hemmer et al., 2002, *Nat. Rev. Neuroscience* 3,291-301).

25 La enfermedad de injerto frente a huésped (GVDH) es una complicación mayor en el trasplante de médula ósea alogénico. GVDH está causada por células T donantes que reconocen y reaccionan frente a diferencias en el receptor en el sistema del complejo de histocompatibilidad, lo que resulta en una morbilidad y mortalidad significativa.

30 El rechazo de trasplantes (rechazo de trasplante de aloinjerto) incluye, sin limitación, rechazo de aloinjerto agudo y crónico después, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea. Se sabe que las células T juegan un papel central en la respuesta inmune específica del rechazo de aloinjertos.

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

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

35 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste de la presente invención para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

40 El cáncer comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento descontrolado y diseminación de células anormales. Todos los tipos de cáncer implican generalmente alguna anormalidad en el control del crecimiento, división y supervivencia celulares, lo que resulta en el crecimiento maligno de células. Los factores clave que contribuyen a dicho crecimiento maligno de las células son independencia en las señales del crecimiento, insensibilidad a señales anti-crecimiento, evasión de la apoptosis, falta de límite en el potencial de replicación, angiogénesis sostenida, invasión de tejidos y metástasis, e inestabilidad genómica (Hanahan y Weinberg, 2000. *The Hallmarks of Cancer.* *Cell* 100, 57-70).

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

50 Especialmente, los cánceres en los que la ruta de transducción de la señal PI3K/Akt está activada, por ejemplo debido a la inactivación del supresor tumoral PTEN o mutaciones activadoras en PIK3A, se espera que el gen que codifica la subunidad catalítica de la fosfoinositido-3 quinasa, p110 α (p110alfa), responda a tratamiento con inhibidores de mTOR (Garcia-Echeverria y Sellers, 2008, *Oncogene* 27, 5511-5526). Los ejemplos de cánceres con una alta incidencia de mutaciones en PTEN y/o activación de PI3K/Akt son carcinoma endometrial, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer gástrico, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, cáncer de células renales, cáncer de mama, cáncer de próstata y tumores estromales gastrointestinales (GIST). Los resultados más prometedores con inhibidores de mTOR se han obtenido en carcinoma de células renales (RCC), linfoma de células del manto y cánceres endometriales (Faivre et al., 2006.

Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671-688). Además, los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para el tratamiento de leucemias incluyendo ALL y CML, mieloma múltiples y linfomas.

Además, los cánceres que portan mutaciones activadoras de mTOR, por ejemplo, cambios únicos de aminoácidos que confieren activación constitutiva de mTOR tales como S2215Y o R2505P, pueden tratarse con inhibidores de mTOR (Sato et al., 2010, Oncogene 29(18):2746-2752).

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

Además de la tumorogénesis, existe evidencia de que mTOR juega un papel en los síndromes de hamartoma. Estudios recientes han mostrado que las proteínas supresoras de tumores tales como TSC1, TSC2, PTEN y LKB1 controlan firmemente la señalización de mTOR. La pérdida de estas proteínas supresoras de tumores da lugar a un rango de afecciones de hamartoma como resultado de una señalización elevada de mTOR (Rosner et al., 2008. Mutation Research 659(3):284-292). Los síndromes con un vínculo molecular establecido con la desregulación de mTOR incluyen síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), síndrome de Proteus, enfermedad de Lhermitte-Duclos y esclerosis tuberosa (TSC). Los pacientes con estos síndromes desarrollan de forma característica tumores hamartomatosos benignos en múltiples órganos. Otras proteínas supresoras de tumores que tienen una influencia en la actividad de mTOR son VHL, NF1 y PKD cuya pérdida puede desencadenar la enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1, y enfermedad renal poliquística, respectivamente.

Las enfermedades o trastornos proliferativos comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por multiplicación celular incrementada. Un ejemplo es restenosis causada por el sobre-crecimiento de células de músculo liso vascular (VSM) después de angioplastia coronaria con estents. Para sortear este problema, se han desarrollado estents con elución de fármacos para inhibir el crecimiento de células VSM. Los estents recubiertos con rapamicina reducen la restenosis y se han aprobado por la FDA (Serruys et al., 2006. N. Engl. J. Med. 354(5):483-95).

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

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste de la presente invención para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

Estudios recientes han revelado un papel de mTOR en enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, se ha asociado una elevada actividad de mTOR quinasa con hipertrofia cardiaca (agrandamiento del corazón), que es un factor de riesgo mayor para fallo cardíaco. A nivel celular, la hipertrofia cardiaca se caracteriza por un incremento en el tamaño celular y síntesis aumentada de proteínas. Aunque hay varios estímulos hipertróficos, tales como neurohormonas y factores de crecimiento peptídicos, y varias cascadas de proteínas quinasa están implicadas en la hipertrofia cardiaca, es probable que todas las formas de estímulos hipertróficos activen la maquinaria de traducción de proteínas general de una manera dependiente de mTOR. De forma importante, la inhibición de mTOR por rapamicina previene la hipertrofia cardiaca en numerosos modelos de ratones transgénicos. Además, la hipertrofia cardiaca inducida por estrés depende de mTOR en ratones. Estos resultados indican que mTOR es crucial para el sobre-crecimiento cardíaco anormal, y que los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertrofia cardiaca humana (Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124).

Las enfermedades metabólicas que pueden tratarse con inhibidores de mTOR comprenden diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, y obesidad (Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). La diabetes tipo 1 está causada por la pérdida de la producción de insulina debido a la destrucción de las células β pancreáticas. Los estudios clínicos usando un régimen inmunosupresor que contiene rapamicina para prevenir el rechazo de trasplantes de islotes han mostrado una eficacia significativa en pacientes diabéticos tipo 1. La diabetes tipo 2 surge cuando la secreción de insulina de las células β pancreáticas no puede compensar la resistencia a insulina (o insensibilidad a insulina) periférica en células del músculo esquelético, hígado y grasa. Los datos recientes indican que la activación sostenida de la señalización de mTOR es un evento crucial que convierte al sustrato de los receptores de insulina (IRS) en no respondedor a insulina. Además, se ha demostrado que la rapamicina restaura la sensibilidad de IRS a insulina (Shah et al., 2004. Curr. Biol. 14(18):1650-1656). Por lo tanto, los inhibidores de mTOR son potencialmente útiles en la gestión de la diabetes tipo 2. La obesidad es una enfermedad metabólica con un riesgo para la salud que se incrementa de forma constante en todo el mundo. La evidencia reciente sugiere que mTOR juega un papel en el metabolismo lipídico. Durante la adipogénesis, la expresión de mTOR se incrementa dramáticamente desde

difícilmente detectable en preadipocitos hasta altamente expresada en adipocitos totalmente diferenciados, y la rapamicina inhibe la diferenciación de los adipocitos (Yeh et al., 1995. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92(24):11086-90).

Trabajos recientes sugieren que los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Huntington, de Alzheimer y de Parkinson. La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo causado por una forma mutante de la proteína huntingtina con repeticiones de glutamina anormalmente largas en el extremo amino. La proteína mutante se agrega en las células neuronales y puede causar daño en las células nerviosas y toxicidad. La rapamicina atenúa la acumulación de huntingtina y la muerte celular, y protege frente a la neurodegeneración en modelos animales de la enfermedad de Huntington (Ravikumar et al., 2004. Nat Genet. 36(6):585-95). Además, la rapamicina induce una respuesta de

5 autofagia que se ha sugerido que juega un papel en el aclaramiento de los agregados de huntingtina.
10 Los agregados de proteína intracelulares también ocurren en otras enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. La proteína Tau se encuentra frecuentemente en los cerebros de los pacientes con Alzheimer y se piensa que contribuye a la formación de ovillos neurofibrilares (por ejemplo, en tauopatías tales como demencia fronto-temporal). En un modelo de mosca, la rapamicina reduce la concentración de la proteína tau y
15 disminuye la toxicidad causada por la acumulación de tau (Berger et al., 2006. Hum Mol Genet. 2006 Feb 1;15(3):433-42). Por lo tanto, los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para prevenir la acumulación de proteína tau tóxica en los pacientes con Alzheimer.

20 La enfermedad de Parkinson (PD) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con la acumulación y agregación de proteínas con plegamiento erróneo. La prevención de la agregación o la desagregación de proteínas con plegamiento erróneo puede proporcionar un beneficio terapéutico mediante la ralentización o prevención de la progresión de PD. El sistema de ubiquitina-proteasoma (UPS) es un mecanismo de degradación importante que actúa en las proteínas agregadas. Se reportó que la rapamicina proporciona neuroprotección frente a la muerte de células neuronales dopamínergicas inducida por el inhibidor de proteasoma, lactacistina. Se sugirió que el efecto de la rapamicina está mediado parcialmente por el aumento de la autofagia a través del aumento de la degradación de las proteínas con plegamiento erróneo (Pan et al., 2008. Neurobiol. Dis. 32(1):16-25). Por lo tanto, los compuestos que puedan aumentar la autofagia pueden representar una estrategia prometedora para tratar a los pacientes con PD.

25 En una realización preferida adicional, la enfermedad o trastorno asociado con mTOR es una enfermedad asociada con autofagia.

30 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste de la presente invención para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada con autofagia.

35 La autofagia es un proceso dependiente de lisosomas mediante el cual las proteínas u orgánulos dañados en una célula se degradan (Mizushima et al., 2008. Nature 451(7182):1069-75). Durante este proceso, un autofagosoma con doble membrana encierra el componente de la célula que se va a degradar. Después, el autofagosoma se fusiona con un lisosoma que por ejemplo degrada proteínas dando lugar al reciclado de los aminoácidos. La
40 autofagia está implicada principalmente en la degradación de proteínas de vida larga, agregados de proteínas y orgánulos celulares y otros componentes celulares. Además de su función fisiológica, la autofagia podría explotarse para el tratamiento de una variedad de enfermedades causadas por agregados de proteínas con plegamiento erróneo, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, de Alzheimer o de Parkinson. Las enfermedades asociadas con autofagia adicionales se describen en WO-A2009/049242, incorporado en la presente memoria con referencia.

45 Un compuesto que induce autofagia se refiere a un compuesto que induce autofagia en una célula. Enfermedad asociada con autofagia se refiere a una enfermedad que puede tratarse por la inducción de autofagia. Se ha mostrado recientemente que un inhibidor de mTOR quinasa competidor de ATP puede inducir autofagia (Thoreen et al., 2009. J. Biol. Chem. 284(12):8023-32). De forma interesante, los inhibidores de mTOR quinasa competidores de ATP parecen inducir autofagia de forma más efectiva que la rapamicina en las células de mamífero. Tomados conjuntamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para inducir autofagia en células y para tratar enfermedades asociadas con autofagia.

50 En una realización preferida adicional, la enfermedad o trastorno es una infección viral.

55 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste de la presente invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección viral.

Todos los virus requieren los ribosomas celulares para traducir sus ARNm. Por ejemplo, la infección por el citomegalovirus humano (HCMV) se ha mostrado que activa la ruta de señalización de mTORC1. El tratamiento de células infectadas con Torin1, un inhibidor de mTOR dirigido al sitio catalítico de mTOR quinasa, bloquea la producción de la progenie del virus. Además, se mostró que Torin1 inhibe la replicación de miembros representativos de las familias alfa-, beta-, y gamma de virus del herpes, demostrando el potencial de los inhibidores de mTOR quinasa como agentes antivirales de amplio espectro (Moorman y Shenk, 2010. J. Virol. 84(10):5260-9).

Las infecciones virales adicionales que pueden tratarse o prevenirse por inhibidores de mTOR se describen en WO-A 2011/011716.

Se describe el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades y trastornos asociados con mTOR.

También se describe el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad inmunológico, inflamatorio, autoinmune, o alérgico o un rechazo de trasplante o una enfermedad de injerto frente a huésped.

También se describe el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

También se describe el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

También se describe el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada con autofagia.

También se describe el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección viral.

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

También se describe un método para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que lo necesita una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades y trastornos asociados con mTOR, en el que el método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

También se describe un método para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que lo necesita una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en un trastorno o enfermedad inmunológica, inflamatoria, autoinmune o alérgica o un rechazo de trasplante o una enfermedad de injerto frente a huésped, en el que el método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

También se describe un método para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que lo necesita una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer, en el que el método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

También se describe un método para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que lo necesita una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa, en el que el método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

También se describe un método para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que lo necesita una enfermedad asociada con autofagia, en el que el método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

También se describe un método para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que lo necesita una infección viral, en el que el método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

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

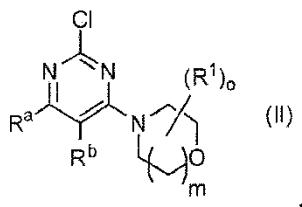
Tal y como se usa en la presente memoria, el término "tratar" o "tratamiento" se pretende que se refiera a todos los procesos, en los que puede haber una ralentización, interrupción, arresto, o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Todas las realizaciones discutidas anteriormente respecto a la composición farmacéutica de la invención también se aplican al primer o segundo usos o métodos médicos mencionados anteriormente de la invención.

Las rutas ejemplares para la preparación de los compuestos de la presente invención se describen más adelante. Resulta claro para el experto en la técnica el hecho de combinar o ajustar dichas rutas especialmente en combinación con la introducción de grupos químicos activadores o protectores.

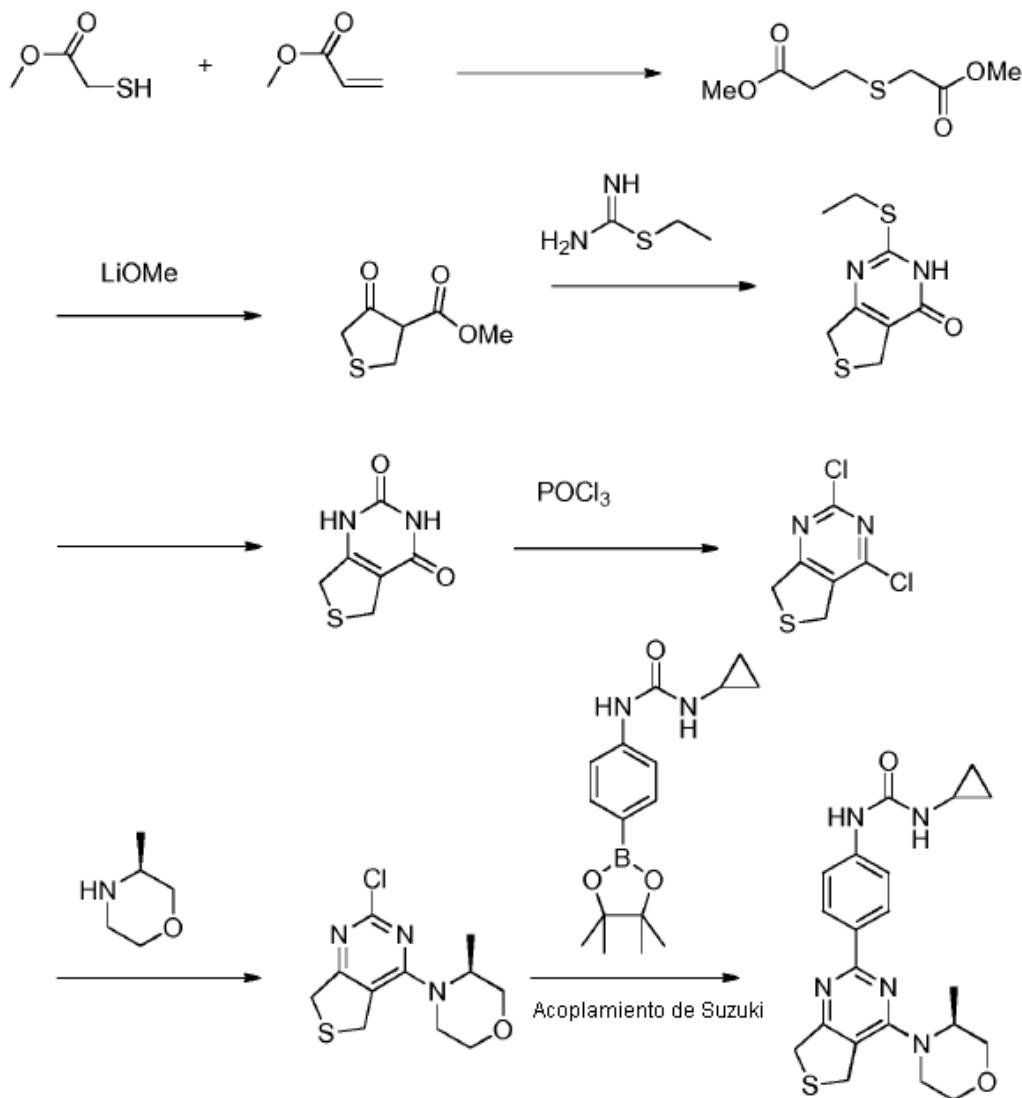
Una ruta general se refiere a un método para preparar un compuesto de la presente invención que comprende la etapa de

- 5 - hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

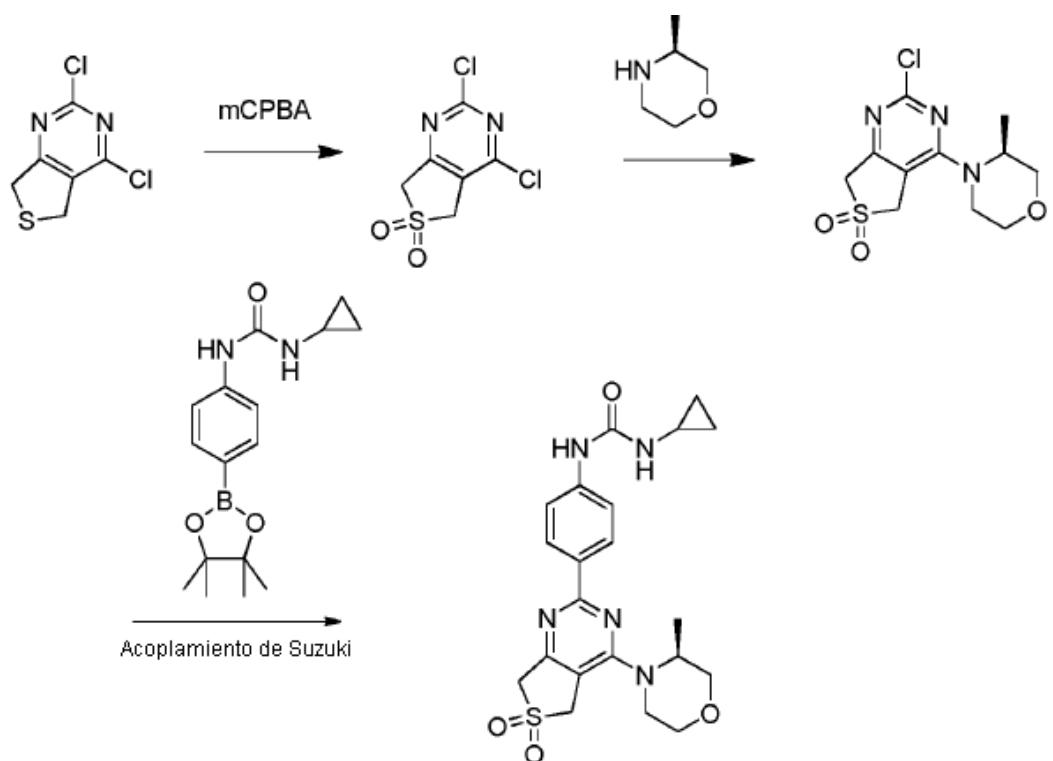


en la que R^a , R^b , R^1 , o, m tienen el significado como se ha indicado anteriormente, con un compuesto de fórmula T^1-X , en la que T^1 tiene el significado como se ha indicado anteriormente y X es un grupo adecuado para una reacción de Suzuki, como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, para dar lugar a un compuesto de fórmula (I).

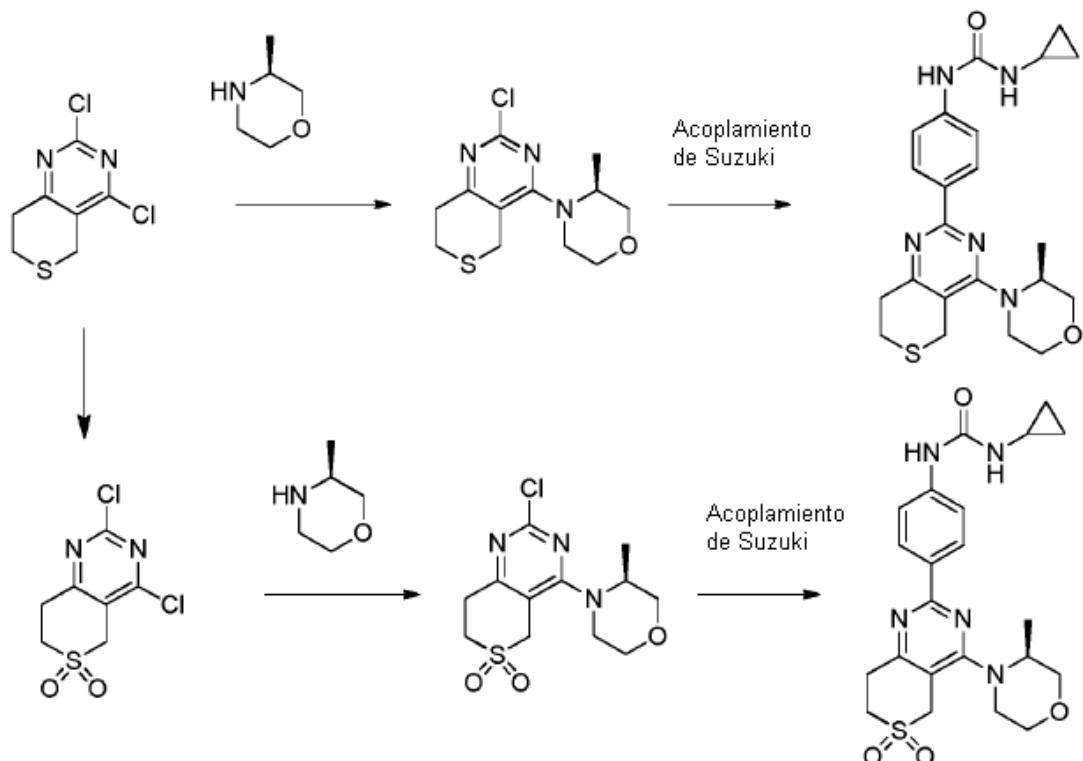
Como ejemplos, se proporcionan los Esquemas siguientes. Resulta claro para el experto en la técnica el hecho de variar las condiciones de reacción de acuerdo con esto, especialmente para introducir etapas para la activación de grupos funcionales y/o para la protección de grupos funcionales.



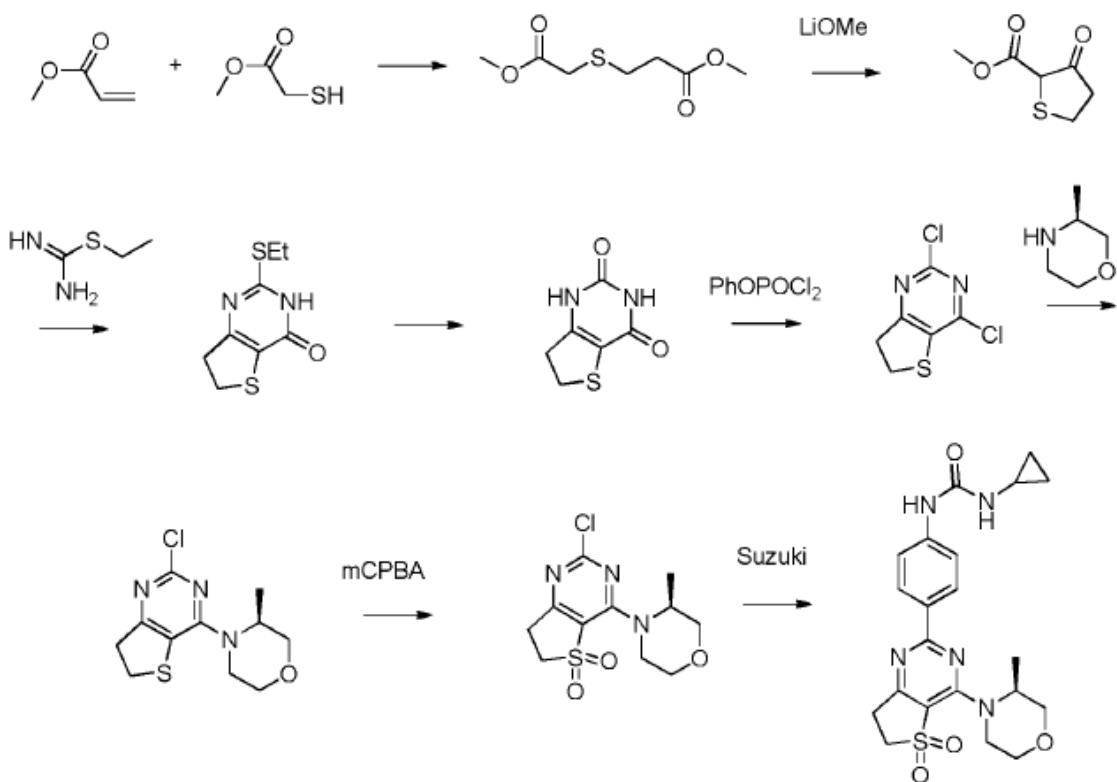
Esquema 1



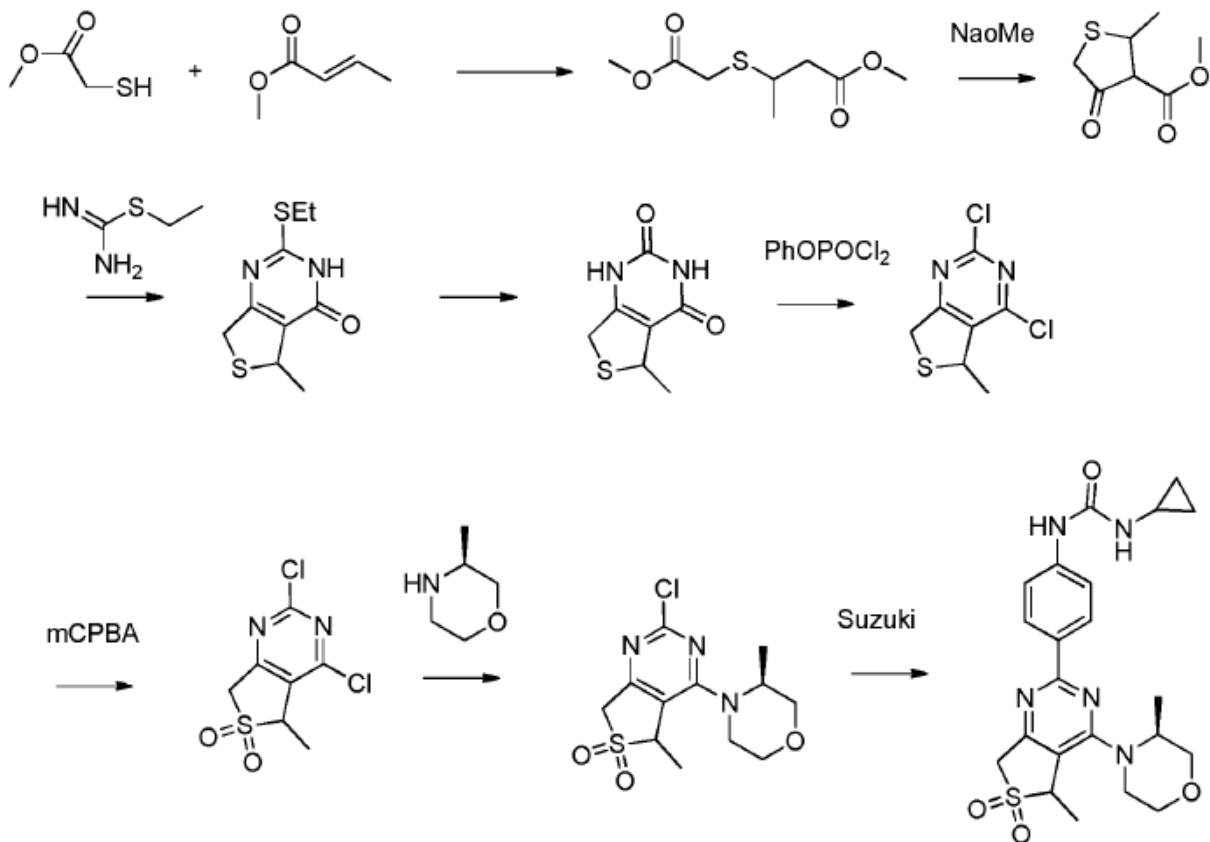
Esquema 2



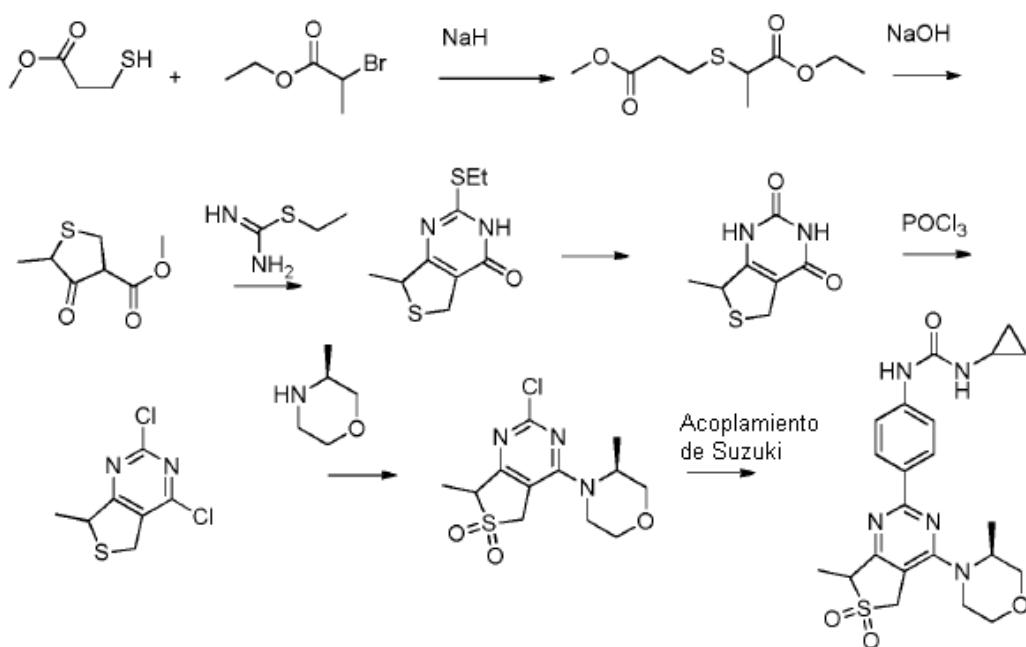
Esquema 3



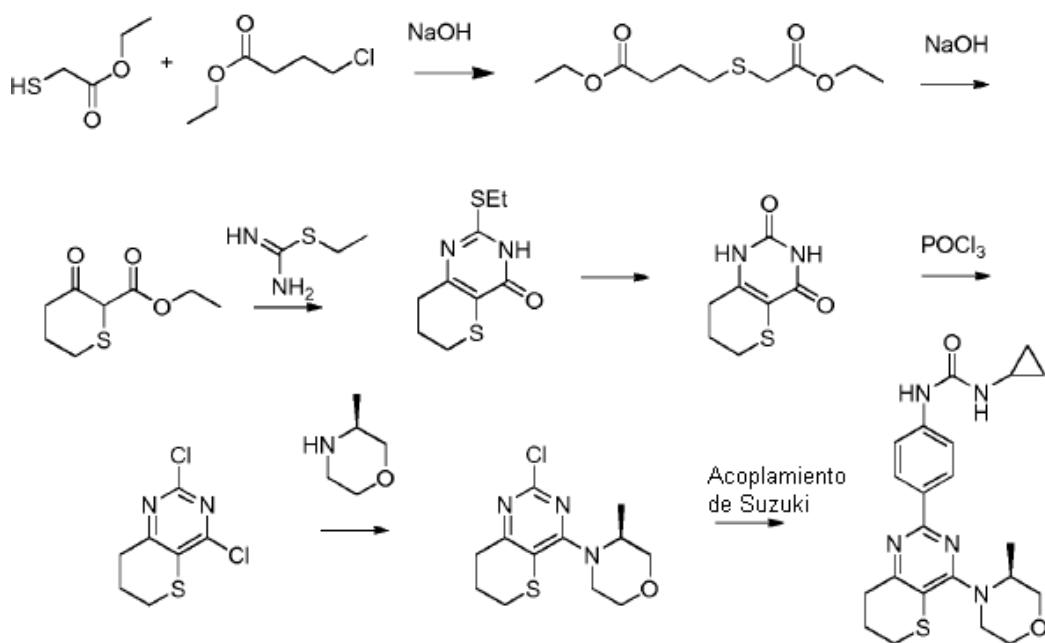
Esquema 4



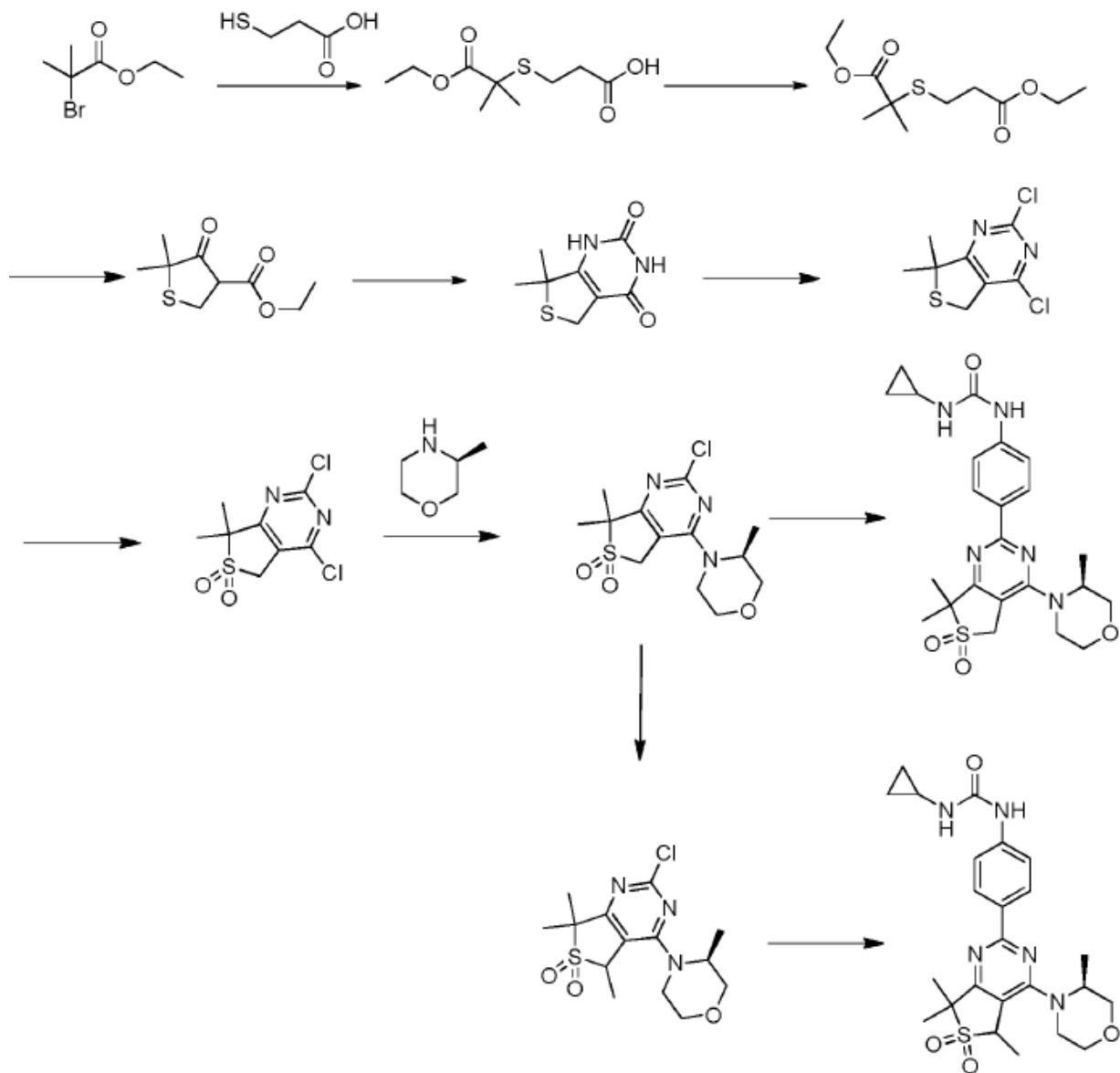
Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7

**Ejemplos****Materiales y Métodos****RMN**

- 5 Los espectros de ^1H RMN se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AVANCE 400 MHz.

Equipo de LC-MS y condiciones como sigue:**LC-MS Método A:**

Los análisis se operaron en un Agilent Technologies serie 1200 con bomba binaria,

Columna: Waters xTerra, 3,5 μm , 2,1 \times 50 mm

- 10 Disolventes:

A= Agua + 0,07% Ácido fórmico

B= Metanol

Caudal: 0,4ml/min

Temperatura: 25°C

Tabla 1

Tiempo (min)	B (%)	A (%)
0	10	90
1	10	90
1,5	95	5
7,0	95	5
7,2	10	90
10	10	90

Longitud de onda: detección PDA de 200-400nm

- 5 Condiciones de espec. de masa: G6110A, cuadrupolo LC. Los datos de espec de masa se recogieron en modo positivo, escaneando para masas entre 50 y 900amu

LC-MS Método B:

El análisis se operó en un sistema Waters - ZQ usando las condiciones siguientes:

Columna: Phenomenex Gemini NX C18 30 x 3mm 3μm

- 10 Disolventes:

A= Agua + 0,1% Ácido fórmico

B= (95% Acetonitrilo: 5% Agua) + 0,1% Ácido fórmico

Caudal: 1,5ml/min

Temperatura: Temperatura ambiente

- 15 Tabla 2 Gradiente:

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

Longitud de onda: detección PDA de 200-400nm

Condiciones de espec. de masa: Los datos de espec de masa se recogieron en modo positivo y negativo, escaneando para masas entre 150 y 700amu, usando un voltaje de cono 20V.

LC-MS Método C:

Los análisis se operaron en un Agilent Technologies serie 1200 con bomba binaria,

Columna: Venusil XBP-C18 2,1×50 mm, 5 µm

Disolventes:

5 A= Agua + 0,04% TFA

B= Acetonitrilo + 0,02% TFA

Caudal: 0.6mL/min

Temperatura: 40°C

Tabla 3:

Tiempo (min)	B (%)	A (%)
0	0	100
0,4	0	100
3,4	80	20
3,85	100	0
3,86	0	100
4,50	0	100

10

Longitud de onda: detección PDA de 200-400nm

Condiciones de espec. de masa: G6110A, cuadrupolo LC. Los datos de espec de masa se recogieron en modo positivo, escaneando para masas entre 100 y 1.000amu

LC-MS Método D:

15 Los análisis se operaron en un Agilent Technologies serie 1200 con bomba binaria,

Columna: Venusil XBP-C18 2,1×50 mm, 5 µm

Disolventes:

A= Agua + 0,04% TFA

B= Acetonitrilo + 0,02% TFA

20 Caudal: 0,8 mL/min

Temperatura: 40°C

Tabla 4:

Tiempo (min)	B (%)	A (%)
0,00	1	99
0,40	1	99
3,40	90	10

Tiempo (min)	B (%)	A (%)
3,85	100	0
3,86	1	99
4,50	1	99

Longitud de onda: detección PDA de 200-400nm

Condiciones de espec. de masa: Los datos de espec de masa se recogieron en modo positivo y negativo, escaneando para masas entre 150 y 700amu, usando un voltaje de cono 20V.

5 **LC-MS Método E:**

Los análisis se operaron en un Agilent Technologies serie 1200 con bomba binaria,

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

Disolventes:

A= Agua + 0,1% ácido fórmico

10 B = acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico

Caudal: 0,5mL/min

Temperatura: 40°C

Tabla 5:

Tiempo (min)	B (%)	A (%)
0,00	5,0	95,0
0,20	5,0	95,0
1,00	95,0	5,0
1,50	95,0	5,0
1,70	5,0	95,0
2,70	5,0	95,0

15 Longitud de onda: detección PDA de 210-400nm

Condiciones de espec. de masa: Los datos de espec de masa se recogieron en modo positivo y negativo, escaneando para masas entre 150 y 1.000amu, usando un voltaje de cono 25V.

LC-MS Método F:

Los análisis se operaron en un Agilent Technologies serie 1200 con bomba binaria,

20 Columna: Waters AcquityUPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm

Disolventes:

A= Agua + 0,1% ácido fórmico

B = acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico

ES 2 592 219 T3

Caudal: 0,5mL/min

Temperatura: 40°C

Tabla 6:

Tiempo (min)	B (%)	A (%)
0,00	5,0	95,0
0,20	5,0	95,0
4,20	95,0	5,0
4,70	95,0	5,0
4,75	5,0	95,0
6,00	5,0	95,0

- 5 Longitud de onda: detección PDA de 210-400nm

Condiciones de espec. de masa: Los datos de espec de masa se recogieron en modo positivo y negativo, escaneando para masas entre 150 y 1.000amu, usando un voltaje de cono 25V.

LC-MS Método G:

Los análisis se operaron en una bomba binaria Shimadzu Technologies LC-20AD,

- 10 Columna: HALO-C18 2,1×30 mm, 2,7 µm

Disolventes:

A= 4L de Agua (0,04% TFA)

B= 4L de Acetonitrilo (0,02% TFA)

Caudal: 1,0 ml/min

- 15 Temperatura: 40°C

Tabla 7:

Tiempo (min)	B (%)	A (%)
0,00	10	90
1,15	90	10
1,55	90	10
1,56	10	90
2	10	90

Longitud de onda: detección PDA de 200-400nm

- 20 Condiciones de espec. de masa: LCMS-2010EV, cuadrupolo LC. Los datos de espec de masa se recogieron en modo positivo, escaneando para masas entre 100 y 1.000amu

Tabla 8: Abreviaturas

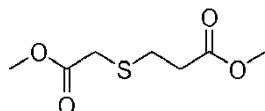
ACN	Acetonitrilo
Ar	Arilo
ac.	Acuoso
br	Ancho
Boc	<i>Terc</i> -butoxicarbonilo
BuLi	Butillitio
d	Doblete
DCM	Diclorometano
dd	Doblete doble
ddd	Doblete doble de dobletes
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	Diisopropiletilamina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	<i>N,N'</i> -dimetilsulfóxido
DP	"Pulldown" de fármaco
dt	Doblete de tripletes
DTT	Ditiotreitol
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
eq	Equivalentes
g	Gramos

h	Horas
HCl	Ácido clorhídrico
H ₂ O	Agua
H ₂ S	Sulfuro de hidrógeno
HOEt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IC ₅₀	Concentración que causa inhibición del 50%
iPr	Isopropilo
L	Litros
LC-MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	Multiplete
M	Molar
MeOH	Metanol
Mesilo	Cloruro de metanosulfonilo
mg	Miligramos
MgSO ₄	Sulfato de Magnesio
min	Minutos
μL	Mililitros
mm	Milímetros
mmol	Milimoles
% en moles	Porcentaje Molar
μL	Microlitros
nm	Nanómetros
RMN	Resonancia magnética nuclear
PBS	Disolución salina tamponada con fosfato
q	Cuartete
qu	Quintete

rpm	Revoluciones por minuto
t.a.	Temperatura ambiente
RT	Tiempo de retención
s	Singlete
sat.	Saturado
t	Triplete
td	Triplete de dobletes
tdd	Triple doblete de dobletes
THF	Tetrahidrofurano
tt	Triplete de tripletes
terc	Terciario

Ejemplo 1:

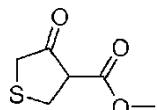
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



5 Etapa (i)

Se añadió acrilato de metilo (99,2 mL, 1,1 mmoles) lentamente a una disolución de tioglicolato de metilo (91 mL, 1,0 mmol) y piperidina (2,0 mL, 0,02 moles) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 50°C. La reacción se agitó durante 2 h después se eliminó por destilación el acrilato de metilo y piperidina excesivos bajo alto vacío para proporcionar el producto diana 3-((metoxicarbonil)metiltio) propanoato de metilo (185 g, 96%).

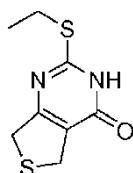
10 LC-MS (Método A): (ES+) 193, RT = 4,29 min.



Etapa (ii)

Se trató litio metal (2,12 g, 0,30 moles) en tolueno (250 mL) con metanol (80 mL) a t.a. Después de que todo el litio se disolviera, se añadió 3-((metoxicarbonil)metiltio) propanoato de metilo durante 0,5 h a 70°C. La temperatura de la reacción se elevó (el metanol se eliminó por destilación) hasta una temperatura final de 110°C y esta temperatura se mantuvo durante 18 h. La mezcla obtenida contenía el producto deseado y 3-oxo-tetrahidrotiopheno-2-carboxilato de metilo como una mezcla 1:1. La reacción se enfrió y el sólido se recogió por filtración, para proporcionar un sólido enriquecido que contenía la sal de litio del producto deseado. El sólido se acidificó con disolución 1N de HCl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (2% a 10%) para eliminar cualquier 3-oxo-tetrahidrotiopheno-2-carboxilato de metilo remanente. Se obtuvo tetrahidro-4-oxotiofeno-3-carboxilato de metilo (14,7 g, 33%) como la fracción que eluyó en segundo lugar de la columna.

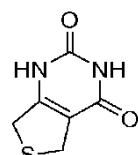
LC-MS (Método A), (ES+) 161, RT = 4,92 min.



Etapa (iii)

- 5 A una disolución de bromuro de S-etil isotiouronio (3,0 g, 16,2 mmoles) en agua (60 mL) se añadieron carbonato de sodio (1,71 g, 16,2 mmoles) y tetrahidro-4-oxotiofeno-3-carboxilato de metilo (2,51 g, 16,2 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó toda la noche a t.a. en la oscuridad. El precipitante sólido en la mezcla resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, dietil éter, metanol y acetona, después el sólido se secó en vacío para obtener 2-(etiltio)tieno[3,4-d]pirimidin-4-(3H, 5H, 7H)-ona como un sólido blanco (2,88 g, 83%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

LC-MS (Método A), (ES+) 215, RT = 4,99 min.

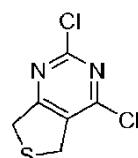


10

Etapa (iv)

- 15 A la suspensión de 2-(etiltio)tieno[3,4-d]pirimidin-4-(3H, 5H, 7H)-ona (2,88 g, 13,45 mmoles) en agua (20 mL) se añadieron 2,0 mL de HCl conc. y 4,0 mL de AcOH. La reacción se calentó a reflujo toda la noche, se enfrió y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y metanol, se evaporó y se secó para obtener un sólido blanco tieno[3,4-d]pirimidina-2,4-(1H, 3H, 5H, 7H)-diona (1,80 g, 80%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

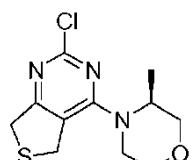
LC-MS (Método A), (ES+) 171, RT = 1,66 min.



Etapa (v)

- 20 25 Se suspendió tieno[3,4-d]pirimidina-2,4-(1H, 3H, 5H, 7H)-diona (1,6 g, 9,41 mmoles) en 4,0 mL de dicloruro de fenilfosfonilo y la suspensión se calentó toda la noche a 135°C, después durante 1 hora a 165°C. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se vertió en hielo-agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EA=20/1-10/1) para proporcionar 2,4-dicloro-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina como un sólido amarillo claro (1,6 g, 83%).

LC-MS (Método A), (ES+) 207/209, RT = 4,96 min.

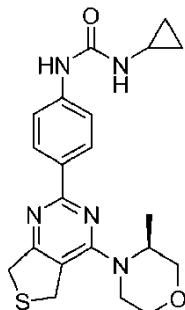


Etapa (vi)

- 30 A una disolución de 2,4-dicloro-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (300mg, 1,45 mmoles) y Et₃N (294 mg, 2,9 mmoles) en DMF (5,0 mL) a 0°C se añadió 3-(S)-metilmorfolina (161 mg, 1,59 mmoles) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó toda la noche a t.a. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un residuo que se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó por TLC preparativa (Eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=2/1)

para proporcionar 2-cloro-5,7-dihidro-4-((S)-3-metilmorfolino)pirimidina como un sólido amarillo claro (283 mg, 72%).

LC-MS (Método A), (ES+) 272, RT = 5,00 min.



5 Etapa (vii)

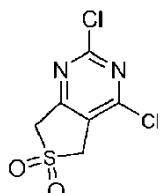
A una disolución de 2-cloro-5,7-dihidro-4-((S)-3-metilmorfolino)pirimidina (100 mg, 0,37 mmoles) en DME/H₂O (4:1, 10 mL) se añadió 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (124 mg, 0,41 mmoles), y Na₂CO₃ (118 mg, 1,11 mmoles) seguido de la adición de PdCl₂(dppf) (15 mg, 0,02 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 70°C y se agitó toda la noche bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un producto crudo que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto deseado, como un sólido amarillo (20 mg, 13%).

15 ¹H RMN (d₄-Metanol) δ 8,24 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 3H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 0,79-0,77 (m, 2H), 0,55-0,54 (m, 2H).

LC-MS (Método A), (ES+) 412, RT = 4,90 min.

Ejemplo 2:

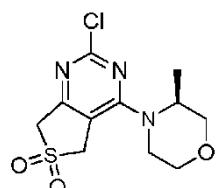
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



20 Etapa (i)

A una disolución de 2,4-dicloro-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (400 mg, 1,93 mmoles) (Ejemplo 1, Etapa v) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió *m*-CPBA (830 mg, 4,83 mmoles) por partes. La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla resultante se lavó con NaHSO₃ saturado y Na₂CO₃ saturado, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=2/1) para proporcionar 2,4-dicloro-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-dióxido como un sólido blanco (260 mg, 57%).

LC-MS (Método A), (ES+) 239/241, RT = 4,04 min.

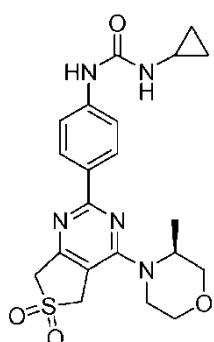


Etapa (ii)

30 A una disolución de 2,4-dicloro-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-dióxido (120 mg, 0,5 mmoles) y Et₃N (101 mg, 1,0 mmol) en DMF (5,0 mL) a 0°C se añadió una mezcla de (S)-3-metilmorfolina (51 mg, 0,5 mmoles) gota a gota.

Después de completar la adición, la mezcla se agitó toda la noche a t.a. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un residuo que se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto que se purificó por TLC preparativa (Eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=2/1) para proporcionar 2-cloro-5,7-dihidro-4-((S)-3-metilmorfolino)tiено[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido como un sólido amarillo claro (100 mg, 66%).

5 LC-MS (Método A), (ES+) 304, RT = 2,50 min.



Etapa (iii)

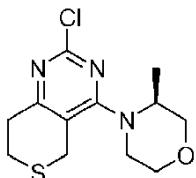
10 A una disolución de 2-cloro-5,7-dihidro-4-((S)-3-metilmorfolino)tiено[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (96 mg, 0,32 mmoles) en DME/H₂O (4:1, 10 mL) se añadió 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (106 mg, 0,35 mmoles), y Na_2CO_3 (102 mg, 0,96 mmoles) seguido de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15 mg, 0,02 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 70°C y se agitó toda la noche bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un residuo que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó para proporcionar un producto crudo que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (15 mg, 11%).

15 ¹H RMN (d_6 -DMSO) δ 8,66 (s, 1H) 8,20(d, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,75-4,44 (m, 5H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,54-3,40 (m, 2H), 2,50 (m, 1H, cubierto por DMSO), 1,29 (d, 3H), 0,66-0,64 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).

LC-MS (Método A), (ES+) 444, RT = 4,64 min.

Ejemplo 3:

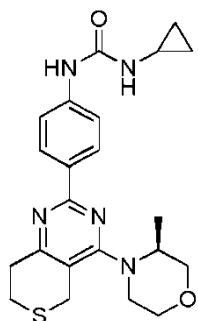
20 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Etapa (i)

25 A una disolución de 2,4-dicloro-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidina (200 mg, 0,9 mmoles) y Et_3N (182 mg, 1,8 mmoles) en DMF (3 mL) a 0°C se añadió 3-(S)-metilmorfolina (100 mg, 0,99 mmoles). La mezcla resultante se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un residuo que se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto que se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo=2/1) para producir (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidina (150 mg, 58%).

LC-MS (Método A), (ES+) 286, RT = 4,75 min.



Etapa (ii)

A una disolución de (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidina (100 mg, 0,35 mmoles)

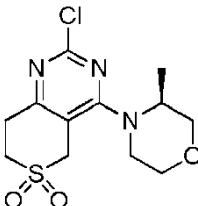
- 5 en DME/H₂O (4:1, 10 mL) se añadió 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (116 mg, 0,38 mmoles) y Na₂CO₃ (111 mg, 1,05 mmoles) seguido de PdCl₂(dpff) (15 mg, 0,02 mmoles). La mezcla resultante se agitó toda la noche a 70°C bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un residuo que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (40 mg, 27%).

- 10 ¹H RMN (CDCl₃) 8,37 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,93-3,75 (m, 4H), 3,67-3,58 (m, 3H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,20 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,66-2,63 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 3H), 0,89-0,87 (m, 2H), 0,72-0,68 (m, 2H).

LC-MS (Método A), (ES+) 426, RT = 4,50 min.

Ejemplo 4:

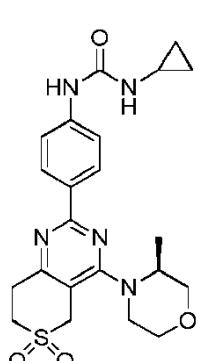
- 15 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Etapa (i)

Usando un método análogo al ejemplo 2 etapa (ii) empezando con 2,4-dicloro-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidina 6,6 dióxido, se sintetizó (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidina 6,6 dióxido.

- 20 LC-MS (Método A), (ES+) 318/320, RT = 4,43 min.



Etapa (ii)

- 25 A una disolución de (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidina 6,6-dióxido (160 mg, 0,5 mmoles) en DME/H₂O (4:1, 10 mL) se añadieron 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (167 mg, 0,55 mmoles) y Na₂CO₃ (159 mg, 1,5 mmoles) seguido de PdCl₂(dpff) (20 mg, 0,025 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 70°C y se agitó toda la noche bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó en vacío

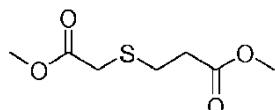
para proporcionar un residuo que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó para proporcionar un producto crudo que se purificó por TLC preparativa ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (36 mg, 16%).

5 ^1H RMN (CDCl_3) 8,61 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,87-3,27 (m, 10H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 0,65-0,63 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H).

LC-MS (Método A), (ES+) 458, RT = 4,52 min.

Ejemplo 5:

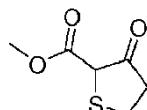
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,5-dióxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



10 Etapa (i)

A una disolución de tioglicolato de metilo (91,0 mL, 1,0 mol) y piperidina (2 mL, 4,05 mmoles) se añadió acrilato de metilo (99,2 mL, 1,1 moles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2h. El exceso de acrilato de metilo y piperidina se eliminó por destilación para rendir 3-(2-metoxi-2-oxoetiltio)-propanoato de metilo como un aceite incoloro (185g, 96%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

15 LC-MS (Método A), (ES+) 193, RT = 4,29min

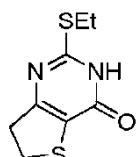


Etapa (ii)

20 Se añadió litio metal (2,70 g, 390,15 mmoles) a 500 mL de metanol en un baño de hielo. Después, a t.a., se añadió 3-(2-metoxi-2-oxoetiltio)-propanoato de metilo (50,0 g, 260,10 mmoles) gota a gota a la disolución. La mezcla de reacción se agitó toda la noche. La mezcla de reacción resultante se evaporó para eliminar el disolvente. La mezcla se neutralizó hasta pH=7-8 con 3N HCl y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo obtenido contenía la diana como el único producto aislable. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EA=20/1-5/1) proporcionó 3-oxo-tetrahidrotifeno-2-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (18,0g, 43%).

25 ^1H RMN (CDCl_3) 4,04 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,69 (m, 1H).

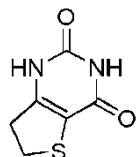
LC-MS (Método A), (ES+) 183, RT = 4,15 min.



Etapa (iii)

30 A una disolución de bromuro de S-etil isotiouuronio (6,06 g, 32,7 mmoles) en agua (60 mL) se añadió carbonato de sodio (3,64 g, 34,33 mmoles) y 3-oxo-tetrahidrotifeno-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 31,20 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó en oscuridad durante 3 días. El precipitado sólido en la mezcla resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, éter y acetato de etilo, y se secó en vacío para obtener 2-(etiltio)-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona como un sólido blanco, (2,8 g, 42,4%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

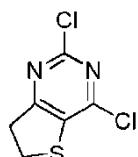
35 LC-MS (Método A), (ES+) 215, RT = 4,51 min.



Etapa (iv)

- 5 A una suspensión de 2-(etiltio)-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (2,80 g, 13,06 mmoles) en agua (2,0 mL) se añadieron 2,0 mL de HCl conc. y 4,0 mL de AcOH. La mezcla se calentó a 110°C toda la noche. La reacción se enfrió y el sólido que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y metanol, y se secó para rendir un sólido blanco, 6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, (1,80g, 82%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

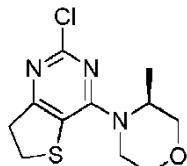
LC-MS (Método A), (ES+) 171, RT = 4,21 min



10 Etapa (v)

- 15 Se suspendió 6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,8 g, 10,57 mmoles) en 4,0 mL de dicloruro de fenilfosfonilo. La suspensión se calentó hasta 130-140°C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se vertió en 10,0 ml de hielo-agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EA=20:1-10/1) para proporcionar 2,4-dicloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina como un sólido blanquecino (1,0 g, 46%).

LC-MS (Método A), (ES+) 207/209, RT = 4,68 min



Etapa (vi)

- 20 A una disolución de 2,4-dicloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (200,0 mg, 0,96 mmoles) y Et₃N (195,5 mg, 1,93 mmoles) en DMF (2,0 mL) a 0°C se añadió (S)-3-metilmorfolina (97,7 mg) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a t.a., después se repartió entre H₂O y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se evaporaron y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EA=20:1-2/1) para proporcionar (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfólico)-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina como un sólido amarillo claro (120 mg, 46%).

LC-MS (Método A), (ES+) 272/274, RT = 4,88 min.

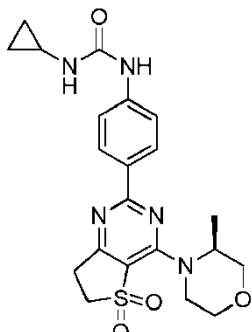


Etapa (vii)

- 30 Se disolvió (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfólico)-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (120 mg, 0,44 mmoles) en 4,0 mL de diclorometano. A la disolución se añadió *m*-CPBA (190,4 mg, 1,10 mmoles) por partes. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHSO₃ saturado y Na₂CO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por TLC

prep. (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 2/1) para proporcionar 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina 5,5-dióxido como un sólido blanco, (50,0 mg, 37%).

LC-MS (Método A), (ES+) 304/306, RT = 3,44 min.



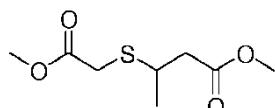
5 Etapa (viii)

- A una disolución de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina 5,5-dióxido (50 mg, 0,16 mmoles), en 2,0 mL de DME/H₂O (4/1, v/v) se añadió 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (59,7 mg, 0,20 mmoles) y Na₂CO₃ (52,3 mg, 0,49 mmoles). La mezcla se desgaseó dos veces, y se añadió una cantidad catalítica de Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,013 mmoles). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó 10 durante 3h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió y se diluyó con EtOAc y H₂O, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo=30/1~1/1) para proporcionar 1-ciclopropil-3-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-5,5-dioxo-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]fenil]urea como un sólido blanco, (30,0mg, 41%).
- 15 ¹H RMN (d6-DMSO): 8,68(s,1H), 8,24 (d, 2H), 7,54(d, , 2H), 6,51(s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,01-4,02 (d, 1H), 3,80(d, 1H), 3,69-3,66 (m, 3H), 3,53-3,51 (d, , 2H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,24 (s, 1H), 0,66-0,64 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

LC-MS (Método A), (ES+) 444, RT = 3,32 min.

Ejemplo 6:

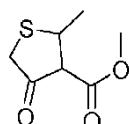
- 20 1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Etapa (i)

- A una mezcla de tioglicolato de metilo (21,2 g, 199,7 mmoles) y piperidina (0,5 mL, 5,06 mmoles) a 0°C se añadió crotonato de metilo (25,0 g, 249,70 mmoles) gota a gota. Se añadió piperidina adicional (0,3 mL, 3,04 mmoles) en 25 dos partes después de 10 mins. La mezcla se agitó a t.a. toda la noche. El exceso de crotonato de metilo y piperidina se eliminó por destilación para dejar 3-(2-metoxi-2-oxoetiltio)butanoato de metilo como un aceite amarillo claro (40g, 97%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

LC-MS (Método A), (ES+) 207, RT = 4,78min

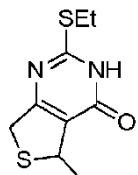


30 Etapa (ii)

- A una suspensión de metóxido de sodio (5,89 g, 109,2 mmoles) en tolueno (150 mL) se añadió 3-(2-metoxi-2-oxoetiltio)butanoato de metilo (150 g, 72,8 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta reflugio y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se vertió en una mezcla de 10,0 mL de ácido acético en 150,0g de hielo machacado. La disolución se hizo básica (pH=8-9) por la adición de Na₂CO₃ saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron, se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en 35

columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 - 5/1) para proporcionar 2-metil-4-oxo-tetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (4,0g, 32%).

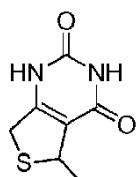
LC-MS (Método A), (ES+) 175, RT = 4,40min



5 Etapa (iii)

A una disolución de bromuro de S-etil isotiouronio (5,09 g, 22,7 mmoles) en agua (35,0 mL) se añadieron, carbonato de sodio (3,65 g, 34,4 mmoles) y 2-metil-4-oxo-tetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (4,00g, 22,9mmoles) por partes. La mezcla resultante se agitó en oscuridad durante 3 días y el sólido que precipitó de la reacción se recogió por filtración, se lavó con agua, éter y acetato de etilo, después se secó en vacío para obtener 2-(etiltio)-5-metiltieno[3,4-d]pirimidin-4(3H,5H,7H)-ona como un sólido blanco (4,0g, 76%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

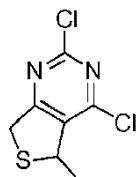
LC-MS (Método A), (ES+) 229, RT = 4,90min



Etapa (iv)

15 Se suspendió 2-(etiltio)-5-metiltieno[3,4-d]pirimidin-4(3H, 5H, 7H)-ona (4,0 g, 17,5 mmoles) en 4,0 mL de HCl conc. y 6,0 mL de ácido acético glacial y la suspensión se calentó a refluo toda la noche. La mezcla se enfrió y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 5-metiltieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H, 3H, 5H, 7H)-diona como un sólido blanco (3,20g, 100%).
20 ¹H RMN (d₆-DMSO): 11,19 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,07-4,02 (dd, J=16, 4,4 Hz, 1H), 3,87-3,83 (dd, J=16, 1,2Hz, 1H), 1,48-1,48 (d, J=6,4 Hz, 3H).

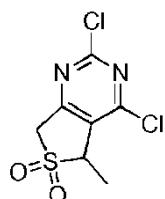
LC-MS (Método A), (ES+) 185, RT = 4,11 min



Etapa (v)

25 Se suspendió 5-metiltieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H, 3H, 5H, 7H)-diona (3,2g, 17,2 mmoles) en dicloruro de fenilfosfonilo (8,0 mL), después la suspensión se calentó hasta 130-140°C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se vertió en 30mL de hielo-agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 - 10/1) para proporcionar 2,4-dicloro-5-metil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina como un sólido amarillo claro (2,0g, 53%).
30 ¹H RMN (CDCl₃): 4,66-4,64 (m, 1H), 4,47-4,42 (dd, J=2,8, 2,4 Hz, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 1,71-1,69 (d, J =6,8Hz, 3H).

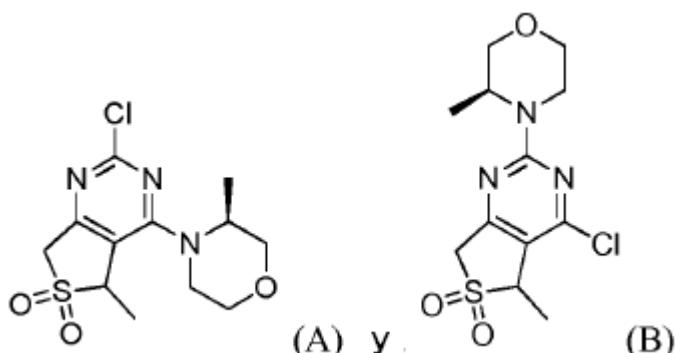
LC-MS (Método A), (ES+) 221/223, RT = 4,94 min



Etapa (vi)

Se disolvió 2,4-dicloro-5-metil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (1,0 g, 4,5 mmoles) en diclorometano (10 mL). Se añadió *m*-CPBA (2,3 g, 13,6 mmoles) por partes y la reacción se agitó a t.a. toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con NaHSO₃ saturado y Na₂CO₃ saturado. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=2/1). El producto, 2,4-dicloro-5-metil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-dióxido, se obtuvo como un sólido blanco (0,60 g, 53%).

LC-MS (Método A), (ES+) 253/255, RT = 4,36min



10

Etapa (vii)

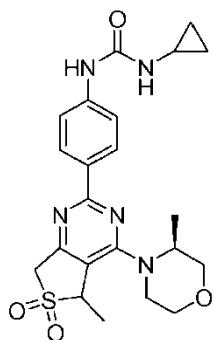
A una disolución de 2,4-dicloro-5-metil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-dióxido (150,0 mg, 0,5926 mmoles) y Et₃N (119,9 mg, 1,2 mmoles) en DMF (2,0 mL) se añadió (*S*)-3-metilmorfolina (59,9 mg, 0,6 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó toda la noche, después se paró por la adición de H₂O y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo =20:1-2/1) para proporcionar 4-cloro-5-metil-2-[3-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-dióxido (B) como un sólido amarillo claro (50 mg, 13,5%). La elución adicional proporciona 2-cloro-5-metil-4-[3-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-dióxido (A) como un sólido blanquecino (100mg, 27 %),

A: ¹H RMN (CDCl₃): 4,35-4,29 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 3H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73-3,72 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 1,37-1,36 (d, J=7,8Hz, 3H).

LC-MS (Método A), (ES+) 318/320, RT = 4,51 min

B: ¹H RMN (CDCl₃): 4,69-4,67 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 3H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 1,68-1,66 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,34-1,66 (d, J=6,8 Hz, 3H).

LC-MS (Método A), (ES+) 318/320, RT = 4,73 min



Etapa (viii)

A una disolución de 2-cloro-5-metil-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (100 mg, 0,3147 mmoles) en DME/H₂O (2mL, 4/1, v/v) se añadieron 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (114,1 mg, 0,37 mmoles) y carbonato de sodio (100,1 mg, 0,94 mmoles). La reacción se desgaseó dos veces y se añadió una cantidad catalítica de Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,013 mmoles) a la suspensión.

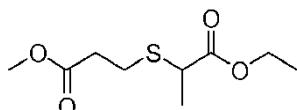
La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió y se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídro, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo=20/1~5/1) y HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanco (30,0 mg, 21%).

¹H RMN (CDCl₃): 8,32-8,24 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,42-4,20(m, 4H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 3H), 3,75-3,49 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 3H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,72-0,67 (m 2H)

LC-MS (Método A), (ES+) 458, RT = 3,47 min.

Ejemplo 7:

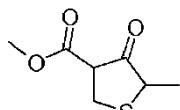
15 1-ciclopropil-3-(4-(7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



Etapa (i)

20 A una mezcla de 3-mercaptopropanoato de metilo (34,3 g, 0,29 moles), y 2-bromo propanoato de etilo (54,3 g, 0,30 moles) en THF (200 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 12,76 g, 0,32 moles) lentamente y la reacción se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió agua. La mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto crudo 3-(2-etoxi-1-metil-2-oxo-etyl)sulfanilpropanoato de metilo (65 g, 100%), que se usó en la etapa siguiente directamente.

LC-MS (Método A), (ES+) 221, RT = 4,63 min.

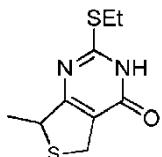


25

Etapa (ii)

30 A una disolución de 3-(2-etoxi-1-metil-2-oxo-etyl)sulfanilpropanoato de metilo (2,2 g, 10 mmoles) en metanol (15 mL) a 0°C se añadió metóxido de sodio (886 mg, 16,4 mmoles). La reacción se calentó hasta t.a. y se agitó durante 3 h. La mezcla se acidificó con 1 N HCl hasta pH 2 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc en petróleo (3%-10%) para proporcionar tetrahidro-5-metil-4-oxotifeno-3-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (0,85 g, rendimiento 50%).

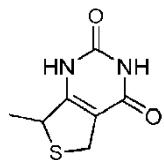
LC-MS (Método A), (ES+) 175, RT = 4,30 min.



35 Etapa (iii)

40 A una disolución de bromuro de S-etyl isotiouronio (4,89 g, 26,4 mmoles) en agua (60mL) se añadió carbonato de sodio (2,80 g, 26,4 mmoles) y tetrahidro-5-metil-4-oxotifeno-3-carboxilato de metilo (4,60 g, 26,4 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó toda la noche en oscuridad a t.a. El sólido que precipitó en la mezcla resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, dietil éter, metanol y acetona, después el sólido se secó en vacío para obtener 2-(etiltio)-7-metiltieno[3,4-d]pirimidin-4(3H, 5H, 7H)-ona como un sólido blanco (3,96 g, 66%).

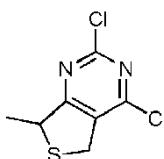
LC-MS (Método A), (ES+) 229, RT = 3,10 min.



Etapa (iv)

5 A una suspensión de 2-(etiltio)-7-metiltieno[3,4-d]pirimidin-4(3H, 5H, 7H)-ona (3,96 g, 17,3 mmoles) en agua (20 mL) se añadieron 2,0 mL de HCl conc. y 4,0 mL de AcOH. La mezcla se calentó hasta reflujo toda la noche, después se enfrió y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y metanol, se evaporó y se secó para obtener 7-metiltieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H, 3H, 5H, 7H)-diona como un sólido blanco (2,52 g, 80%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

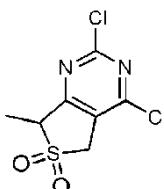
LC-MS (Método A), (ES+) 185, RT = 2,58 min.



10 Etapa (v)

Se suspendió 7-metiltieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H, 3H, 5H, 7H)-diona (2,52 g, 13,7 mmoles) en POCl_3 (20 mL) y se calentó a reflujo toda la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se vertió en 10,0 ml de hielo-agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo ($3 \times 10,0\text{mL}$) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo: PE/EA=20:1~10/1) para proporcionar 2,4-dicloro-5,7-dihidro-7-metiltieno[3,4-d]pirimidina como un sólido blanquecino (670 mg, 23%).

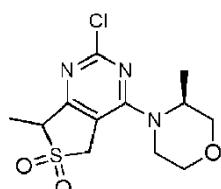
LC-MS (Método A), (ES+) 221/223, RT = 3,32 min.



Etapa (vi)

20 A una disolución de 2,4-dicloro-5,7-dihidro-7-metiltieno[3,4-d]pirimidina (221 mg, 1,0 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se añadió *m*-CPBA (432 mg, 2,5 mmoles) en partes. La reacción se agitó a t.a. durante 2 h y después se paró por la adición de disolución saturada de Na_2CO_3 . La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el producto crudo, 2,4-dicloro-7-metil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-dióxido como un sólido blanco (230 mg, rendimiento 92%). Este material se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LC-MS (Método A), (ES+) 275 (M+ Na), RT = 2,73 min.

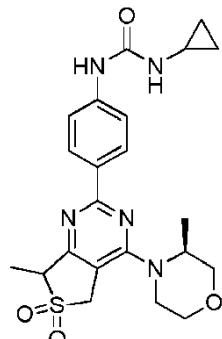


Etapa (vii)

30 A una disolución de 2,4-dicloro-7-metil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-dióxido (160 mg, 0,63 mmoles), y trietilamina (64 mg, 0,63 mmoles) en DMF (3 mL) a 0°C se añadió 3-(S)-metilmorfolina (57 mg, 0,57 mmoles). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo obtenido se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto que se

purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo=2/1) para producir 2-cloro-7-metil-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (72 mg, rendimiento 36%).

LC-MS (Método A), (ES+) 318/320, RT = 2,95 min.



5 Etapa (viii)

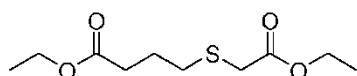
A una disolución de 2-cloro-7-metil-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (32 mg, 0,10 mmoles) en DME/H₂O (4:1, 10 mL) se añadió 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (45 mg, 0,15 mmoles) y Na₂CO₃ (32 mg, 0,30 mmoles) seguido de PdCl₂(dppf) (10 mg, 0,013 mmoles). La mezcla resultante se agitó toda la noche a 80°C bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un residuo que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (10 mg, 22%).

15 ¹H RMN (d₆-DMSO) 9,30 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,75-4,35 (m, 4H), 4,02-3,85 (m, 2H), 3,73-3,42 (m, 4H), 2,57-2,49 (m, 1H parcialmente bajo DMSO) 1,54 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 0,65-0,59 (m, 2H), 0,41-0,35 (m, 2H).

LC-MS (Método A), (ES+) 458, RT = 3,06 min.

Ejemplo 8:

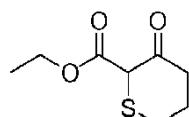
(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfílico)-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



20 Etapa (i)

Se añadió sodio metal (4,3 g, 0,18 moles) cuidadosamente en pequeñas partes a etanol (150 mL). Después de que el sodio se disolviera completamente, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió 2-sulfanilacetato de etilo (21,9 g, 0,18 moles). Se añadió 4-clorobutanoato de etilo (27,4 g, 0,18 moles) lentamente y la mezcla resultante se agitó toda la noche a t.a. El sólido se retiró por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite obtenido se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en vacío para proporcionar el 4-((etoxicarbonil)metiltio)butanoato de etilo (40,2 g, 95%) deseado como un aceite incoloro. El material crudo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

LC-MS (Método A), (ES+) 235, RT = 4,74 min.

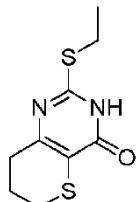


30 Etapa (ii)

Se añadió sodio metal (4,6 g, 0,2 moles) cuidadosamente en partes a etanol (150 mL). Después de que el sólido se consumiera, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió 4-(etoxicarbonil)metiltiobutanoato de etilo (40,2 g, 0,17 moles) en tolueno (80mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas, y despues se calentó hasta 50°C durante otra hora. La mezcla se dejó a t.a. durante 24 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=30/1) para proporcionar una mezcla de tetrahidro-3-oxo-2H-tiopiran-2-carboxilato de etilo y

3-oxotetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxilato de metilo en una proporción 10:1 (4,8 g, 15%). Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

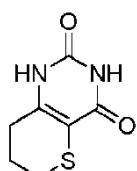
LC-MS (Método A), (ES+) 189, RT = 4,39 min.



5 Etapa (iii)

A una disolución de bromuro de S-etyl isotiouronio (4,4 g, 24 mmoles) en agua (50mL) se añadió carbonato de sodio (2,5 g, 24 mmoles) y tetrahidro-3-oxo-2H-tiopiran-2-carboxilato de etilo (4,5 g, 24 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó toda la noche en oscuridad a t.a. El sólido que precipita de la reacción se recogió por filtración, se lavó con agua, dietil éter, metanol y acetona. El sólido se secó en vacío para obtener 2-(etiltio)-7,8-dihidro-3H-tiopiran[3,2-d]pirimidin-4(6H)-ona como un sólido blanco (4,5 g, 82%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

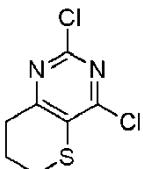
LC-MS (Método A), (ES+) 229, RT = 4,60 min.



Etapa (iv)

15 A una suspensión de 2-(etiltio)-7,8-dihidro-3H-tiopiran[3,2-d]pirimidin-4(6H)-ona (4,5 g, 19,7 mmoles) en agua (20mL) se añadieron 3,0mL de HCl conc. y 6,0mL de AcOH. La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó toda la noche. La reacción se enfrió y el sólido que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y metanol, se evaporó y se secó para obtener 7,8-dihidro-1H-tiopiran[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona como un sólido blanco (2,6 g, 72%). Sin purificación adicional, el producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

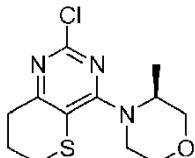
20 LC-MS (Método A), (ES+) 185, RT = 2,17 min.



Etapa (v)

25 A 7,8-dihidro-1H-tiopiran[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (2,6 g, 14,13 mmoles) se añadieron 6,0 mL de tricloruro de fosforilo y la suspensión se calentó toda la noche a 135°C y después durante 1 hora a 165°C. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se vertió en hielo-agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=20/1) para obtener 2,4-dicloro-7,8-dihidro-6H-tiopiran[3,2-d]pirimidina como un sólido amarillo claro (2,7 g, 87%). El producto regiosomérico que surge de 3-oxotetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 8, Etapa ii) no se detectó y se asumió que se había perdido en la purificación.

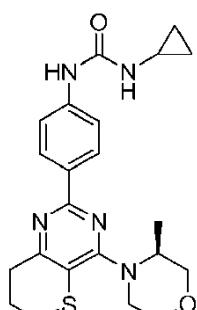
30 LC-MS (Método A), (ES+) 221, RT = 2,88 min.



Etapa (vi)

A una disolución de 2,4-dicloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (500mg, 2,26 mmoles) y Et₃N (457 mg, 4,52 mmoles) en DMF (5,0 mL) a 0°C se añadió 3-(S)-metilmorfolina (252 mg, 2,49 mmoles) gota a gota. La reacción se agitó toda la noche a t.a., después el disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un residuo que se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=10/1) para proporcionar 2-cloro-7,8-dihidro-4-((S)-3-metilmorfolino)-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (380 mg, 87%) como un sólido amarillo claro.

LC-MS (Método A), (ES+) 286, RT = 3,69 min.



Etapa (vii)

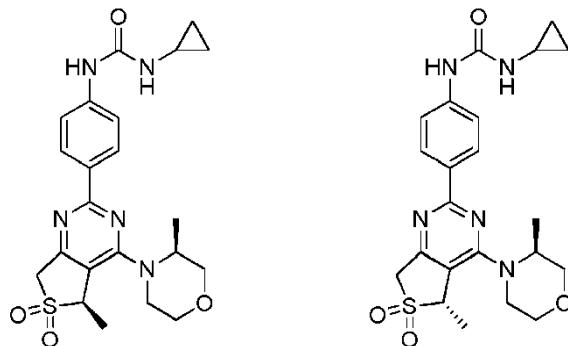
A una disolución de 2-cloro-7,8-dihidro-4-((S)-3-metilmorfolino)-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (150 mg, 0,53 mmoles) en DME/H₂O (4:1, 10 mL) se añadió 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (175 mg, 0,58 mmoles) y Na₂CO₃ (170 mg, 1,60 mmoles) seguido de PdCl₂(dppf) (15 mg, 0,02 mmoles). La mezcla resultante se agitó toda la noche a 70°C bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un residuo que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico. El disolvente se eliminó para proporcionar material crudo que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (180 mg, 80%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,34 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 3H), 3,04-2,98 (m, 4H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,30-2,24 (qu, 2H), 1,30 (d, 3H), 0,88-0,86 (m, 2H), 0,71-0,68 (m, 2H).

LC-MS (Método A), (ES+) 426, RT = 3,29 min.

Ejemplos 9 y 10:

25 1-ciclopropil-3-(4-((R)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil) urea; y 1-ciclopropil-3-(4-((S)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea



El compuesto del ejemplo 6 (1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea) es una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros individuales se separaron bajo las condiciones de cromatografía de fluido super crítico siguientes.

30 Instrumento: MG II SFC preparativa

Columna: ChiralPak AS-H, 250×30mm D.I.

Fase móvil: A para CO₂ y B para Etanol

Gradiente: B 40%

Caudal: 50mL/min

Contrapresión: 100 bares

Temperatura de la columna: 38°C

5 Longitud de onda: 220 nm

Tiempo de ciclo: 14 min

Preparación de muestra: El compuesto se disolvió en etanol hasta ~5mg/ml

Inyección: 4,7ml por inyección.

10 Procesamiento: Después de la separación, las fracciones se secaron mediante evaporador giratorio a una temperatura de baño de 40°C para obtener los diastereoisómeros deseados.

A partir de 275 mg de mezcla de diastereómero

Ejemplo 9 el diastereómero que eluyó en primer lugar (92 mg)

15 ¹H RMN (DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,77 (q, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 3,81 - 3,65 (m, 2H), 3,57 (ddd, 7,9 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,50 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 0,65 (ddd, 2H), 0,40 (ddd, 2H).

Ejemplo 10 el diastereómero que eluyó en segundo lugar (145 mg)

¹H RMN (DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 4,77 (q, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 2H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 0,70 (ddd, 2H), 0,47 (ddd, 2H).

20 Los compuestos siguientes se sintetizaron por procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

Tabla 9

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+ (mins)	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-ethyl-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 11	B	432	2,10	90-95%
	(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 12	B	418	2,00	90-95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 13	B	448	1,93	90-95%
	(S)-1-(2-fluoroethyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 14	B	450	2,08	>95%
	1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea	Ej. 15	B	444	2,07	>95%
	1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea	Ej. 16	B	460	1,93	90-95%
	(R)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 17	B	444	2,10	90-95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-ciclopropil-3-(4-(4-morfolino-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 18	B	430	2,05	>95%
	1-ciclopropil-3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 19	B	458	2,20	>95%
	1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea	Ej. 20	B	456	2,08	90-95%
	1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea	Ej. 21	B	430	1,98	>95%
	1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroethyl)urea	Ej. 22	B	462	4,50	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-(2,2-difluoroethyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 23	B	468	4,56	90 - 95%
	1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2-difluoroethyl)urea	Ej. 24	B	480	4,58	>95%
	(S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 25	B	446	4,67	>95%
	1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea	Ej. 26	B	456	4,61	>95%
	1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 27	B	458	4,64	>95%

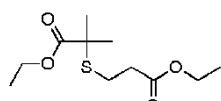
Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-(3-fluoropropyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 28	B	464	4,53	90 - 95%
	1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(3-fluoropropyl)urea	Ej. 29	B	476	4,57	>95%
	(S)-1-ciclopropil-3-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 30	B	472	2,30	>95
	1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-morfolino-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 31	B	444	2,07	>95%
	1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 32	B	472	2,20	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5-metil-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea	Ej. 33	B	470	2,12	>95%
	1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metil-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea	Ej. 34	B	470	2,10	90-95%
	(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea	Ej. 35	A	481	2,97	90-95%
	(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea	Ej. 36	A	481	3,06	90-95%
	(S)-1-ciclopropil-3-(4-(6,6-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	Ej. 37	A	472	3,31	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-ethyl-3-(4-(5-methyl-4-((S)-3-metilmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-3H-1,2-dihydro-4H-pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	Ej. 38	A	446	4,73	>95%
	1-ethyl-3-(4-((R)-5-methyl-4-((S)-3-metilmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-3H-1,2-dihydro-4H-pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	Ej. 39	D	446	2,68	>95%
	1-ethyl-3-(4-((S)-5-methyl-4-((S)-3-metilmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-3H-1,2-dihydro-4H-pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	Ej. 40	D	446	2,68	>95%
	1-ethyl-3-(4-(4-((S)-3-ethylmorpholino)-7-methyl-6,6-dioxo-5,7-dihydro-3H-1,2-dihydro-4H-pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	Ej. 41	C	460	2,90	>95%

Ejemplo 42: 1-ethyl-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-3H-1,2-dihydro-4H-pyrimidin-2-yl)phenyl)urea

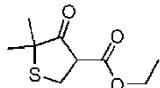
Etapa (i)



A una disolución de EtONa (6,5g, 95,4 mmoles) en EtOH (185mL) se añadió 1 (18,50 g, 95,4 mmoles) y éster etílico del ácido 3-mercaptopropiónico (1,28 g, 95,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de la reacción, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo, después el filtrado se concentró en vacío. La concentración se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío para proporcionar el compuesto 2 (2,1 g) como un líquido que se usó directamente para la etapa siguiente.

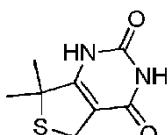
10

Etapa (ii)



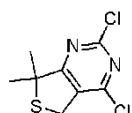
- 5 A una disolución de EtONa (5,76 g, 84,60 mmoles) en THF (105 mL) se añadió gota a gota el compuesto 2 (10,50 g, 42,30 mmoles), después la mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó toda la noche. Después de la reacción, la mezcla se vertió en disolución sat. de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, después se filtró y se concentró en vacío para proporcionar el compuesto 3 crudo (7,5 g) que se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa (iii)



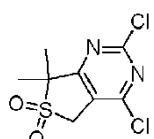
- 10 La mezcla de compuesto 3 (2,50 g, 12,30 mmoles) y urea (2,25 g, 37,50 mmoles) se calentó hasta 160°C en un matraz abierto (el agua y EtOH formados en la reacción se evaporaron a alta temperatura), después el aceite marrón se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 3 hrs. Después de la reacción, se añadió agua (12 mL) a la mezcla de reacción caliente, el precipitado se filtró y la torta filtrada se lavó con agua, el residuo se secó en vacío para proporcionar el compuesto 4 crudo (1,6 g) como un sólido amarillo.

15 Etapa (iv)



- 20 A una disolución del compuesto 4 (2,0 g, 10 mmoles) en PhPOCl₂ (6,0 g, 31 mmoles) se calentó hasta 160°C, después la mezcla se agitó durante 3 hrs. Después de la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1) para proporcionar *dicloro-Core* (1,35 g, rendimiento 57%) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ 1,710 (s, 6H), 4,107 (s, 2H); LCMS (ESI⁻): m/z 235 (M+H)⁺.

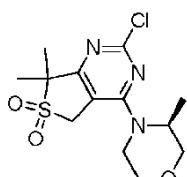
Etapa (v)



- 25 A una disolución de Dicloro-Core (6,0 g, 23,8 mmoles) en DCM (60 mL) se añadió m-CPBA (12,26 g, 71,30 mmoles) en partes en un baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que la reacción se completara, se añadió a la disolución DCM (40mL) y NH₄Cl ac. (100 mL). El sólido se eliminó por filtración y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto 6 (6 g, rendimiento 91,6%) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ 1,70 (s, 6H), 4,34 (s, 2H);

- 30 LCMS (ESI⁻): m/z 267 (M+H)⁺.

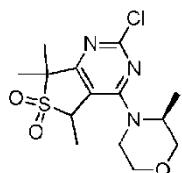
Etapa (vi)



- 35 A una disolución del compuesto 6 (1,4 g, 5,2 mmoles) y TEA (1,1g, 10,5 mmoles) en DMF (14 mL) se añadió (S)-3-metilmorfolina (0,52 g, 5,20 mmoles) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que la reacción se completara, se añadió EtOAc (20 mL) y H₂O (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó

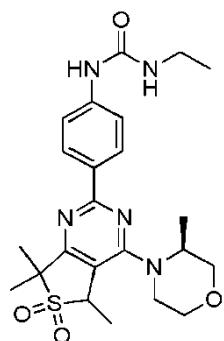
sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (elución: éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 - 2/1) para proporcionar (S)-2-cloro-7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (0,8g, rendimiento 46%) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 1,39 (d, 3H), 1,60 (s, 6H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,96-3,98 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 3H); LCMS (ES $^+$): m/z 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa (vii)



Se añadió LDA (2,5 mL, 5 mmoles) gota a gota a una disolución de (S)-2-cloro-7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (Etapa vi, 1,5 g, 4,5 mmoles) en THF (30 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h, se añadió Mel (0,7 g, 5 mmoles) en THF (5 mL) gota a gota a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se vertió en NH_4Cl sat., se extrajo con EtOAc (3×30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-cloro-5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (1,2 g, rendimiento 77%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) 1,38-4,31 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,78-3,43 (m, 5H), 1,65-1,25 (m, 12H).

Etapa (iii)



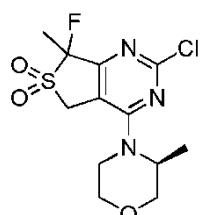
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento en el Ejemplo 5 (etapa viii) usando 2-cloro-5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido y 1-ethyl-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea. LC-MS (Método D), (ES $^+$) 474, RT = 3,00 min.

Ejemplo 43: 1-ciclopropil-3-(4-(7-fluoro-7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

Etapa (i)

A una disolución de 2,4-dicloro-7-metil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (Ejemplo 7, etapa (vi)) (160 mg, 0,63 mmoles), y trietilamina (64 mg, 0,63 mmoles) en DMF (3 mL) a 0°C se añadió 3-(S)-metilmorfolina (57 mg, 0,57 mmoles). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo obtenido se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto que se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo=2/1) para producir 2-cloro-7-metil-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (72 mg, rendimiento 36%). LC-MS (Método A), (ES $^+$) 318/320, RT = 2,95 min.

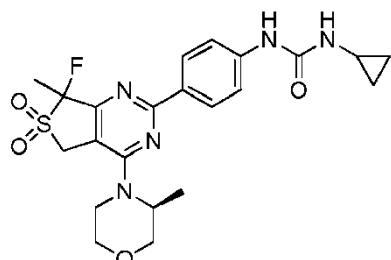
Etapa (ii)



Una disolución de 2-cloro-7-metil-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (0,15 g, 0,47 mmoles) en THF absoluto (10 mL) se enfrió hasta -70°C, se añadió LDA (2M, 0,26 mL) gota a gota y se agitó durante 30 min. Se añadió NFSI (0,15 g, 0,47 mmoles) en THF (2 mL) lentamente. Después, se dejó calentar hasta temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 1 hr. Después de la reacción, se vertió en disolución de NH₄Cl, se extrajo con EA, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por TLC preparativa para proporcionar 2-cloro-7-fluoro-7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (0,10 g, rendimiento 63%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4,44-4,38 (m, 1H), 4,19-3,99 (m, 3H), 3,78-3,40 (m, 5H), 2,03 (d, 3H), 1,57-1,35 (m, 3H).

5

Etapa (iii)



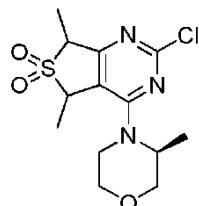
10

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento en el Ejemplo 5 (etapa viii) usando 2-cloro-7-fluoro-7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido y 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea. LC-MS (Método D), (ES+) 476, RT = 2,90 min.

15

Ejemplo 44: 1-ciclopropil-3-(4-(5,7-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

Etapa (i)

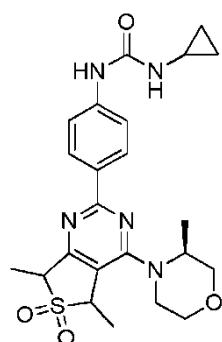


20

Una disolución de 2-cloro-7-metil-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (Ejemplo 6, etapa (vii)) (0,5 g, 1,58 mmoles) en THF (10 mL) se enfrió hasta -70°C, se añadió LDA (2M, 0,86 mL) gota a gota y se agitó durante 30 min. Se añadió MeI (0,24 g, 1,73 mmoles) en THF (2 mL) lentamente. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 2 h. Después de la reacción, se vertió en disolución de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por columna para proporcionar 2-cloro-5,7-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido (0,2 g, rendimiento 38%) como un sólido ligeramente amarillo. LC-MS (Método G), (ES+) 332, RT = 1,27 min.

25

Etapa (ii)

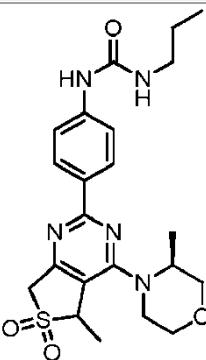
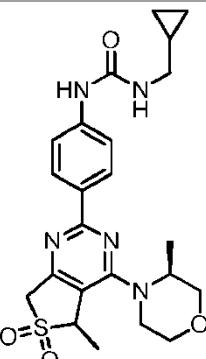
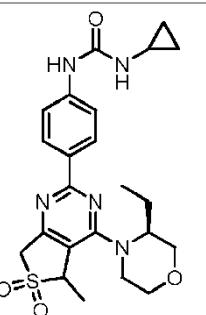
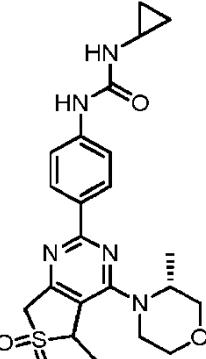


30

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento en el Ejemplo 5 (etapa viii) usando 2-cloro-5,7-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina 6,6-diÓxido y 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea. LC-MS (Método D), (ES+) 472, RT = 2,90 min.

Los compuestos siguientes se sintetizaron por procedimientos análogos a los descritos anteriormente:

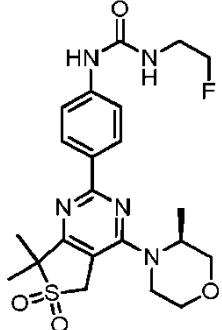
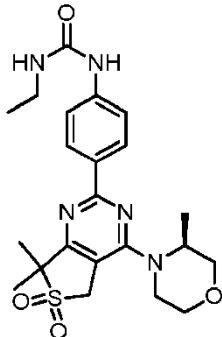
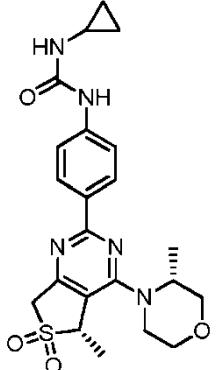
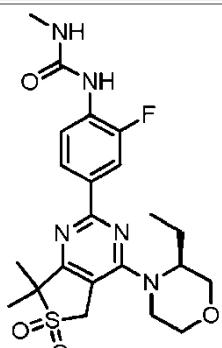
Tabla 10

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-(4-(5-methyl-4-((S)-3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-5H-1,2-dihydroimidene[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-propylurea	45	C	460	3,27	>95%
	1-(cyclopropylmethyl)-3-(4-(5-methyl-4-((S)-3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-5H-1,2-dihydroimidene[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	46	C	472	3,32	>95%
	1-cyclopropyl-3-(4-(4-((S)-3-ethylmorpholino)-5-methyl-6,6-dioxo-5,7-dihydro-5H-1,2-dihydroimidene[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	47	C	472	3,26	>95%
	1-cyclopropyl-3-(4-(5-methyl-4-((R)-3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-5H-1,2-dihydroimidene[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	48	D	458	2,63	>95%

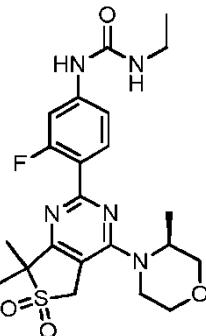
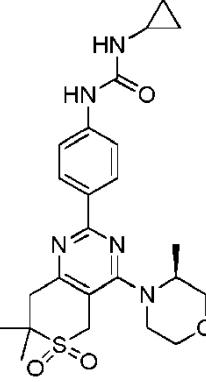
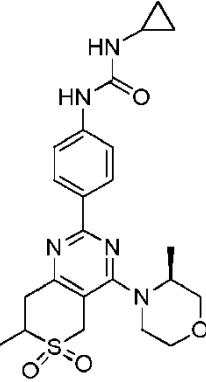
Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-ciclopropil-3-(4-(5-ethyl-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	49	C	472	3,3	>95%
	1-ethyl-3-(2-fluoro-4-(5-methyl-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	50	D	464	2,7	>95%
	(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-ethylmorpholino)-7,7-dimethyl-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)phenyl)urea	51	D	486	3	>95%
	1-ethyl-3-(4-((R)-4-((S)-3-ethylmorpholino)-5-methyl-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)phenyl)urea	52	D	460	3,27	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-ethyl-3-(4-((S)-4-((S)-3-ethylmorpholino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	53	D	460	3,27	>95%
	(R)-1-ciclopropil-3-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-5H-pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	54	D	472	2,97	>95%
	(R)-1-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-5H-pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-ethylurea	55	D	460	2,94	>95%
	(S)-1-ethyl-3-(4-(4-(3-ethylmorpholino)-7,7-dimethyl-6,6-dioxo-5,7-dihidro-5H-pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	56	D	474	3,48	>95%

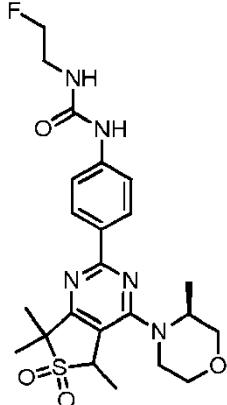
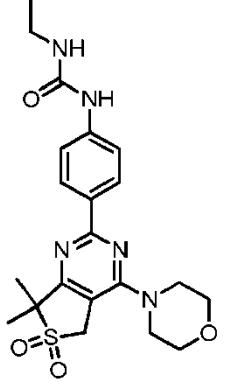
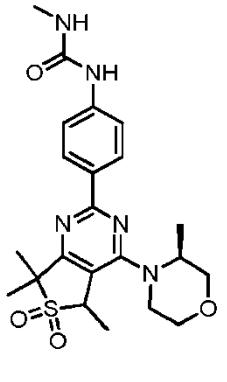
Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotetrahydro[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-methylurea	57	D	446	2,79	>95%
	1-methyl-3-(4-(5-methyl-4-((S)-3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotetrahydro[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	58	D	432	2,48	>95%
	1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7,7-dimethyl-6,6-dioxo-5,7-dihidrotetrahydro[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-cyclopropylurea	59	D	484	2,92	>95%
	1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7,7-dimethyl-6,6-dioxo-5,7-dihidrotetrahydro[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-ethylurea	60	D	472	2,89	>95%

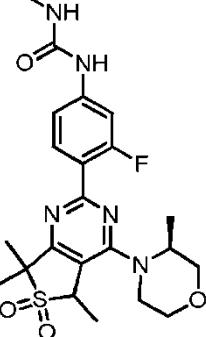
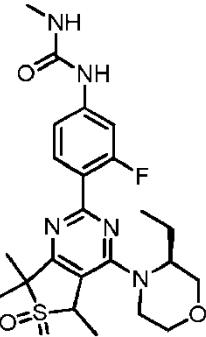
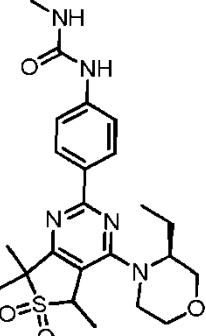
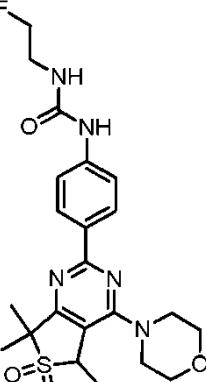
Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-morpholinyl)-6,6-dioxo-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-(2-fluoroethyl)urea	61	D	478	2,94	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-morpholinyl)-6,6-dioxo-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-ethylurea	62	D	460	2,90	>95%
	1-cyclopropyl-3-(4-((S)-5-methyl-4-((R)-3-methylmorpholinyl)-6,6-dioxo-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	63	D	457	2,59	>95%
	(S)-1-(4-(4-(3-morpholinyl)-7,7-dimethyl-6,6-dioxo-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-2-fluorophenyl)-3-methylurea	64	D	478	3,07	>95%

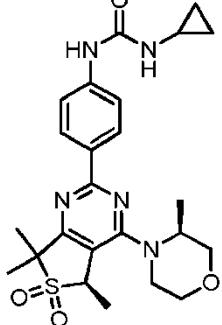
Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-1H-1,2-dihydroimidene[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-2-fluorophenyl)-3-methylurea	65	D	464	2,86	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-1H-1,2-dihydroimidene[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-3-fluorophenyl)-3-methylurea	66	D	464	2,73	>95%
	1-ethyl-3-(4-(5-ethyl-4-((S)-3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-1H-1,2-dihydroimidene[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	67	D	460	2,77	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydro-1H-1,2-dihydroimidene[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-(oxetan-3-yl)urea	68	E	488	0,95	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-3-fluorophenyl)-3-ethylurea	69	F	478	2,46	>95%
	(S)-1-cyclopropyl-3-(4-(7,7-dimethyl-4-(3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	70	C	486	2,46	>95%
	1-cyclopropyl-3-(4-(7-methyl-4-((S)-3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	71	C	472	2,97	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-ciclopropil-3-(4-(5,7-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	72	C	486	2,78	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-diido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etylurea	73	C	474	3,19	>95%
	1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-diido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	74	D	472	3,07	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-(2-fluoroethyl)-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	75	C	492	3,07	>95%
	1-(4-(7,7-dimetil-4-morfolino-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea	76	C	446	2,87	>95%
	1-metil-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	77	C	460	2,95	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-(3-fluoro-4-(5,7,7-trimethyl-4-((S)-3-methylmorpholino)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotetrahydro[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-methylurea	78	C	478	2,94	>95%
	1-(4-(4-((S)-3-ethylmorpholino)-5,7,7-trimethyl-6,6-dioxo-5,7-dihidrotetrahydro[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-3-fluorophenyl)-3-methylurea	79	C	492	3,03	>95%
	1-(4-(4-((S)-3-ethylmorpholino)-5,7,7-trimethyl-6,6-dioxo-5,7-dihidrotetrahydro[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-3-methylurea	80	C	474	3,03	>95%
	1-(2-fluoroethyl)-3-(4-(5,7,7-trimethyl-4-morpholino-6,6-dioxo-5,7-dihidrotetrahydro[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)urea	81	C	478	2,87	>95%

Estructura	Nombre	Número de Ejemplo	Método LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	1-ciclopropil-3-(4-((R)-5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea	82	C	486	3,14	>95%

Descripción del ensayo de kinobeads

Determinación del efecto de los compuestos según la invención sobre mTOR

Los compuestos de la presente invención según se describe se ensayaron en el ensayo de kinobeads de mTOR como se describe más adelante. Brevemente, los compuestos de ensayo (a varias concentraciones) y la matriz de afinidad (mezcla 1:1 de lechos con ligando feniltiazol inmovilizado 1 y lechos con ligando fenilmorfolin-cromeno inmovilizado; WO 2009/098021) se añadieron a alicuotas de lisado celular y se dejó que se uniera a las proteínas en la muestra de lisado. Después del tiempo de incubación, los lechos con las proteínas capturadas se separaron del lisado. Las proteínas unidas se eluyeron y la presencia de mTOR, PI3K alfa (PI3Ka), PI3K beta (PI3Kb), PI3K gamma (PI3Kg), PI3K delta (PI3Kd) y proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PK) se detectó y cuantificó usando un anticuerpo específico en un procedimiento de transferencia en mancha y el sistema de detección de infrarrojos Odyssey. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para quinasas individuales y se calcularon los valores IC_{50} . Los ensayos de Kinobeads para PI3 quinasas (WO-A 2008/015013) y para el perfilado de selectividad de quinasa (WO 2009/098021) se han descrito previamente.

15 Lavado de la matriz de afinidad

La matriz de afinidad (lechos con ligando fenilmorfolin-cromeno inmovilizado) se lavaron tres veces con 15 ml de tampón 1x DP que contenía 0,2% NP40 (IGEPAL® CA-630, Sigma, #I3021) y se resuspendieron en 5,5 ml de tampón 1x DP que contenía 0,2% NP40 (suspensión de lechos al 10%).

20 Tampón 5xDP: 250 mM Tris-HCl pH 7,4, 25% Glicerol, 7,5 mM MgCl₂, 750 mM NaCl, 5 mM Na₃VO₄, filtrar el tampón de lisis 5x a través de un filtro de 0,22 µm y almacenar en alicuotas a -80°C. El tampón 5xDP se diluye hasta tampón 1xDP que contiene 1 mM DTT y 25 mM NaF.

Preparación de los compuestos de ensayo

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

Cultivo celular y preparación de los lisados celulares

30 Se crecieron células Jurkat (número de catálogo ATCC TIB-152 Jurkat, clon E6-1) en matraces Spinner de 1 litro (Integra Biosciences, #182101) en suspensión en medio RPMI 1640 (Invitrogen, #21875-034) suplementado con 10% suero bovino fetal (Invitrogen) a una densidad entre $0,15 \times 10^6$ y $1,2 \times 10^6$ células/ml. Las células se recogieron por centrifugación, se lavaron una vez con tampón 1 x PBS (Invitrogen, #14190-094) y los sedimentos celulares se congelaron en nitrógeno líquido y posteriormente se almacenaron a -80°C.

35 Las células Jurkat se homogeneizaron en un homogeneizador Potter S en tampón de lisis: 50 mM Tris-HCl, 0,8% NP40, 5% glicerol, 150 mM NaCl, 1,5 mM MgCl₂, 25 mM NaF, 1 mM vanadato de sodio, 1 mM DTT, pH 7,5. Se añadió una pastilla completa sin EDTA (mezcla de inhibidores de proteasa, Roche Diagnostics, 1873580) por 25 ml de tampón. El material se homogeneizó 10 veces usando un POTTER S mecanizado, se transfirió a tubos falcon de 50 ml, se incubó durante 30 minutos en hielo y se centrifugaron durante 10 min a 20.000 g a 4°C (10.000 rpm en

5 Sorvall SLA600, preenfriado). El sobrenadante se transfirió a un tubo de ultracentrífuga (UZ) de policarbonato (Beckmann, 355654) y se centrifugó durante 1 hora a 100.000 g a 4°C (33.500 rpm en Ti50.2, preenfriado). El sobrenadante se transfirió de nuevo a un tubo falcon de 50 ml fresco, la concentración de proteína se determinó por un ensayo Bradford (BioRad) y se prepararon muestras que contenían 50 mg de proteína por aliquota. Las muestras se usaron inmediatamente para experimentos o se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron congeladas a -80°C.

Dilución del lisado celular

10 El lisado de células Jurkat (aproximadamente 50 mg de proteína por placa) se descongeló en un baño de agua a temperatura ambiente y después se mantuvo en hielo. Al lisado celular descongelado, se añadió tampón 1xDP 0,8% NP40 que contenía inhibidores de proteasa (1 pastilla para 25 ml de tampón; mezcla de inhibidores de proteasa sin EDTA; Roche Diagnostics 1873580) con el fin de alcanzar una concentración final de proteína de 5mg/ml proteína total. El lisado celular diluido se almacenó en hielo.

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

15 A una placa de filtro de 96 pocillos (Multiscreen HTS, placas de filtro BV, Millipore #MSBVN1250) se añadieron por pocillo: 50 µl de matriz de afinidad (suspensión de lechos al 10%), 3 µl de disolución de compuesto, y 100 µl de lisado celular diluido. Las placas se sellaron y se incubaron durante tres horas en una habitación fría en un Thermomixer con agitación (750 rpm). Posteriormente, la placa se lavó tres veces con 230 µl de tampón de lavado (1xDP 0,4% NP40). La placa de filtro se puso en la parte superior de una placa de recogida (Greiner bio-one, PP-microplaca de 96 pocillos con forma de V, 65120) y los lechos se eluyeron con 20 µl de tampón de muestra (100 mM Tris, pH 7.4, 4% SDS, 0,00025% azul de bromofenol, 20% glicerol, 50 mM DTT). El eluato se congeló rápidamente a -80°C y se almacenó a -20°C.

Detección y cuantificación de las quinasas eluidas

20 Las quinasas en los eluatos se detectaron y cuantificaron poniéndolas en membranas de nitrocelulosa y usando un primer anticuerpo dirigido frente a la quinasa de interés y un anticuerpo secundario marcado con fluorescencia (anticuerpos anti-ratón o anti-conejo IRDye™ de Rockland). El sistema de formación de imágenes de infrarrojo Odyssey de LI-COR Biosciences (Lincoln, Nebraska, EEUU) se operó según las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Schutz-Geschwendener et al., 2004. Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence. Publicado en mayo 2004 por LI-COR Biosciences, www.licor.com).

25 30 Despues de poner los eluatos, la membrana de nitrocelulosa (BioTrace NT; PALL, #BTNT30R) se bloqueó en primer lugar por incubación con tampón de bloqueo Odyssey (LICOR, 927-40000) durante una hora a temperatura ambiente. Las membranas bloqueadas se incubaron durante 16 horas a 25°C (o a 4C) con el primer anticuerpo diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR #927-40000). Posteriormente, la membrana se lavó dos veces durante 10 minutos con tampón PBS que contenía 0,1% Tween 20 a temperatura ambiente. Después, la membrana se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente con el anticuerpo de detección (anticuerpo marcado con IRDye™ de Rockland) diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR #927-40000). Posteriormente, la membrana se lavó dos veces durante 10 minutos cada uno con tampón 1 x PBS que contenía 0,1% Tween 20 a temperatura ambiente. Despues, la membrana se lavó una vez con tampón PBS para eliminar el Tween 20 residual. La membrana se mantuvo en tampón PBS a 4°C y se escaneó con el instrumento Odyssey. Las señales de fluorescencia se registraron y analizaron según las instrucciones del fabricante.

35 40 45 Fuentes y diluciones de los anticuerpos

Tabla 11

Quinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de la incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
PI3K alfa	Cell Signalling Technologies 4255 (1 en 100)	25°C	Anti-conejo (1 en 2.500)
PI3K beta	Millipore 04-400 (1 en 1.000)	25°C	Anti-conejo (1 en 2.500)
PI3K delta	Santa Cruz SC7176 (1 en 1.000)	4°C	Anti-conejo (1 en 2.500)
PI3K gamma	Jena Bioscience ABD-026L (1 en 100)	25°C	Anti-ratón (1 en 2.500)

Quinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de la incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
mTOR	Cell Signalling Technologies 2972 (1 en 500)	25°C	Anti-conejo (1 en 5.000)
DNAPK	Calbiochem NA57 (1 en 1.000)	4°C	Anti-ratón (1 en 5.000)

Resultados de kinobeads

Tabla 12: Valores de inhibición (IC50 en µM) según se determinan en el ensayo de kinobeads™ (Nivel de actividad: A< 0,1 µM ≤ B< 1uM ≤ C ≤ 10 µM < D)

Ejemplo	mTor	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNAPK
1	A	D	D	D	D	D
2	A	D	D	D	D	D
3	A	D				
4	A	D				D
5	A	D				D
6	A	C				D
7	A	D				D
8	A	D				D
9	A	C	>3		>3	D
10	A	D	>3	>3	>3	D
11	B	D	D	D	D	D
12	A	C	D	D	D	D
13	A	C	D	D	D	C
14	A	D	D	D	D	>3
15	A	D	D	D	D	D
16	A	D	D	D	D	D
17	B	D	D	D	D	D
18	A	D	D	D	D	D
19	C	D				
20	A	D				D

ES 2 592 219 T3

Ejemplo	mTor	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNAPK
21	A	D				
22	A	D				D
23	A	D				
24	B	D				
25	B	D				
26	A	D				D
27	A	D				D
28	B	D				D
29	B	D				D
30	A	D	D	D	D	D
31	B	D				D
32	A	D	D	D	D	D
33	A	D	D	D	D	D
34	A	D	D		D	D
35	A	D				D
36	A	D				D
37	B	D	D	D	D	D
38	A	C	D	D	D	D
39	A	C	D	D	D	D
40	A	C	D	D	D	D
41	A	C	D	D	D	D
42	A	D	D	D	D	D
43	A	D	D	D	D	D
44	A	C	D	D	D	D
45	A	C	D	D	D	D
46	A	C	C	D	D	D

ES 2 592 219 T3

Ejemplo	mTor	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNAPK
47	B	D	D	D	D	D
48	A	D	D	D	D	D
49	A	C	C	D	D	D
50	A	D	D	D	D	D
51	A	D	D	D	D	D
52	A	D	D	D	D	D
53	A	D	D	D	D	D
54	A	C	C	D	D	D
55	A	C	D	D	D	D
56	A	D	D	D	D	D
57	A	D	D	D	D	D
58	A	D	D	D	D	D
59	A	D	D	D	D	D
60	A	D	D	D	D	D
61	A	D	D	D	D	D
62	B	D	D	D	D	D
63	B	D	D	D	D	D
64	B	C	D	D	D	D
65	B	D	D	D	D	D
66	A	D	D	D	D	D
67	A	D	D	D	D	D
68	B	D	D	D	D	D
69	A	D	D	D	D	D
70	A	D	D	D	D	D
71	A	D	D	D	D	D
72	A	D	D	D	D	D

Ejemplo	mTor	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNAPK
73	A	D	D	D	D	D
74	A	D	D	D	D	D
75	A	D	D	D	-	-
76	A	D	D	D	-	-
77	A	D	D	D	-	-
78	A	D	D	D	-	-
79	A	D	D	D	-	-
80	A	D	D	D	-	-
81	A	D	D	D	-	-
82	A	D	D	D	-	-

Ensayo celular *in vitro* de fosfo-S6 y fosfo-Akt

La activación de la señalización de mTOR resulta en la fosforilación de varias dianas aguas abajo. En las células, mTOR existe en dos complejos proteicos diferentes. El complejo de mTOR 1 (mTORC1) fosforila y activa la S6 quinasa 1 (S6K1) y S6 quinasa 2 (S6K2) (también conocida como p70S6K) que entonces fosforilan la proteína ribosomal S6 (S6RP) (también conocida como RPS6)3. S6RP se fosforila en la serina 235, serina 236, serina 240 y serina 244 tanto por pS6K1 como pS6K2. El complejo de mTOR 2 (mTORC2) fosforila AKT en la serina 473 que activa la ruta de señalización de AKT.

El ensayo mide la inhibición por un compuesto de ensayo de la fosforilación de serina-240/244 de S6RP y la inhibición de la fosforilación de la serina 473 de Akt en células HEK293T/17 derivadas de riñón embrionario humano (ATCC CRL-11268).

La línea celular HEK293T/17 se mantiene en medio DMEM (número de catálogo Invitrogen 41965-039) suplementado con 10% FCS a 37°C en un incubador humidificado con 5% CO₂.

Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 40.000 células/pocillo (ensayo pS6RP S240/244) ó 80.000 células/pocillo (ensayo pAkt S473) en 90µl de medio de crecimiento (DMEM, 2% FCS). Las placas se incuban durante 1 hora en un incubador humidificado para permitir que las células se adhieran. Las células se tratan con 8 concentraciones de compuestos de ensayo o DMSO solo para los controles (concentración final de DMSO 0,1%) y se incuban a 37°C durante 2 horas. Después, se añaden 20µl de tampón de lisis 5x concentrado (750mM NaCl, 100mM Tris pH7,4, 5mM ADTA, 5mM EGTA, 5% Tritón X-100), las placas se sellan y se incuban durante 15 minutos a 4°C con agitación suave. Después de la lisis celular, se transfieren 25µl de lisado celular a una placa MesoScale recubierta con un anticuerpo frente a pS6RP Ser240/244 (MesoScale Discovery K150DGD-3) o un anticuerpo frente a pAkt Ser 473 (MesoScale Discovery K151DGD-3). Las placas se han bloqueado antes por incubación con 150µl de disolución de bloqueo A de MesoScale Discovery durante 1 hora a temperatura ambiente seguido de lavado con 150µl de tampón de lavado 1x Tris por pocillo. Después de transferir el lisado celular a la placa MSD, la proteína pS6RP (o pAkt) se captura en el anticuerpo recubierto por incubación a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. Después de la etapa de captura, la placa se lava tres veces con 150µl de tampón 1x Tris por pocillo. Después, se añaden 25µl de anticuerpo de detección conjugado con una Sulfo-Tag y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave. Posteriormente, la disolución de anticuerpo se elimina y la placa se lava 3 veces con 150µl de tampón de lavado 1x Tris por pocillo y se añaden 150µl de tampón de lectura. Las placas se analizan en un lector de placas MSD 2400 (MesoScale Discovery). Los análisis de los datos se realizan usando regresión no lineal para una respuesta a la dosis sigmoidal con una pendiente variable.

Resultados del ensayo celular

Tabla 13: Valores de inhibición (CI50 en uM) (Nivel de actividad: A< 0,1 uM ≤ B< 1uM ≤ C ≤ 10 uM < D)

ES 2 592 219 T3

Ejemplo	pS6	pAkt
1	A	A
2	A	A
3	A	-
4	B	-
5	A	A
6	A	-
7	A	-
8	A	-
9	A	A
10	A	A
11	A	-
12	B	-
13	C	-
14	B	-
15	A	-
16	C	-
17	A	-
18	B	-
19	-	-
20	B	-
21	B	-
22	B	-
23	B	-
24	A	-
25	B	-
26	A	-

ES 2 592 219 T3

Ejemplo	pS6	pAkt
27	A	-
28	B	-
29	B	-
30	A	-
31	A	-
32	A	-
33	A	-
34	A	-
35	A	-
36	-	-
37	-	-
38	A	-
39	A	-
40	A	-
41	A	-
42	A	-
43	A	-
44	A	-
45	A	-
46	A	-
47	A	-
48	A	-
49	A	-
50	A	-
51	A	-
52	A	-

ES 2 592 219 T3

Ejemplo	pS6	pAkt
53	A	-
54	A	-
55	A	-
56	-	-
57	-	-
58	A	-
59	A	-
60	A	-
61	A	-
62	A	-
63	A	-
64	A	-
65	A	-
66	A	-
67	A	-
68	A	-
69	A	-
70	A	-
71	A	-
72	A	-
73	A	-
74	A	-
75	A	-
76	A	-
77	A	-
78	A	-

Ejemplo	pS6	pAkt
79	A	-
80	A	-
81	-	-
82	-	-

Ensayo con sangre humana completa *in vitro*

Este ensayo mide la liberación de IFNy en sangre completa después de tratamiento con α CD3/ α CD28 e IL-2. La sangre completa contiene linfocitos T circulantes; la estimulación con α CD3/ α CD28 mimetiza la señalización del receptor de antígeno, lo que resulta en cambios epigenéticos en el locus del gen IFNG, de manera que cuando se añade IL-2, se produce IFNy.

La sangre humana completa, con Na-heparina como el anticoagulante, se obtiene de Clinical Trials Laboratory Services. La sangre se diluye 1,4 veces con RPMI 1640 (Lonza, BE12-167F) y se distribuyen 175 μ l/pocillo en una placa de 96 pocillos con evaporación baja (Falcon, BD Labware, 353072). La sangre se trata con 10 concentraciones de compuestos de ensayo o DMSO solo para los controles (concentración final de DMSO 0,2%) y se incuba a 37°C durante 1 hora. La sangre se estimula con 1 μ g/ml de α CD3 (R&D Systems, MAB100), 1 μ g/ml de α CD28 (BD Pharmingen, 555725) e IL-2 a 10ng/ml (Peprotech, 200-02). La sangre se deja incubar a 37°C durante 18 horas. Después, las placas se centrifugan a 250g durante 5 minutos para sedimentar las células sanguíneas y se transfieren 25 μ l de plasma a una placa MesoScale recubierta con un anticuerpo frente a IFNy (MesoScale Discovery K151AEC-2) que contiene 25 μ l/pocillo de disolución de bloqueo 2 MesoScale Discovery. Las placas se han bloqueado incubando con 25 μ l/pocillo de disolución de bloqueo 2 MesoScale Discovery durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de transferir el suero a la placa MSD, la proteína IFNy se captura en el anticuerpo recubierto por incubación a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación suave. Después de la etapa de captura, la placa se lava tres veces con 150 μ l/pocillo de tampón de lavado 1x PBS-Tween y se añaden 25 μ l/pocillo de anticuerpo de detección conjugado con una Sulfo-Tag y se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación suave. Posteriormente, la disolución de anticuerpo se elimina y la placa se lava 3 veces con 150 μ l/pocillo de tampón de lavado 1x PBS-Tween y se añaden 150 μ l/pocillo de tampón de lectura MesoScale Discovery. Las placas se analizan en un lector de placas MSD 2400 (MesoScale Discovery). Los análisis de los datos se realizan usando regresión no lineal para una respuesta a la dosis sigmoidal con una pendiente variable.

25 Resultados del ensayo de sangre completa

Tabla 14: Valores de inhibición (pIC50)

Ejemplo	WB
38	6,8
39	7,0
40	6,7
41	6,6
42	6,6
43	6,0
44	7,4
45	6,4

ES 2 592 219 T3

Ejemplo	WB
46	5,7
47	7,1
48	7,1
49	6,7
50	6,0
51	6,8
52	7,5
53	7,2
54	6,7
55	7,0
56	6,5
57	6,6
58	6,6
59	7,0
60	6,7
61	6,6
62	6,7
63	6,6
64	6,8
65	-
66	6,0
67	6,5
68	6,5
69	6,9
70	6,8
71	6,1

Ejemplo	WB
72	6,4
73	7,2
74	6,3
75	6,9
76	6,2
77	6,7
78	6,3
79	6,2
80	7,0
81	-
82	-

Permeabilidad en Caco-2

Se realizaron ensayos en Caco-2 bi-direccionales para evaluar la permeabilidad de los compuestos en el tracto GI como se describe más adelante.

- 5 Las células Caco-2 se obtuvieron de la European Collection of Cell Cultures (ECACC, cat 86010202) y se usaron después de un cultivo celular de 21 días en placas de 24 pocillos Transwell (Fisher TKT-545-020B). Se sembraron 2×10^5 células/pocillo en medio de plaqueo que consistía en DMEM + GlutaMAXI+1% NEAA + 10% FBS (FetalClone II)+ 1% Pen/Estrep. El medio se cambió cada 2-3 días. Los compuestos de ensayo y referencia (propranolol y rodamina 123 o vinblastina, todos adquiridos en Sigma) se prepararon en disolución salina equilibrada de Hanks que contenía 25 mM HEPES (pH 7,4) y se añadieron a las cámaras bien apical (125ul) o basolateral (600ul) del ensamblaje de la placa Transwell a una concentración de 10uM con una concentración final de DMSO de 0,25%.

- 10 15 20 Se añadieron 50uM de Amarillo Lucifer (Sigma) al tampón donante en todos los pocillos para evaluar la integridad de las capas celulares mediante la monitorización de la permeación de Amarillo Lucifer. Como el Amarillo Lucifer (LY) no puede permear libremente las barreras lipofílicas, un alto grado de transporte de LY indica una baja integridad de la capa celular. Después de 1 hr de incubación a 37°C, mientras se agitaba en un agitador orbital a 150rpm, se tomaron aliquotas de 70ul de las cámaras apical (A) y basal (B) y se añadieron a 100ul de una disolución 50:50 acetonitrilo:agua que contenía estándar analítico interno (0,5uM carbamazepina) en una placa de 96 pocillos.

- El Amarillo Lucifer se midió con un Spectramax Gemini XS (Ex 426nm y Em 538nm) en una placa de 96 pocillos limpia que contenía 150uL de líquido del lado basolateral y apical. Las concentraciones de compuesto en las muestras se midieron por cromatografía líquida de alta resolución/espectroscopía de masa (LC-MS/MS).

Los valores de permeabilidad aparente (Papp) se calcularon a partir de la relación:

$$\text{Papp} = [\text{compuesto}]_{\text{aceptor final}} X V_{\text{aceptor}} / ([\text{compuesto}]_{\text{donante inicial}} X V_{\text{donante}}) / T_{\text{inc}} X V_{\text{donante}} / \text{área superficial} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$

en la que V = volumen de la cámara T_{inc} = tiempo de incubación. Área superficial= 0,33cm²

- 25 La proporción de eflujo, como una indicación del eflujo activo desde la superficie celular apical de células Caco-2, se calculó usando la proporción de Papp B>A/ Papp A>B.

Resultados del ensayo en Caco-2

Tabla 15: Proporciones de eflujo

Ejemplo	ER
2	63
6	25
7	29
9	20
10	27
20	39
27	25
30	21
33	23
34	13
38	34
39	61
42	2,1
44	5,5
45	52
46	35
48	30
49	32
50	7
62	22
82	1,6

Estudios de farmacocinética en roedores

5 Animales

Las ratas Sprague-Dawley (macho, 7-9 semanas de edad) se obtuvieron de SLAC Laboratory Animal Co Ltd (China). Las ratas se aclimataron durante aproximadamente 3 días antes del tratamiento y se mantuvieron en un ciclo luz/oscuridad de 12 hr. La temperatura se mantuvo entre 18 y 26°C y la humedad relativa entre 30 y 70%. El alimento y el agua se proporcionaron ad libitum. Se implantaron a los animales quirúrgicamente catéteres en la

arteria carótida (para muestreo) o tanto en la vena yugular (para dosificación) como la arteria carótida (para muestreo) usando tubo de polipropileno y disolución de heparina (50i.u./mL)/glucosa (50%) como la disolución de cierre de lumen. Se dejó que los animales se recuperaran durante al menos 3 días después de la cirugía.

Estudio de farmacocinética

- 5 Los compuestos se formularon en 5% DMSO (v/v), 95% (10% kleptosa HPB (p/v) en disolución salina para la ruta intravenosa y en 0,5% HPMC, 2% p/v Poloxámero 188 (Plurónico F68) en agua para la ruta oral. Los compuestos de ensayo se dosificaron oralmente como una única sonda esofágica a 10 mg/kg en un volumen de dosificación de 2 mg/ml y se dosificaron intravenosamente como un bolo a través de la vena yugular a 1 mg/kg en un volumen de dosificación de 0,5 mg/ml. Cada grupo consistió en 3 ratas. Las muestras de sangre se recogieron a través de la vena yugular con K-EDTA como anti-coagulante a los puntos de tiempo siguientes: 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 6 hrs (ruta intravenosa), y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 hrs (ruta oral). Las muestras de sangre completa se centrifugaron a 7.000rpm a 4°C en los 30 minutos posteriores a la recogida durante 10min y las muestras de plasma resultantes se almacenaron a -20°C pendientes de análisis.
- 10

Cuantificación de los niveles de compuesto en plasma

- 15 Las concentraciones en plasma de cada compuesto de ensayo se determinaron por un método de LC-MS/MS con estándares internos.

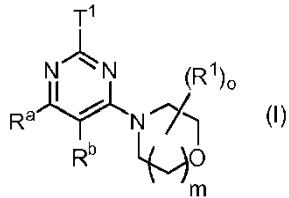
Determinación de los parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el programa de software WinNonlin® (Pharsight®, Mountain View, CA)

- 20 La farmacocinética en la rata de, por ejemplo, los compuestos 2, 6 y 30 proporcionó niveles en plasma (C_{max}) de 0,16 uM, 0,27 uM y 0,32 uM y biodisponibilidades orales de 7%, 26%, y 69%, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; en la que

5 m es 1; ó 2;

o es 1; 2; 3; ó 4;

Cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)OR²; OR^{2a}; oxo (=O); C(O)R²; C(O)N(R²R^{2a}); S(O)₂N(R²R^{2a}); S(O)N(R²R^{2a}); S(O)R²; S(O)R²; N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b}); SR²; N(R²R^{2a}); NO₂; OC(O)R²; N(R²)C(O)R^{2a}; N(R²)S(O)₂R^{2a}; N(R²)S(O)R^{2a}; N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)C(O)OR^{2a}; OC(O)N(R²R^{2a}); y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más R³, que son el mismo o diferente;

Opcionalmente, dos R¹ se unen para formar conjuntamente con el anillo al que están unidos un heterobiciclo de 8 a 11 miembros;

15 R², R^{2a}, R^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

R³ es halógeno; CN; C(O)OR⁴; OR⁴; C(O)R⁴; C(O)N(R⁴R^{4a}); S(O)₂N(R⁴R^{4a}); S(O)N(R⁴R^{4a}); S(O)₂R⁴; S(O)R⁴; N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b}); SR⁴; N(R⁴R^{4a}); NO₂; OC(O)R⁴; N(R⁴)C(O)R^{4a}; N(R⁴)S(O)₂R^{4a}; N(R⁴)S(O)R^{4a}; N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)C(O)OR^{4a}; o OC(O)N(R⁴R^{4a});

20 R⁴, R^{4a}, R^{4b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

T¹ es fenilo; o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, en el que T¹ está sustituido con N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R⁵) o N(R^{5a})C(O)OR⁵ y sustituido opcionalmente además con uno o más R⁶, que son el mismo o diferente;

25 R⁶ es halógeno; CN; C(O)OR⁷; OR⁷; C(O)R⁷; C(O)N(R⁷R^{7a}); S(O)₂N(R⁷R^{7a}); S(O)N(R⁷R^{7a}); S(O)₂R⁷; S(O)R⁷; N(R⁷)S(O)₂N(R^{7a}R^{7b}); N(R⁷)S(O)N(R^{7a}R^{7b}); SR⁷; N(R⁷R^{7a}); NO₂; OC(O)R⁷; N(R⁷)C(O)R^{7a}; N(R⁷)S(O)₂R^{7a}; N(R⁷)S(O)R^{7a}; N(R⁷)C(O)N(R^{7a}R^{7b}); N(R⁷)C(O)OR^{7a}; OC(O)N(R⁷R^{7a}); o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

R^{5a}, R^{5b}, R⁷, R^{7b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

30 R⁵ es H; T²; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más R⁸, que son el mismo o diferente;

R⁸ es halógeno; CN; C(O)OR⁹; OR⁹; C(O)R⁹; C(O)N(R⁹R^{9a}); S(O)₂N(R⁹R^{9a}); S(O)N(R⁹R^{9a}); S(O)₂R⁹; S(O)R⁹; N(R⁹)S(O)₂N(R^{9a}R^{9b}); N(R⁹)S(O)N(R^{9a}R^{9b}); SR⁹; N(R⁹R^{9a}); NO₂; OC(O)R⁹; N(R⁹)C(O)R^{9a}; N(R⁹)S(O)₂R^{9a}; N(R⁹)S(O)R^{9a}; N(R⁹)C(O)N(R^{9a}R^{9b}); N(R⁹)C(O)OR^{9a}; OC(O)N(R⁹R^{9a}); o T²;

35 R⁹, R^{9a}, R^{9b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

Opcionalmente, R⁵, R^{5b} se unen para formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos un al menos el átomo de nitrógeno como heteroátomo de anillo que contiene anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros; o anillo heterobicíclico de 8 a 11 miembros, en el que el anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros; y el anillo heterobicíclico de 8 a 11 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más R¹⁰, que son el mismo o diferente;

40 T² es cicloalquilo C₃₋₇; heterociclico de 4 a 7 miembros; heterobicíclico de 8 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo, en el que T² está sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁰, que son el mismo o diferente;

R¹⁰ es halógeno; CN; C(O)OR¹¹; OR¹¹; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R¹¹; C(O)N(R¹¹R^{11a}); S(O)₂N(R¹¹R^{11a}); S(O)N(R¹¹R^{11a}); S(O)₂R¹¹; S(O)R¹¹; N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b}); N(R¹¹)S(O)N(R^{11a}R^{11b}); SR¹¹; N(R¹¹)R^{11a}; NO₂; OC(O)R¹¹; N(R¹¹)C(O)R^{11a}; N(R¹¹)S(O)₂R^{11a}; N(R¹¹)S(O)R^{11a};

$N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$; $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$; o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más R¹², que son el mismo o diferente;

R¹¹, R^{11a}, R^{11b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

5 R¹² es halógeno; CN; C(O)OR¹³; OR¹³; C(O)R¹³; C(O)N(R¹³R^{13a}); S(O)₂N(R¹³R^{13a}); S(O)N(R¹³R^{13a}); S(O)₂R¹³; S(O)R¹³; N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b}); N(R¹³)S(O)N(R^{13a}R^{13b}); SR¹³; N(R¹³R^{13a}); NO₂; OC(O)R¹³; N(R¹³)C(O)R^{13a}; N(R¹³)S(O)₂R^{13a}; N(R¹³)S(O)R^{13a}; N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b}); N(R¹³)C(O)OR^{13a}; o OC(O)N(R¹³R^{13a});

R¹³, R^{13a}, R^{13b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

10 R^a, R^b se unen para formar -(CR¹⁴R^{14a})_p-S(O)-_r(CR^{14b}R^{14c})_q-;

r es 0; 1; ó 2;

p, q son 0; 1; 2; ó 3, con la condición de que p + q es 2; 3; ó 4;

14 R¹⁴, R^{14a}, R^{14b}, R^{14c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)OR¹⁵; OR¹⁵; C(O)R¹⁵; C(O)N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂N(R¹⁵R^{15a}); S(O)N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂R¹⁵; S(O)R¹⁵; N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b}); N(R¹⁵)S(O)N(R^{15a}R^{15b}); SR¹⁵; N(R¹⁵R^{15a}); NO₂; OC(O)R¹⁵; N(R¹⁵)C(O)R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)R^{15a}; N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b}); N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}; OC(O)N(R¹⁵R^{15a}); o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁶, que son el mismo o diferente;

Opcionalmente, una de las parejas R¹⁴, R^{14a} y R^{14b}, R^{14c} o ambas parejas forman un grupo oxo (=O);

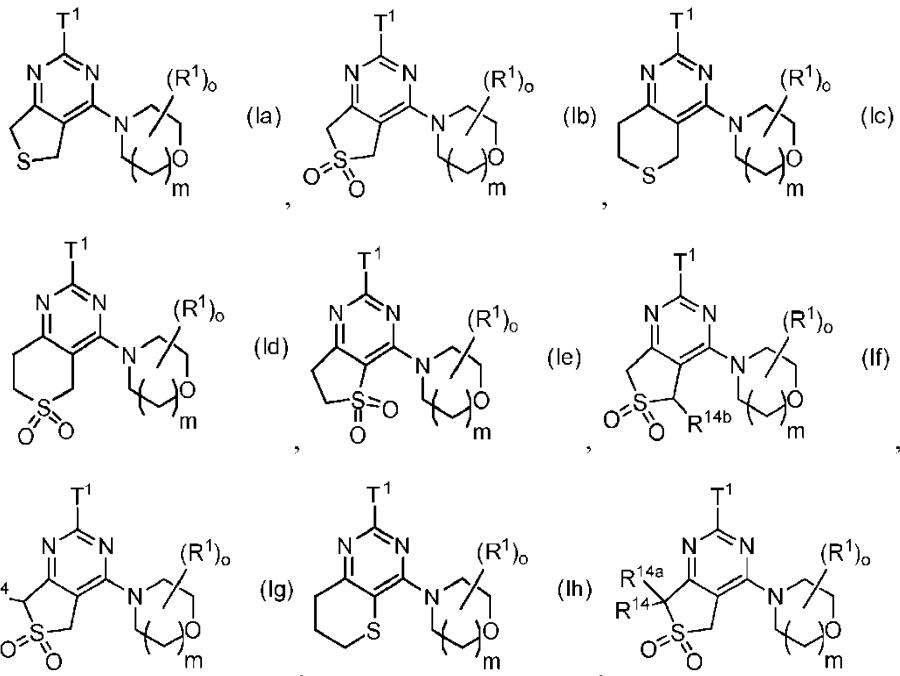
20 Opcionalmente, una de las parejas seleccionadas del grupo que consiste en R¹⁴, R^{14a}; R¹⁴, R^{14b}; dos R¹⁴ adyacentes, en el caso p > 1; y dos R^{14b} adyacentes, en el caso q > 1, se unen para formar conjuntamente con el anillo al que están unidas un heterobiciclo de 6 a 11 miembros;

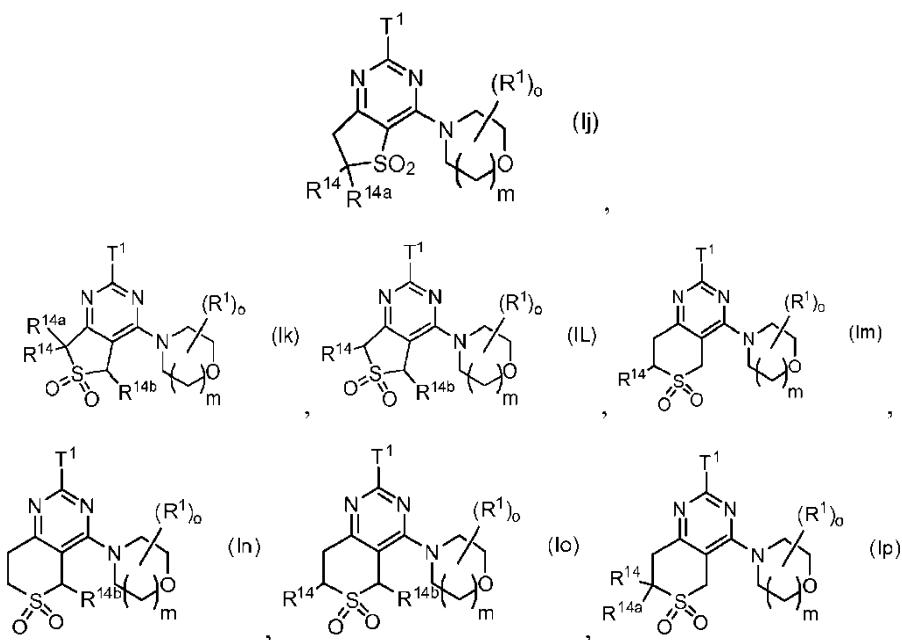
R¹⁵, R^{15a}, R^{15b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

25 R¹⁶ es halógeno; CN; C(O)OR¹⁷; OR¹⁷; C(O)R¹⁷; C(O)N(R¹⁷R^{17a}); S(O)₂N(R¹⁷R^{17a}); S(O)N(R¹⁷R^{17a}); S(O)₂R¹⁷; S(O)R¹⁷; N(R¹⁷)S(O)₂N(R^{17a}R^{17b}); N(R¹⁷)S(O)N(R^{17a}R^{17b}); SR¹⁷; N(R¹⁷R^{17a}); NO₂; OC(O)R¹⁷; N(R¹⁷)C(O)R^{17a}; N(R¹⁷)S(O)₂R^{17a}; N(R¹⁷)S(O)R^{17a}; N(R¹⁷)C(O)OR^{17a}; o OC(O)N(R¹⁷R^{17a});

R¹⁷, R^{17a}, R^{17b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente.

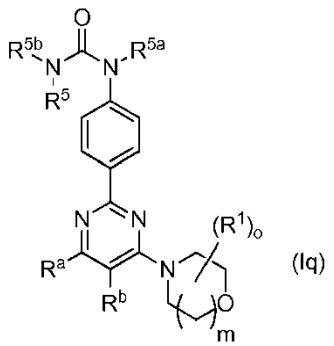
30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I) R^a y R^b se seleccionan para proporcionar una de las fórmulas (Ia) a (Ip):





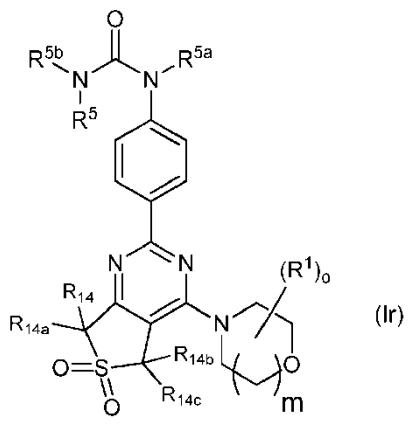
en la que T^1 , R^1 , o , m , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} tienen el significado como se ha indicado en la reivindicación 1.

5. 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que en la fórmula (I) T^1 se define para proporcionar la fórmula (Iq)



en la que o , m , R^1 , R^a , R^b , R^5 , R^{5a} , R^{5b} tienen el significado como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

10. 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^{5a} , R^{5b} son H, y R^5 es alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más R^8 , que son el mismo o diferente y se seleccionan del grupo que consiste en F; OR⁹; y N(R⁹R^{9a}).
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; F; etilo; y metilo.
15. 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 es alquilo C₁₋₆ no sustituido; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R^3 .
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dos R^1 se unen para formar conjuntamente con el anillo al que están unidos un anillo 8-oxa-3-azabaciclo[3.2.1]octan-3-ilo ó 3-oxa-8-azabaciclo[3.2.1]octan-8-ilo.
20. 8. Un compuesto de una cualquiera de 1 a 7, en el que en la fórmula (I) R^a , R^b , T^1 se definen para proporcionar la fórmula (Ir):



en la que R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^1 , o, m se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^{5b} y R^{5a} son H y R^5 es alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₇, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más R^8 , que son el mismo o diferente y cicloalquilo C₃₋₇ está sustituido opcionalmente con uno o más R^{10} , que son el mismo o diferente.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^5 es ciclopropilo, metilo, etilo, fluoroetilo, hidroxietilo, difluoroetilo, isopropilo, fluoropropilo, piridinilo y oxetanilo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que $(R^1)_o$ está unido en la posición 3.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1-ciclopropil-3-(4-(4-morfolino-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

1-ciclopropil-3-(4-(4-(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

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

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

15 (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

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

(S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

(S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etylurea;

20 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;

(R)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea;

25 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

(S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2-difluoroetil)urea;

(S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;

30 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;

- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-(3-fluoropropil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(3-fluoropropil)urea;
- 5 1-ciclopropil-3-(4-(7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,5-dióxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidro-6H-tiopiranof[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 10 1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-morfolino-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- 15 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
 (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea;
 (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-((R)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-((S)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 20 20 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6,6-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,5-dióxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-etyl-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-etyl-3-(4-((R)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-etyl-3-(4-((S)-5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-etyl-3-(4-(4-((S)-3-etilmorfolino)-7-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 25 1-etyl-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-(7-fluoro-7-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-(5,7-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-propilurea;
 1-(ciclopropilmetil)-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 30 30 1-ciclopropil-3-(4-(4-((S)-3-etilmorfolino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-(5-metil-4-((R)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-ciclopropil-3-(4-(5-etyl-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-etyl-3-(2-fluoro-4-(5-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7,7-dimetil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 35 1-etyl-3-(4-((R)-4-((S)-3-etilmorfolino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 1-etyl-3-(4-((S)-4-((S)-3-etilmorfolino)-5-metil-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
 (R)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etylurea;

- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7,7-dimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-metil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-7,7-dimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-7,7-dimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etylurea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetyl)urea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etylurea;
- 1-ciclopripil-3-(4-((S)-5-metil-4-((R)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 10 (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7,7-dimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-metilurea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)-3-metilurea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-metilurea;
- 1-etil-3-(4-(5-etyl-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetán-3-il)urea;
- 15 (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-etylurea;
- (S)-1-ciclopripil-3-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopripil-3-(4-(7-metil-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopripil-3-(4-(5,7-dimetil-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(7,7-dimetil-4-(3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etylurea;
- 20 1-ciclopripil-3-(4-(5-metil-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(2-fluoroetyl)-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(7,7-dimetil-4-morfolino-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etylurea;
- 1-metil-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea;
- 1-(3-fluoro-4-(5,7,7-trimetil-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 25 1-(4-(4-((S)-3-etilmorfolino)-5,7,7-trimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)-3-metilurea;
- 1-(4-(4-((S)-3-etilmorfolino)-5,7,7-trimetil-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(2-fluoroetyl)-3-(4-(5,7,7-trimetil-4-morfolino-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea; y
- 1-ciclopripil-3-(4-((R)-5,7,7-trimetil-4-((S)-3-etilmorfolino)-6,6-diÓxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea.
- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más composiciones farmacéuticas adicionales.
14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso como un medicamento.
- 35 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con mTOR seleccionado de una enfermedad inmunológica, inflamatoria o autoinmune, un trastorno o enfermedad alérgico, un rechazo de trasplante, una enfermedad de injerto frente a huésped, una enfermedad proliferativa (especialmente cáncer), una enfermedad cardiovascular, metabólica o neurodegenerativa, enfermedades asociadas a autofagia o una infección viral.