

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 606**

51 Int. Cl.:

C07D 251/22 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012 PCT/EP2012/068590**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13041652**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012 E 12761738 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2758379**

54 Título: **Derivados de urea y carbamato de 2-morfolino-1,3,5-triazina como inhibidores de mTOR para el tratamiento de enfermedades inmunológicas o proliferativas**

30 Prioridad:

21.09.2011 EP 11182221

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LYNCH, ROSEMARY;
CANSFIELD, ANDREW DAVID;
HARDY, DANIEL PAUL;
SUNOSE, MIHIRO;
MOREL, ADELINE;
CONVERY, LAURA y
ADREGO, RITA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 609 606 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).

DESCRIPCION

Derivados de urea y carbamato de 2-morfolino-1,3,5-triazina como inhibidores de mTOR para el tratamiento de enfermedades inmunológicas o proliferativas

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de inhibidores de quinasa, incluyendo sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, los cuales son útiles para la modulación de la actividad proteína quinasa, para la modulación de actividades celulares tales como transducción de la señal, proliferación, y secreción de citocina. Más específicamente, la invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la actividad quinasa, en particular la actividad de mTOR, y las vías de transducción de la señal referente a actividades celulares tales como las mencionadas anteriormente. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, alérgicos, o enfermedades proliferativas tales como cáncer.

15 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 células eucarióticas. Especialmente, las proteína quinasas y lípido quinasas participan en los episodios señal que controlan la activación, crecimiento, diferenciación y supervivencia de células en respuesta a mediadores extracelulares o a estímulos tales como factores de crecimiento, citocinas o quimiocinas. En general, las proteína quinasas se clasifican en dos grupos, las que preferencialmente fosforilan restos de tirosina y las que preferencialmente fosforilan restos de serina y/o treonina.

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

25 La mTOR ("diana de rapamicina en células de mamífero", también conocida como FRAP o RAFT1) se ha transformado en un foco reciente de los esfuerzos de descubrimiento de fármacos (Tasang y otros, Drug Discovery Today, vol. 12, págs. 112-124, (2007)). Se ha descubierto que la proteína de mTOR es el fármaco diana para el efecto inmunodepresor de la rapamicina, un fármaco que se usa para prevenir el rechazo a trasplantes. La rapamicina trabaja a través de un mecanismo de ganancia de función mediante unión a la proteína intracelular, "proteína de unión a FK-506 de 12 kDA" (FKBP12) para generar un complejo fármaco-receptor que, a continuación, se une a, e inhibe, la mTOR. De esta forma, la rapamicina induce la formación del complejo ternario que consiste en rapamicina y las dos proteínas FKBP12 y mTOR.

35 La proteína de mTOR es una quinasa grande de 289 kDA, la cual aparece en todos los organismos eucarióticos secuenciada hasta el momento (Schmelzle y Hall, Cell, vol. 103, págs. 253-262, (2000)). La secuencia del dominio "quinasa relacionado con fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)" (PIKK) carboxi-terminal, está altamente conservada entre especies y muestra actividad serina y treonina quinasa, pero no actividad detectable lípido quinasa. Para todas las funciones conocidas de la mTOR se requiere el dominio PIKK intacto. El dominio de unión FKBP12-ramamicina (FRB) está localizado próximo al dominio PIKK y forma una bolsa hidrófoba 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 la unión FKBP12-ramamicina previene la interacción de la mTOR con sus substratos debido a impedimento estérico. La N-terminación de la mTOR consiste en aproximadamente 20 repeticiones tándem de 37 a 43 aminoácidos denominadas repeticiones HEAT. Las repeticiones HEAT interactúan con las parejas de unión de proteína tal como Raptor.

45 La mTOR puede formar al menos dos complejos de proteínas diferentes, mTORC1 y mTORC2. En el complejo de proteína mTORC1 la mTOR interactúa con las proteínas Raptor y mLST8/GβL y regula el crecimiento de la célula mediante efectores fosforilantes tales como p70S6K y 4E-BP1, para promover la traducción de mRNA y la síntesis de proteínas. El complejo mTORC1 es responsable de detectar las señales nutrientes (por ejemplo, la disponibilidad de aminoácidos) conjuntamente con las señales de insulina. La actividad de mTOR en mTORC1 puede ser inhibida mediante la rapamicina.

50 El segundo complejo de proteína, mTORC2, consiste en las proteínas mTOR, Rictor, mLST8/GβL y Sin1 y está implicado en la organización de actina. El mTORC2 ha sido descrito originalmente como insensible a la rapamicina. Una reciente publicación ha demostrado que la rapamicina afecta la función de mTORC2 después de tratamiento prolongado a través de un mecanismo indirecto mediante interferencia con el ensamblado del complejo de proteína mTORC2 (Sarboosov y otros, Molecular Cell, vol. 22, págs. 159-168, (2006)).

55 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. El factor de crecimiento y la hormona (por ejemplo, insulina) inducido por la activación de mTOR está mediada por PI3 quinasas, Akt, y el complejo de proteína de la esclerosis tuberosa (TSC). Por ejemplo, la mTOR actúa como un regulador central de la proliferación celular, la angiogénesis, y el metabolismo celular (Tasang y otros, Drug Discovery Today, vol. 12, págs. 112-124, (2007)). Además de sus efectos inmunodepresores, la rapamicina (Sirolimus) es un potente inhibidor de la proliferación de células del

musculo liso vascular y ha sido aprobada por la FDA como un fármaco anti-restenosis usado en stents coronarios. Además, se ha observado que la rapamicina muestra actividad anti-tumor en diversos modelos *in vitro* y animales (Favre y otros, Nat. Rev. Drug. Discov., vol 5, (no. 8), págs. 671-688, (2006)).

Debido al potencial terapéutico de la rapamicina, diversas compañías farmacéuticas empezaron a desarrollar análogos de rapamicina para mejorar las propiedades farmacocinéticas de la molécula (Tsang y otros, Drug Discovery Today, vol. 12, págs. 112-124, (2007)). Por ejemplo, la CC1779 (temsirolimus) representa un derivado éster más soluble en agua de la rapamicina para formulación intravenosa y oral. La CC1779 tiene actividad antitumor tanto sola como en combinación con agentes citotóxicos en líneas de células. La RAD001 (everolimus) es un derivado hidroxietil éter de la rapamicina que se ha desarrollado para administración oral. La AP23573 (deferolimus) se ha desarrollado para administración tanto oral como intravenosa.

En general, los derivados de la rapamicina actúan a través del mismo mecanismo molecular, la inducción del complejo ternario rapamicina-FKBP12-mTOR. Es concebible que la función de mTOR podría ser igualmente o incluso más eficazmente inhibida mediante inhibidores de la función quinasa. Por ejemplo, esto podría lograrse mediante la identificación de compuestos que interactúen con la bolsa de unión de ATP del dominio quinasa de mTOR. Por ejemplo, Torin1 es un potente inhibidor mTOR de competencia de ATP selectivo que se une directamente a ambos complejos mTOR y descompensa el crecimiento y proliferación de células más eficazmente que la rapamicina (Thoreen y otros, J. Biol. Chem., vol. 284, (no. 12), págs. 8023-32, (2009); Feldman y otros, PLOS Biology vol. 7, (no.2), pág. E38, (2009)).

Las enfermedades y trastornos asociados con mTOR se describen adicionalmente, por ejemplo, en las Patentes 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 ha informado en la literatura de diversos inhibidores mTOR que pueden ser útiles en el campo médico, por ejemplo, como agentes anticáncer (Favre y otros, Nat. Rev. Drug. Discov., vol 5, (no. 8), págs. 671-688, (2006)). En la Patente WO-A2008/116129 se describen análogos de imidazolopirimidina como inhibidores mTOR y PI3K quinasa mezclados. Los análogos de pirazolopirimidina se describen como inhibidores mTOR y PI3K quinasa mezclados en la Patente WO-A 2008/115974. Otros derivados pirimidina como compuestos activos mTOR quinasa y/o PI3K quinasa se divulgan en las Patentes 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.

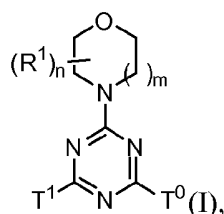
Los compuestos de triazina como inhibidores PI3K quinasa y MTOR se describen en las Patente WO 2009/143313 A1, WEO 2009/143317 A1 y WO 2010/096619 A1

Además, se describen inhibidores mTOR en la Solicitud de Patente Internacional con número de Solicitud PCT/EP2012/055953 y WO 2011/107585 A1.

Es de esperar que un inhibidor mTOR selectivo que inhiba la mTOR con mayor potencia que otras quinasas puede tener propiedades terapéuticas ventajosas puesto que la inhibición de otras quinasas puede causar efectos secundarios no buscados (Richard y otros, Current Opinion Drug Discovery and Development, vol. 13, (no. 4), págs. 428-440, (2011)). Puede ser importante especialmente la selectividad frente a elementos de la familia fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) (por ejemplo PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ) y quinasas PI3K relacionadas (por ejemplo DMA-PK, ATM y ATR).

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

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



o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma, en la que

m es 1; o 2;

n es 1; 2; 3; o 4;

cada R¹ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)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});

$N(R^2)S(O)N(R^{2a}R^{2b})$; SR^2 ; $N(R^2R^{2a})$; NO_2 ; $OC(O)R^2$; $N(R^2)C(O)R^{2a}$; $N(R^2)S(O)_2R^{2a}$; $N(R^2)S(O)R^{2a}$; $N(R^2)C(O)N(R^{2a}R^{2b})$; $N(R^2)C(O)OR^{2a}$; $OC(O)N(R^2R^{2a})$; y alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 , los cuales son el mismo o diferentes;

5 Opcionalmente dos R^1 están unidos para formar conjuntamente con el anillo al cual están unidos un heterociclo de 8 a 11 miembros;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

10 R^3 es halógeno; CN; $C(O)OR^4$; OR^4 ; $C(O)R^4$; $C(O)N(R^4R^{4a})$; $S(O)_2N(R^4R^{4a})$; $S(O)N(R^4R^{4a})$; $S(O)_2R^4$; $S(O)R^4$; $N(R^4)S(O)_2N(R^{4a}R^{4b})$; $N(R^4)S(O)N(R^{4a}R^{4b})$; SR^4 ; $N(R^4R^{4a})$; NO_2 ; $OC(O)R^4$; $N(R^4)C(O)R^{4a}$; $N(R^4)S(O)_2R^{4a}$; $N(R^4)S(O)R^{4a}$; $N(R^4)C(O)N(R^{4a}R^{4b})$; $N(R^4)C(O)OR^{4a}$; o $OC(O)N(R^4R^{4a})$;

R^4 , R^{4a} , R^{4b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

15 T^0 es fenilo; o heterociclo aromático de 5 a 6 miembros, en el que T^0 está sustituido con $N(R^{5a})C(O)N(R^{5a}R^5)$ o $N(R^5)C(O)OR^5$ y opcionalmente sustituido además con un o más R^6 , los cuales son el mismo o diferentes;

20 R^6 es halógeno; CN; $C(O)OR^7$; OR^7 ; $C(O)R^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2N(R^7R^{7a})$; $S(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2R^7$; $S(O)R^7$; $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$; SR^7 ; $N(R^7R^{7a})$; NO_2 ; $OC(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^{7a}$; $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$; $N(R^7)S(O)R^{7a}$; $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)C(O)OR^{7a}$; $OC(O)N(R^7R^{7a})$; o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

R^{5a} , R^{5b} , R^7 , R^{7a} , R^{7b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

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

R^8 es halógeno; CN; $C(O)OR^9$; OR^9 ; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9 ; $N(R^9R^{9a})$; NO_2 ; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; $OC(O)N(R^9R^{9a})$; o T^2 ;

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

35 Opcionalmente, R^5 , R^{5b} están unidos para formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un al menos el átomo de nitrógeno como heteroátomo de anillo que contiene anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros; o anillo heterobicyclilo de 8 a 11 miembros, en el que el anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros; y el anillo heterobicyclilo de 8 a 11 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{10} , los cuales son el mismo o diferentes;

40 T^2 es cicloalquilo C_{3-7} ; heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobicyclilo de 8 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo, en el que T^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} , los cuales son el mismo o diferentes,

45 R^{10} es halógeno; CN; $C(O)OR^{11}$; OR^{11} ; oxo (=O); en donde el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^{11}$; $C(O)N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)_2R^{11}$; $S(O)R^{11}$; $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})S(O)N(R^{11a}R^{11b})$; SR^{11} ; $N(R^{11}R^{11a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{11}$; $N(R^{11})C(O)R^{11a}$; $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$; $N(R^{11})S(O)R^{11a}$; $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$; $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$; o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} , los cuales son el mismo o diferentes;

R^{11} , R^{11a} , R^{11b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

50 R^{12} es halógeno; CN; $C(O)OR^{13}$; OR^{13} ; $C(O)R^{13}$; $C(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2R^{13}$; $S(O)R^{13}$; $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$; SR^{13} ; $N(R^{13}R^{13a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{13}$; $N(R^{13})C(O)R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)R^{13a}$; $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$; o $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$;

R^{13} , R^{13a} , R^{13b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

5 T^1 es fenilo; o heterociclo aromático de 5 a 6 miembros, en el que T^1 está sustituido con $S(O)N(R^{14}R^{14a})$; $S(O)_2N(R^{14}R^{14a})$; $S(O)R^{14}$; $S(O)_2R^{14}$ y opcionalmente sustituido además con un o más R^{15} , los cuales son el mismo o diferentes;

10 R^{15} es halógeno; CN; $C(O)OR^{16}$; OR^{16} ; $C(O)R^{16}$; $C(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2R^{16}$; $S(O)R^{16}$; $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$; SR^{16} ; $N(R^{16}R^{16a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{16}$; $N(R^{16})C(O)R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)R^{16a}$; $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$; o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

R^{14a} , R^{16} , R^{16a} , R^{16b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

15 R^{14} es alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes, o un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros no sustituido.

En el caso en que una variable o sustituyente pueda estar seleccionado entre un grupo de variantes diferentes y que dicha variable o sustituyente se produzca más de una vez, las variantes respectivas pueden ser la misma o diferentes.

Dentro del significado de la presente invención, los términos se han usado como sigue:

20 El término "sustituyente opcional" significa no sustituido o sustituido. Generalmente, "uno o más sustituyentes" significan uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos y más preferiblemente uno sustituyente. Generalmente, estos sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

25 "Alquilo" significa una cadena de carbono recta o una cadena ramificada. Cada hidrógeno de cada carbono alquilo puede reemplazarse por un sustituyente tal como se especifica adicionalmente en la presente invención.

30 "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 estar reemplazado por un sustituyente tal como se especifica adicionalmente en la presente invención.

35 "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 estar reemplazado por un sustituyente tal como se especifica adicionalmente en la presente invención.

40 "Cicloalquilo C_{3-7} " o "anillo cicloalquilo C_{3-7} " significa una cadena alquilo cíclica que tiene 3-7 átomos, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo. Cada hidrógeno de un carbono cicloalquilo puede estar reemplazado por un sustituyente tal como se especifica adicionalmente en la presente invención.

"Halógeno" significa cloro, bromo o yodo. Generalmente, se prefiere que el halógeno sea fluoro o cloro.

45 "Heterociclilo de 4 a 7 miembros" o "heterociclo de 4 a 7 miembros" significa un anillo con 4, 5, 6 ó 7 miembros de anillo que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático, el cual está completamente, parcialmente o insaturado), en el que al menos un átomo de anillo hasta 4 miembros de anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), oxígeno y nitrógeno (incluyendo $=N(O)-$) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o de nitrógeno. Los ejemplos para un heterociclo 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, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahydropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, diazepano, azepina o homopiperazina. El término "heterociclilo de 5 a 6 miembros" o "heterociclo de 5 a 6 miembros" se define de acuerdo con lo anterior.

5 “Heterobicyclico de 8 a 11 miembros” o “heterobicyclico de 8 a 11 miembros” significa un sistema heterociclo de dos anillos con 8 a 11 miembros en el anillo, en el que al menos un átomo de anillo está compartido con ambos anillos y que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático, el cual está completamente, parcialmente o insaturado), en el que al menos un átomo de anillo hasta 6 miembros de anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o de nitrógeno. Los ejemplos para un heterobicyclico de 8 a 11 miembros son indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzimidazol, benzimidazolina, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, quinolina, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, decahydroquinolina, isoquinolina, decahydroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, dihydroisoquinolina, benzazepina, purina o pteridina. El término heterobicyclico de 8 a 11 miembros incluye también estructuras spiro de dos anillos tal como 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano o heterociclos puenteados tal como 8-aza-biciclo[3.2.1]octano.

15 “Heterociclico aromático de 5 a 6 miembros” o “heterociclo aromático de 5 a 6 miembros” significa un heterociclo obtenido de ciclopentadienilo o benceno, en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-). Los ejemplos para dichos heterociclos son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piranio, piridina, piridazina, pirimidina, triazol, tetrazol.

20 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que uno o más de los restos contenidos en ellos tienen los significados dados más adelante, siendo todas las combinaciones de definiciones de los sustituyentes preferidos un sujeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula (I), la presente invención incluye igualmente todas las formas tautómeras y estereoisómeras y mezclas de las mismas en todas las relaciones, y sus sales aceptables farmacéuticamente.

25 En las realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes mencionados más adelante tienen independientemente el significado siguiente. Por ello, uno o más de estos sustituyentes pueden tener el significado o significados más preferidos dados más adelante.

Preferiblemente m es 1.

Preferiblemente, n es 1 ó 2.

30 Preferiblemente, R¹ es alquilo C₁₋₆ no sustituido (más preferiblemente metilo o etilo, incluso más preferiblemente metilo); o alquilo C₁₋₆ sustituido con R³.

Preferiblemente, dos R¹ están unidos para formar conjuntamente con el anillo al cual están unidos un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo o un anillo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo.

Preferiblemente, T⁰ es fenilo; en el que T⁰ está sustituido con N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R⁵) o N(R^{5a})C(O)OR⁵ y opcionalmente sustituido además con un o más R⁶, los cuales son el mismo o diferentes.

35 Preferiblemente, T⁰ está sustituido con N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R⁵) y opcionalmente sustituido además con uno o más R⁶, los cuales son el mismo o diferentes.

Preferiblemente, T⁰ no está sustituido además con un o más R⁶.

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

40 Preferiblemente, R⁵ es T², en el que T² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰, los cuales son el mismo o diferentes y en los que T² es fenilo; piridilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; oxetanilo; o tetrahydrofuranilo; más preferiblemente, ciclopropilo. Más preferiblemente, T² está no sustituido.

Preferiblemente, R⁵ es alquilo C₁₋₆ no sustituido.

Preferiblemente, R⁵ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más R⁸, los cuales son el mismo o diferentes y están seleccionados entre el grupo que consiste en F; OR⁶; y N(R⁹R^{9a}).

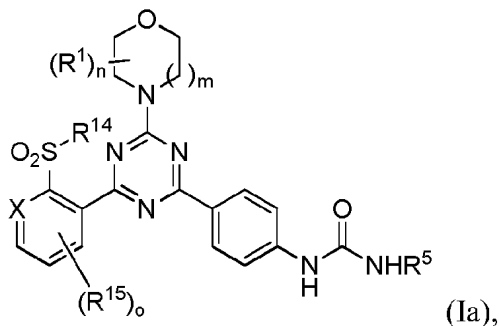
45 Preferiblemente, T¹ es fenilo; o piridilo y en el que T¹ está sustituido con S(O)N(R^{14a}R¹⁴), S(O)₂N(R^{14a}R¹⁴), S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴ y opcionalmente sustituido además con un o más R¹⁵, los cuales son el mismo o diferentes.

Preferiblemente, T¹ no está sustituido además con uno o más R¹⁵ o T¹ está sustituido además con uno o más R¹⁵. Preferiblemente, R¹⁵ es halógeno, más preferiblemente F.

50 Preferiblemente, T¹ está sustituido con S(O)₂R¹⁴ y opcionalmente sustituido además con uno o más R¹⁵, los cuales son el mismo o diferentes.

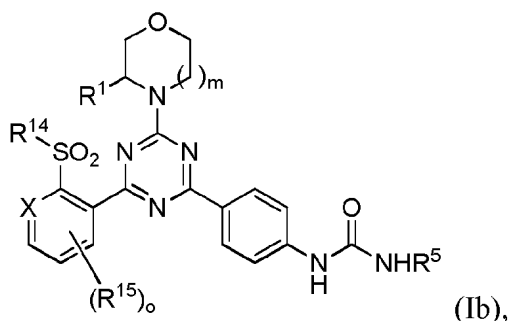
Preferiblemente, R¹⁴ es metilo; o etilo; más preferiblemente, metilo.

Preferiblemente, en la fórmula (I) T⁰ y T¹ están seleccionados para dar la fórmula (Ia)



en la que X es CH o N; o es 0 ó 1; y n, m, R¹, R⁵, R¹⁴, R¹⁵ tienen los significados tal como se han indicado anteriormente.

5 Incluso más preferida es la fórmula (Ib)



en la que X es CH o N; o es 0 ó 1; y n, m, R¹, R⁵, R¹⁴, R¹⁵ tienen los significados tal como se han indicado anteriormente.

10 Los compuestos de fórmula (I) en los cuales algunos o todos los grupos anteriormente mencionados tienen los significados preferidos son igualmente objeto de la presente invención.

Los compuestos preferidos adicionales de la presente invención están seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 15 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
- (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(oxoetan-3-il)urea;
- 20 (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(2-(metilsulfonil)fenil)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (R)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 25 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(2-etilsulfonil)fenil)-6-(3-(metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-propilurea;

- (S)-1-isobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopentil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(2-(metilsulfonil)fenil)-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3,3-dimetilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 5 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-(hidroximetil)morfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 10 (S)-1-ciclohexil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-(2,2-difluorociclopropil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-neopentilurea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea;
- 15 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)urea;
- 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea;
- 20 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-(3-amino-4,4,4-trifluorobutil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)urea;
- 25 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 30 (S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea; y
- (S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea,

35 En los casos en que pueda ocurrir tautomerismo, tal como, por ejemplo, tautomerismo ceto-enol, de los compuestos de fórmula general (I), las formas individuales, tal como, por ejemplo, la forma ceto y enol, están comprendidas separadamente y conjuntamente como mezclas en cualquier relación. Lo mismo es de aplicación para estereoisómeros, tal como, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, conformeros y similares.

Especialmente los compuestos de fórmula (I), en los que el anillo morfolino está substituido con un R¹ en la posición 3, están abarcados por la presente invención como isómeros o enantiómeros o mezclas de los mismos concernientes al centro de carbono quiral respectivo.

40 Si se desea, los isómeros pueden separarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía líquida. Lo mismo es de aplicación para enantiómeros mediante el uso, por ejemplo, de

fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse mediante la conversión de los mismos en diastereómeros, es decir, mediante acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, posterior separación de los diastereómeros resultantes y escisión del resto auxiliar. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, los cuales están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando un cierto número de técnicas analíticas convencionales, incluyendo patrones de difracción de energía de rayos X (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría de escaneado diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (ssNMR).

En el caso de que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención comprende también sus sales utilizables farmacéuticamente o toxicológicamente correspondientes, en particular sus sales utilizables farmacéuticamente. De acuerdo con ello, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con 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 amoníaco o sales con amoníaco orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, pueden estar presentes y pueden usarse de acuerdo con la invención en la forma de sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos para ácidos adecuados incluyen hidrocloreuro, hidrobromuro, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido óxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adipico, y otros ácidos conocidos para la persona experta en la técnica. Si los compuestos de fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención incluye igualmente, además, de las formas de sal mencionadas, sales internas o betainas (zwitteriones). Las sales respectivas de acuerdo con la fórmula (I) pueden obtenerse mediante procedimientos usuales que son conocidos para la persona experta en la técnica, tal como, por ejemplo, mediante la puesta en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio de iones o intercambio de cationes con otras sales. La presente invención incluye igualmente todas las sales de los compuestos de la fórmula (I), las cuales, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para uso en productos farmacéuticos, pero las cuales pueden usarse, por ejemplo, como compuestos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales aceptables farmacéuticamente.

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

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

Si se desea, puede ensayarse los efectos de los compuestos reivindicados sobre la actividad mTOR, por ejemplo, usando mTOR marcado con epítipo expresado transitoriamente en una línea de células de mamífero, tal como HEK293, que es inmunoprecipitada con un anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador epítipo (Knight y otros, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 12, págs. 4749-4759, (2004)). Otro ensayo usa proteína mTOR enriquecida a partir de lisados de tejidos o células usando procedimientos de purificación de proteínas convencionales. En este ensayo, se usa una proteína de fusión de GST de la P70 S6 quinasa, como un sustrato. La fosforilación de P70 S6 se detecta usando un anticuerpo fosfo-específico primario (dirigido contra treonina 389 fosforilada) y una enzima ligada a anticuerpo secundario, en un ensayo ELISA (Patente US-A 2004/0191836).

De acuerdo con la presente invención, la expresión "mTOR" o "mTOR quinasa" significa la proteína mTOR (Tsang y otros, *Drug Discovery Today*, vol. 12, págs. 112-124, (2007)). El gen que codifica mTOR está localizado sobre el locus 1p36.2 del mapa cromosómico humano y está ampliamente expresado en tejidos humanos.

Tal como se muestra en los ejemplos, los compuestos de la invención se ensayaron para determinar su selectividad para mTOR sobre otras quinasas. Tal como se muestra, los compuestos ensayados se unen a mTOR más selectivamente que las quinasas PI3Kdelta o DNA-PK (véase Tabla 2, más adelante). En consecuencia, los compuestos de la presente invención se considera que son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con mTOR, por ejemplo, trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes o alérgicos, o enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedad del injerto frente a huésped, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas o enfermedades neurológicas.

En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo como ingrediente activo conjuntamente con un

vehículo aceptable farmacéuticamente, opcionalmente en combinación con una o más de otras composiciones farmacéuticas.

5 “Composición farmacéutica” significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación, acomplejamiento o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o a partir de la disociación de uno o más de los ingredientes, o a partir de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

10 El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o soporte con el cual se administra el compuesto terapéutico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tal como agua y aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra oralmente. La solución salina y dextrosa acuosa son los vehículos preferidos cuando la composición farmacéutica se administra intravenosamente. Las soluciones salinas y dextrosa acuosa y soluciones de glicerol son preferiblemente
15 usadas como vehículos líquidos para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerol, propileno glicol, agua, etanol y similares. Si se desea, la composición puede contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsificantes, o agentes de tamponación del pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglomerantes tradicionales y vehículos tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico, etc. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados están descritos en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto terapéutico, preferiblemente en forma purificada, conjuntamente con una cantidad adecuada de vehículo, con el fin de proporcionar la forma para administración apropiada al paciente. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

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

25 Los compuestos de la presente invención o sal(es) aceptables farmacéuticamente de los mismos y los otros agente(s) activos farmacéuticamente pueden ser administrados conjuntamente o separadamente y, cuando se administrados separadamente, esto puede ocurrir separadamente o secuencialmente, en cualquier orden. Cuando están combinados en la misma formulación, se comprenderá que los dos compuestos deban ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan separadamente, pueden suministrarse en cualquier formulación conveniente, de manera conveniente en una manera tal como son conocidas para dichos compuestos en la técnica.

30 Se incluye además dentro de la presente invención que el compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) sea administrado en combinación con otro fármaco o agente activo farmacéuticamente y/o que la composición farmacéutica de la invención comprenda además dicho fármaco o agente activo farmacéuticamente.

35 En este contexto, el término “fármaco o agente activo farmacéuticamente” incluye un fármaco o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano, que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o clínico.

40 “Combinado” o “en combinación” o “combinación” debería entenderse como una co-administración funcional, en la que parte 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 o bien secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas, o bien simultáneamente en composiciones farmacéuticas combinadas.

45 Por ejemplo, en la terapia de la artritis reumatoide, se prevé la combinación con otros agentes quimioterapéuticos o anticuerpos. Los ejemplos adecuados de agentes activos farmacéuticamente que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención y sus sales para terapia de la artritis reumatoide incluyen: inmunosupresores tal como amtolmetín guacil, mizoribina y rimexolona; agentes anti-TNF α tales como etanercept, infliximab, Adalimumab, Anakinra, Abatcept, Rituximab; inhibidores tirosina quinasa tal como leflunomida; antagonistas de kalikreina tales como subreum; agonistas de interleucina 11 tal como opelvekrin; agonistas del interferón beta 1; agonistas del ácido hialurónico tal como NRD-101 (Aventis); antagonistas del receptor interleucina 1 tal como anakinra; antagonistas CD8 tal como hidrocloreuro de amiprilosa; antagonistas de proteína precursora beta amiloide tal como reumacon; inhibidores metaloproteasa de matriz tal como cipemastat y otros fármacos anti-reumáticos que modifican

la enfermedad (DMARDs) tales como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, hidroxycoroquina, auranofina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro y penicilamina.

En particular, el tratamiento definido en la presente invención puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además de los compuestos de la presente invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. De acuerdo con ello, los compuestos de la invención pueden usarse igualmente en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de enfermedades proliferativas tal como cáncer. Los agentes adecuados a usar en combinación incluyen.

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como los usados en oncología médica tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrógenada, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tal como fluoropirimidinas del tipo 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumor (por ejemplo antraciclinas del tipo adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides tal como paclitaxel y taxotere); e inhibidores topoisomerasa (por ejemplo epidodofillotoxinas tal como etoposido y teniposido, amsacrina, topotecan y camptotecinas);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoifeno), atenuadores-reguladores de receptores estrógenos (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 aromataza (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tal como finasterido.

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia c-Src quinasa tal como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-quinazolina (AZD0530) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib BMS-354825), e inhibidores de metaloproteinasas tal como marimastat e inhibidores de la función receptora del activador plasminógeno uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 transtuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]); dichos inhibidores incluyen también, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tal 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 tal como lapatinib), inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento plaquetario tal como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de señales Ras/Raf tal como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de señales celulares mediante MEK y/o Akt quinasas;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales anti-vascular bevacizumab (AvastinTM) e inhibidores de tirosina quinasa del receptor VEGF tal como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2, dentro de la Patente WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171); Ejemplo 240 dentro de la Patente WO 00/47212), vatalanib (PTK787, Patente WO 98/35985) y SU1 1248 (sunitinib; Patente WO 01/60814) y compuestos que trabajan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angio estatina);

(vi) agentes de lesiones vasculares tal como combretastatina A4 y compuestos divulgados en la Solicitud de Patente Internacional WO 99/02166;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a las dianas listadas anteriormente, tal como ISIS 2503, un agente antisentido anti-ras.

(viii) vías de terapias de genes, incluyendo vías para reemplazar genes aberrantes tales como el aberrante p53 o aberrante BRCA1 o BRCA2, vías GDEPT (terapia pro-fármaco de enzima dirigida al gen) tales como las que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y vías para incrementar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia, tales como terapia de genes de resistencia a multi-fármacos; y

(ix) vías inmunoterapéuticas, incluyendo vías *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citocinas tal como interleucina 2, interleucina 4 o

factor de estimulación de colonias de granulocitos macrófagos, vías para disminuir la energía de la célula T, vías que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, vías que usan líneas de células de tumor transfectado con citocina y vías que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

En la Patente WO-A 2009/008992 se describen tratamientos de combinación adicionales.

- 5 De acuerdo con ello, los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse o bien secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas o bien simultáneamente en composiciones farmacéuticas combinadas.

10 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 vía la más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y severidad de los estados a tratar y de la naturaleza del ingrediente activo. Estas pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y preparadas mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

15 En el uso práctico, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse como el ingrediente activo en íntima mezcla con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de composiciones para forma de administración oral, puede usarse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones,; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, siendo las preparaciones orales sólidas preferidas sobre las preparaciones líquidas.

25 Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral la más ventajosa, en cuyo caso los vehículos farmacéuticos sólidos son obviamente los usados. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede de manera conveniente ser de entre aproximadamente 2 por ciento hasta aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones útiles terapéuticamente será tal que se obtenga una dosificación eficaz. Los compuestos activos pueden igualmente administrarse intranasalmente, por ejemplo, como gotas líquidas o espray.

35 Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares, pueden contener igualmente un aglomerante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato magnésico; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, esta puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como aceite graso.

40 Otros varios materiales pueden estar presentes 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 propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden igualmente administrarse parenteralmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo tal como hidroxipropil celulosa. Igualmente, pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietileno glicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

50 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta un grado tal que resulte fácilmente inyectable mediante jeringuillas. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe estar preservada frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propileno glicol y polietileno glicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

55 Puede usarse cualquier vía adecuada de administración para proporcionar a un mamífero, especialmente un humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede usarse la oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se administran oralmente.

La dosificación eficaz de ingrediente activo usado puede variar dependiendo de el compuesto particular usado, el modo de administración, el estado a tratar y la severidad del estado a tratar. Dicha dosificación puede ser averiguada fácilmente por una persona experta en la técnica.

5 Una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la presente invención dependerá normalmente de un cierto número de factores incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del animal, el estado preciso que requiere tratamiento y la severidad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración. No obstante, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo artritis reumatoide (RA), estará generalmente dentro del intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, más usualmente, dentro del intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería usualmente de desde 70 hasta 700 mg y esta cantidad puede ser administrada en una única dosis al día o más usualmente en un cierto número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de sub-dosis por día, de manera tal que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*. Se considera que dosificaciones similares serían apropiadas para el tratamiento de los otros estados referidos anteriormente,

Tal como se usa en la presente invención, el término “cantidad eficaz” significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocaría la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o clínico.

20 Además, el término “cantidad eficaz terapéuticamente” significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, cicatrización, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. Igualmente, el término incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

25 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso como un medicamento.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado con mTOR.

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

En una realización preferida, las enfermedades o trastornos asociados con mTOR es un trastorno o enfermedad inmunológica, inflamatoria, autoinmune, o alérgica o un rechazo al trasplante o una enfermedad del injerto frente al huésped.

35 En consecuencia, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de la presente invención, para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno inmunológico, inflamatorio, autoinmune o alérgico o un rechazo al trasplante o una enfermedad del injerto frente al huésped.

40 De acuerdo con la presente invención, una enfermedad autoinmune es una enfermedad la cual está al menos parcialmente provocada por una reacción inmune del cuerpo frente a los propios componentes, por ejemplo, proteínas, lípidos o ADN.

En una realización preferida, la enfermedad autoinmune está seleccionada entre el grupo que consiste en artritis reumatoide (RA), enfermedad del intestino inflamatorio (IBD; enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, lupus sistémico eritematoso (SLE) y esclerosis múltiple (MS).

45 La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad inflamatoria debilitante, progresiva, crónica, que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La RA es una artritis poliarticular simétrica que fundamentalmente afecta a las articulaciones pequeñas de manos y pies. Además de la inflamación en el sinovio, el revestimiento de las articulaciones, la cara agresiva del tejido denominado paño, invade y destruye estructuras articulares locales (Firestein, Nature, vol. 423, págs.356-361, (2003)).

50 La enfermedad del intestino inflamatorio (IBD) se caracteriza por una inflamación intestinal reincidente crónica. La IBD se sub-divide en los fenotipos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. La enfermedad de Crohn implica lo más frecuentemente al ileo y colon terminal, es transmural y discontinua,. Por el contrario, en la colitis ulcerativa, la inflamación es continua y limitada a las capas mucosales rectal y colónica. En aproximadamente el 10% de los casos se confina al recto y colon, por lo que la clasificación definitiva de enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa no puede hacerse y se designan como “colitis indeterminada”. Ambas enfermedades incluyen la inflamación extraintestinal de la piel, ojos, o articulaciones. Las lesiones inducidas por neutrófilos pueden prevenirse mediante el uso de

55

inhibidores de la migración de neutrófilos (Asakura y otros, *World J. Gastroenterol.*, vol. 13, (no. 15), págs. 2145-9, (2007)).

5 La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 2% de la población. Se caracteriza por placas en la piel escamosas, rojas, que usualmente se encuentran sobre el cuero cabelludo, codos y rodillas, y puede estar asociada con la artritis severa. Las lesiones están causadas por la proliferación anormal de queratocitos e infiltración de células inflamatorias dentro de la dermis y epidermis (Schön y otros, *New Engl. J. Med.*, vol. 352, págs. 1899-1912, (2005)).

10 El lupus sistémico eritematoso (SLE) es una enfermedad inflamatoria crónica generada por la activación de células B mediada por células T, la cual da como resultado glomerulonefritis y fallo renal. El SLE humano se caracteriza en fases tempranas por la expansión células de memoria CD4+ autoreactivas de larga duración (D'Cruz, *Lancet*, vol. 369, (no. 9561), págs. 587-596, (2007)).

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad neurológica desmielinizante inflamatoria. Ha sido considerada como un trastorno autoinmune mediado por células T ayudantes CD4+ tipo 1, pero estudios recientes han indicado un papel de otras células inmunes (Hemmer y otros, *Nat. Rev. Neuroscience*, vol. 3, págs. 291-301, (2002)).

15 La enfermedad del injerto contra huésped (GVHD) es una complicación importante en el trasplante de médula ósea alogénica. La GVHD está causada por células T del donante que reconocen y reaccionan a las diferencias del receptor en el sistema complejo de histocompatibilidad, dando como resultado una morbilidad y mortalidad significativa.

20 El rechazo a trasplantes (rechazo de trasplante de aloinjerto) incluye el rechazo de aloinjerto crónico y agudo posterior, por ejemplo, al trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea. Es sabido que las células T juegan un papel central en la respuesta inmune específica del rechazo de aloinjerto.

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

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

25 Por ello, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de la presente invención, para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

30 El cáncer comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y difusión incontrolada de células anormales. Todos los tipos de cánceres implican, generalmente, alguna anomalía en el control del crecimiento, división y supervivencia celular, dando como resultado el crecimiento maligno de células. Los factores clave que contribuyen a dicho crecimiento maligno de células son independencia de las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales de anti-crecimiento, evasión de la apoptosis, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, invasión y metástasis de tejido, e inestabilidad del genoma (Hanahan y Weinberg, *The Hallmarks of Cancer*. *Cell*, vol. 100, págs. 57-70, (2000)).

35 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, ovarios).

40 Los cánceres especialmente en los cuales la vía de transducción de la señal PI3K/Akt está activada, por ejemplo debido a la inactivación del supresor del tumor PTEN o la activación de mutaciones en PIK3A, el gen que codifica la subunidad fosfoinositida-3 quinasa catalítica p110 α (p110alfa) son de esperar que respondan al tratamiento con inhibidores de mTOR (García-Echeverría y Sellers, *Oncogene*, vol. 27, págs. 551-5526, (2008)). Los ejemplos de cánceres con una alta incidencia de mutaciones PTEN y/o activación de PI3K/Akt son el carcinoma endometrial, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer gástrico, hepatocarcinoma, cáncer de ovarios, carcinoma de tiroides, cáncer de célula renal, cáncer de mama, cáncer de próstata y tumores estromático gastrointestinal (GSIT). Los resultados los más prometedores con inhibidores de mTOR se han obtenido en carcinoma de célula renal (RCC), linfoma de célula de manto y cánceres endometriales (Faivre y otros, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, vol. 5, (no. 8), págs. 671-688, (2006)). Además, los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para el tratamiento de leucemias incluyendo AKLL y CML, mieloma múltiple y linfomas.

45 Además, los cánceres que albergan la activación de mutaciones de mTOR, por ejemplo cambios de aminoácidos individuales que confieren activación constitutiva de mTOR tal como S2215Y o R2505P, pueden ser tratados con inhibidores de mTOR (Sato y otros, *Oncogene*, vol. 29, (no.18), págs. 2746-2752, (2010)).

55 El mTOR juega una papel importante en la angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos para proporcionar oxígeno y nutrientes para el crecimiento y división de células. En este contexto, el mTOR controla la producción de las proteínas HIF1- α y HIT1- β , las cuales son sub-unidades del factor inducible de hipoxia (HIF), un factor de transcripción que controla la expresión de genes cuyos productos juegan un papel en la angiogénesis, proliferación,

motilidad y supervivencia de células. Dos proteínas importantes inducidas por HIF son los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFs) y angiopoyetina-2. Recientemente, se ha informado que un inhibidor de mTOR de pequeña molécula puede reducir el crecimiento del tumor, la angiogénesis del tumor y la permeabilidad vascular (Xue y otros, *Cancer Research*, vol. 68, (no. 2), págs. 9551-9557, (2008)).

5 Además de la tumorigénesis, existe la evidencia de que el mTOR juega un papel en los síndromes hamartoma. Estudios recientes han mostrado que las proteínas supresoras de tumores tales como TSC1, TSC2, PTEN y LKB1 controlan fuertemente la señal mTOR. La pérdida de estas proteínas supresoras de tumores conduce a una diversidad de estados hamartoma como un resultado de señales mTOR elevado (Rosner y otros, *Mutation Research*, vol. 65, (no. 3), págs. 284-292, (2008)). Los síndromes con un enlace molecular establecido para la desregulación de mTOR incluyen el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), síndrome de Proteus, enfermedad de Lhermitte-Duclos y esclerosis tuberosa (TSC). Los pacientes con estos síndromes desarrollan característicamente tumores hamartomatosos benignos en múltiples órganos. Otras proteínas supresoras de tumores que tienen influencia sobre la actividad de mTOR son VHL, NF1 y PKD cuyas pérdidas pueden iniciar la enfermedad von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1, y la enfermedad del riñón policístico, respectivamente.

Las enfermedades o trastornos proliferativos comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por el incremento de la multiplicación de células. Un ejemplo es la restenosis causada por el sobre-crecimiento de células de músculo liso vascular (VSM) después de angioplastia coronaria con stents. Para eludir este problema, se han desarrollado stents que evitan los fármacos para inhibir el crecimiento de células VSM. Los stents recubiertos con rapamicina reducen de manera eficaz la restenosis y han sido aprobados por la FDA (Serruys y otros, *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, (no. 5), págs. 483-95, (2008)).

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

Por ello, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

Recientes estudios han revelado un papel del mTOR en enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la actividad mTOR quinasa elevada ha sido asociada con hipertrofia cardíaca (agrandamiento del corazón), la cual es un factor de riesgo mayor para el fallo de corazón. A nivel celular, la hipertrofia cardíaca se caracteriza por un incremento en el tamaño de las células y síntesis potenciada de proteína. Aunque existen varios estímulos hipertróficos, tales como factores de crecimiento de péptidos y neurohormonas, y que diversas cascadas de proteína quinasa estén implicadas en la hipertrofia cardíaca, es probable que todas las formas de estímulos hipertróficos activen la maquinaria de traducción general de proteína de una manera dependiente de mTOR. De manera notable, la inhibición de mTOR mediante rapamicina previene la hipertrofia cardíaca en numerosos modelos de ratones transgénicos. Además, la hipertrofia cardíaca inducida por estrés es dependiente de mTOR en ratones. Estos resultados indican que el mTOR es crucial para el sobre-crecimiento anormal cardíaco, y que los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertrofia cardíaca humana (Tsang y otros, *Drug Discovery Today*, vol. 12, págs. 112-124, (2007)).

Las enfermedades metabólicas que pueden ser tratadas con inhibidores de mTOR comprenden diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, y obesidad (Tsang y otros, *Drug Discovery Today*, vol. 12, págs. 112-124, (2007)). La diabetes tipo 1 está causada por la pérdida de producción de insulina debido a la destrucción de células β pancreáticas. Los estudios clínicos que usan el régimen inmunosupresor que contiene rapamicina para prevenir el rechazo de trasplantes de islotes, ha mostrado ser significativamente eficaz en pacientes diabéticos tipo 1. La diabetes tipo 2 surge cuando falla la secreción de insulina procedente de células β pancreáticas para compensar la resistencia de la insulina periférica (o insensibilidad a la insulina) en el músculo esquelético, hígado y células grasas.

45 Datos recientes indican que la activación sostenida de señales mTOR es un episodio crucial que hace que el substrato de receptores de insulina (IRS) deje de responder a la insulina. Más aún, se ha demostrado que la rapamicina restaura la sensibilidad de IRS a la insulina (Shah y otros, *Curr. Biol.*, vol. 14, (no. 18), págs. 1650-1656, (2004)). Por ello, los inhibidores de mTOR son potencialmente útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2. La obesidad es una enfermedad metabólica con un incremento continuado de riesgo para la salud en todo el mundo. La reciente evidencia sugiere que el mTOR juega un papel en el metabolismo de lípidos. Durante la adipogénesis, la expresión de mTOR se incrementa dramáticamente desde raramente detectable en preadipocitos hasta altamente expresada en adipocitos completamente diferenciados, y la rapamicina inhibe la diferenciación de adipocitos (Yeh y otros, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, vol. 92, (no. 24), págs. 11086-90, (1995)).

Recientes informes sugieren que los inhibidores de mTOR pueden ser útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Huntington, Alzheimer y Parkinson. La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo causado por una forma mutante de la proteína huntingtina con repeticiones anormalmente largas de glutamina en la terminación amino. La proteína mutante se agrega en células neuronales y puede causar daños en células nerviosas y toxicidad. La rapamicina atenúa la acumulación de huntingtina y muerte de células, y protege contra la neurodegeneración en modelos animales de la enfermedad de Huntington (Ravikumar y otros, *Nat. Genet.*,

vol. 36, (no. 6), págs. 585-95, (2004)). Además, la rapamicina induce una respuesta autófaga que se ha sugerido que juega un papel en el aclaramiento de agregados de huntingtina.

Los agregados de proteína intracelular se producen igualmente en otras enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo enfermedad de Alzheimer. La proteína Tau se encuentra frecuentemente en cerebros de pacientes de 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 proteína tau y reduce la toxicidad causada por la acumulación de tau (Berger y otros, *Hum Mol Genet.*, vol. 15, (no. 3), 1 Feb., págs. 433-42, (2006)). Por ello, los inhibidores de mTOR pueden ser útiles en la prevención de la acumulación de proteína tau tóxica en pacientes de Alzheimer.

La enfermedad de Parkinson (PD) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con la acumulación y agregación de proteínas desplegadas. La prevención de la agregación o desagregación de proteína desplegadas puede proporcionar un beneficio terapéutico retardando o previniendo la progresión de PD. El sistema ubiquitina-proteasoma es un mecanismo de degradación importante que actúa sobre proteínas agregadas. Se ha informado que la rapamicina proporciona neuroprotección contra la muerte de células neuronales dopaminérgica inducida por el inhibidor proteasoma lactacistina. Se ha sugerido que el efecto rapamicina está parcialmente mediado por potenciación de la autofagia a través de la degradación potenciada de proteínas desplegadas (Pan y otros, *Neurobiol. Dis.*, vol. 32, (no. 1), págs. 16-25, (2008)). Por ello, los compuestos que pueden potenciar la autofagia pueden representar una estrategia prometedora para tratar pacientes de PD.

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

Por ello, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con autofagia.

La autofagia es un proceso que depende del lisosoma, por el cual las proteínas u orgánulos dañados dentro de una célula están degradados (Mizushima y otros, *Nature*, vol. 451, (no. 7182), págs. 1069-75, (2006)). Durante este proceso, un autofagosoma con una membrana doble encierra el componente de la célula a ser degradada. A continuación, el autofagosoma se funde con un lisosoma, el cual, por ejemplo, degrada las proteínas que lideran el reciclado de aminoácidos. La autofagia está fundamentalmente implicada en la degradación de proteínas de larga vida, agregados de proteínas, y orgánulos celulares y otros componentes celulares. Además de su función fisiológica, la autofagia podría explotarse para el tratamiento de una diversidad de enfermedades causadas por agregados de proteínas desplegadas, por ejemplo enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Huntington, Alzheimer o Parkinson. En la Patente WO-A 2009/049242 se describen otras enfermedades asociadas con la autofagia.

Un compuesto inductor de la autofagia se refiere a un compuesto que induce la autofagia en una célula. Por enfermedad asociada a la autofagia se hace referencia a una enfermedad que puede ser tratada mediante la inducción de la autofagia. Recientemente se ha mostrado que un inhibidor de mTOR quinasa que compite con ATP puede inducir la autofagia (Thoreen y otros, *J. Biol. Chem.*, vol. 284, (no. 12), págs. 8023-32, (2009)). Es interesante el que los inhibidores de mTOR quinasa que compiten con ATP parezcan inducir la autofagia de manera más eficaz que la rapamicina en células de mamífero. Administrados conjuntamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para inducir la autofagia en células y para tratar enfermedades asociadas con la autofagia.

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

Por ello, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección vírica.

Todos los virus requieren ribosomas celulares para traducir sus mARNs. Por ejemplo, la infección por citomegalovirus humano (HCMV) se ha mostrado que activa la vía de la señal mTORC1. El tratamiento de células infectadas con Torin1, un inhibidor de mTOR que identifica el sitio catalítico de mTOR quinasa, bloquea la producción de la progenie del virus. Además, se ha mostrado que el Torin1 inhibe la replicación de miembros representativos de las familias alfa-, beta-, y gammaherpesvirus, lo cual demuestra el potencial de los inhibidores de mTOR quinasa como agentes antivíricos de amplio espectro (Moorman y Shenk, *J. Virol.*, vol. 84, (no. 10), págs. 5360-9, (2010)). En la Patente WO-A 2011/011716, la cual se incorpora en la presente invención como referencia, se describen otras infecciones víricas que pueden ser tratadas o prevenidas mediante inhibidores de mTOR.

Otro aspecto aún de la presente invención es el uso un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y trastornos asociados con mTOR.

Otro aspecto aún de la presente invención es el uso un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno inmunológico, inflamatorio, autoinmune, o alérgica o de un rechazo al trasplante o una enfermedad del injerto contra el huésped.

Otro aspecto aún de la presente invención es el uso un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

5 Otro aspecto aún de la presente invención es el uso un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa.

Otro aspecto aún de la presente invención es el uso un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la autofagia.

10 Igualmente se divulga el uso un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección vírica.

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

15 Igualmente se divulga un procedimiento de tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesite de uno o más estados seleccionados entre el grupo que consiste en las enfermedades y trastornos asociados con mTOR, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

20 Igualmente se divulga un procedimiento de tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesite de uno o más estados seleccionados entre el grupo que consiste en una enfermedad o trastornos inmunológico, inflamatorio, autoinmune, o alérgica o un rechazo al trasplante o una enfermedad del injerto contra el huésped, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

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

30 Igualmente se divulga un procedimiento de tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero que lo necesite de uno o más estados seleccionados entre el grupo que consiste en una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica o una enfermedad neurodegenerativa, en el que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

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

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

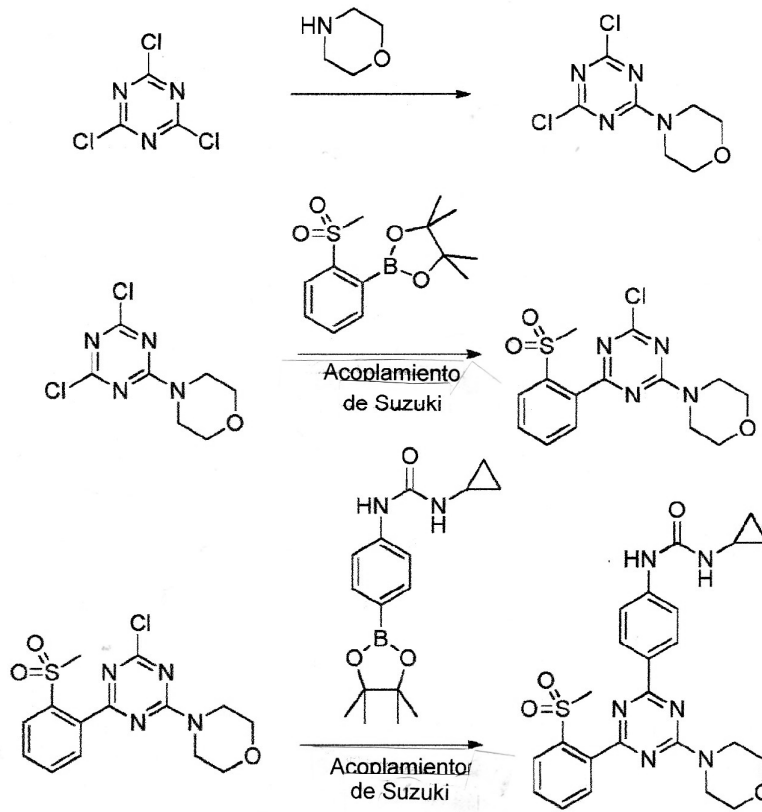
En el contexto de estos procedimientos de la invención, las enfermedades y trastornos asociados con mTOR son tal como se han definido anteriormente.

45 Tal como se usa en la presente invención, el término "tratamiento" o "trato" pretende referirse a todos los procedimientos en los que pueda haber retraso, interrupción, detención, o parada de la progresión de una enfermedad, pero no necesariamente indica una total eliminación de todos los síntomas.

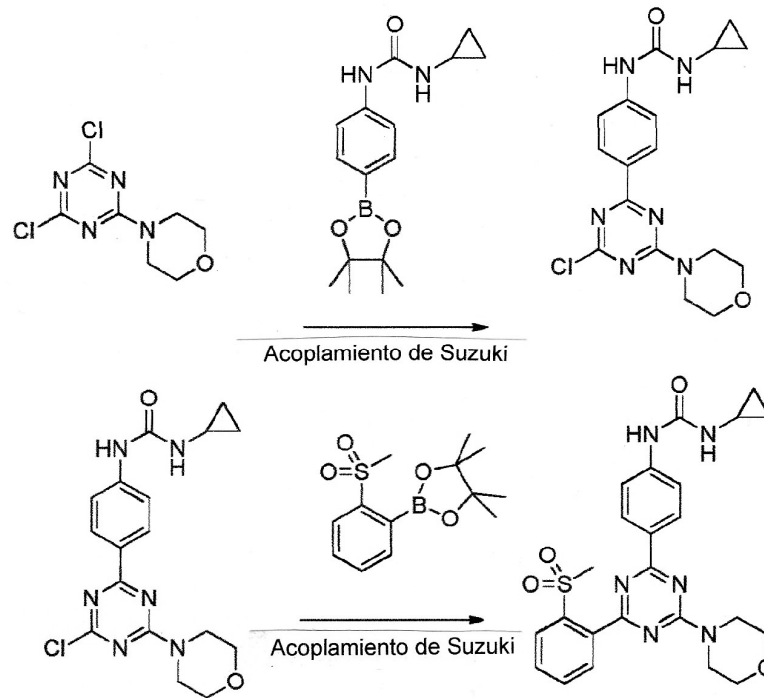
Todas las realizaciones expuestas anteriormente con respecto a la composición farmacéutica de la invención son igualmente de aplicación al primero y segundo usos médicos o procedimientos de la invención anteriormente mencionados.

50 Las vías a modo de ejemplo para la preparación de compuestos de la presente invención se describen más adelante. Resulta evidente para un profesional en la técnica cómo combinar o ajustar dichas vías especialmente en combinación con la introducción de grupos químicos de activación o protección.

En general, la adición inicial de morfolina (o morfolina substituida) a cloruro cianúrico está seguida por una primera reacción de acoplamiento de Suzuki para agregar una fenil (o heterociclo) sulfona o sulfonamida y una segunda reacción de acoplamiento de Suzuki para agregar una fenil urea (Esquema 1)

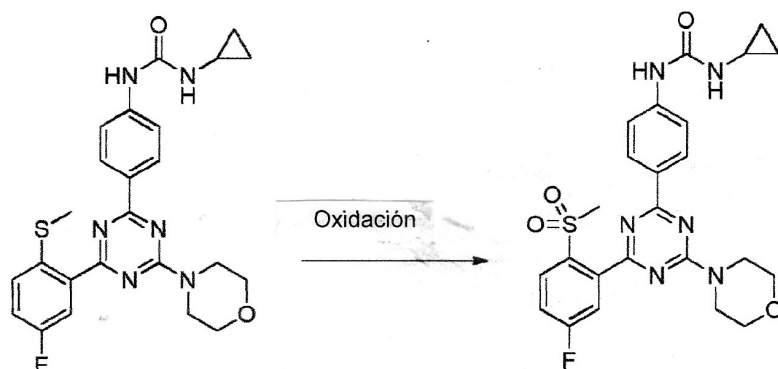


Como alternativa, puede invertirse el orden de las etapas de acoplamiento de Suzuki (Esquema 2)



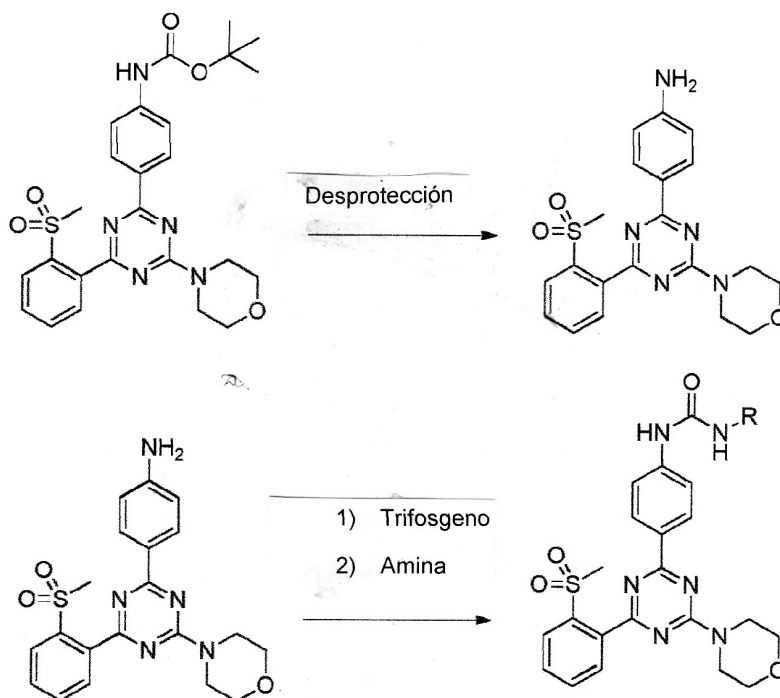
5

En algunos casos, el resto sulfona se agrega inicialmente en forma de un tioéter y posteriormente se oxida para obtener la sulfona (Esquema 3)



Esquema 3

- 5 Para acceder a una mayor diversidad de variaciones de urea, la adición inicial de una amina protegida o grupo fenil nitro están seguidas de desprotección o reducción, respectivamente, y la anilina resultante se hace reaccionar posteriormente con trifosgeno y una amina adecuada para obtener la urea deseada. (Esquema 4). Igualmente, puede usarse procedimientos de formación de urea alternativos.



Esquema 4

Ejemplos

- 10 Procedimientos analíticos

Los espectros de RMN se obtuvieron sobre un Bruker dpx400.

La LCMS se llevó a cabo sobre un Agilent 1100. Los disolventes usados fueron agua y acetonitrilo (ambos con 0,1% de ácido fórmico) con un volumen de inyección de 3 μ l. Las longitudes de onda fueron 254 y 210 nm. Los datos de espectros de masa se reunieron en escaneados en modo positivo para masas entre 150 y 700 amu.

- 15 Procedimiento A

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 x 30 mm, 3 micrómetros. Velocidad de flujo: 1,2 ml/min.

ES 2 609 606 T3

Tabla 1

Tiempo (min)	Agua (%)	ACN (%)
0	95	5
3	5	95
4,5	5	95
4,5	95	5
6	STOP	

Procedimiento B

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 4,6 x 150 mm, 5 micrómetros. Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.

5

Tabla 2

Tiempo (min)	Agua (%)	ACN (%)
0,00	95,0	5,0
11,00	5,0	95,0
13,00	5,0	95,0
13,01	95,0	5,0
16,00	STOP	

Abreviaturas

Tabla 3

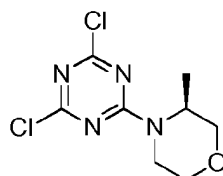
ACN	Acrilonitrilo
br	Ancha
d	Doblete
DCM	Dicloro metano
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete de dobletes
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	N,N'-Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
eq	Equivalentes
g	Gramos
HCL	Ácido clorhídrico
H ₂ O	Agua

Tabla 3 (Cont.)

HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
IC ₅₀	Concentración de inhibición al 50%
L	Litros
LC-MS	Cromatografía líquida-espectroscopia de masas
m	Multiplete
M	Molar
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mmol	Milimoles
μl	Microlitros
nm	Nanómetros
RMN	Resonancia magnética nuclear
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
q	Cuartete
ta	Temperatura ambiente
RT	Tiempo de retención
s	Singlete
t	Triplete
td	Triplete de dobletes
THF	Tetrahidrofurano
terc	Terciario

Ejemplo 1

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



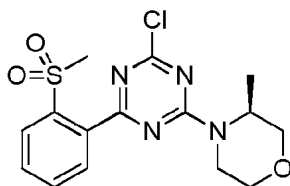
5

Etapa (i)

A una solución de cloruro cianúrico (1,844 g, 10,0 mmol) en DCM (20 ml), se agregó 3S-S-metilmorfolina (1,012 g) en DCM (3 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml), la capa orgánica se pasó a través de un fritado hidrófobo y se concentró en vacío, proporcionando un sólido de color amarillo de (S)-4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina, 1,91 g, 77%.

10

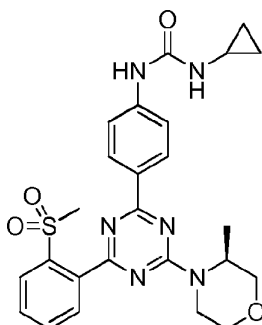
LC-MS (procedimiento A), (ES⁺) 249/251, RT = 2,45 min.



Etapa (ii)

5 Una mezcla de (S)-4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina (1,25 g, 5,0 mmol), ácido 2-metilsulfonyl-fenilborónico (1,1 g, 5,5 mmol), carbonato sódico (1,6 g, 15,0 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfeno)paladio(II) (205 mg, 0,25 mmol) en DME/H₂O (4:1, 10 ml), se calentó en el microondas a 60°C durante 25 minutos. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con agua (200 ml), la capa orgánica se pasó a través de un fritado hidrófobo de PTFE y el disolvente se eliminó en vacío, proporcionando un aceite de color naranja/pardo oscuro de (S)-4-(4-cloro-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina, 2,59 g, >100%, bruto.

LC-MS (procedimiento B), (ES+) 369, RT = 9,43 min.



10

Etapa (iii)

15 Una mezcla de (S)-4-(4-cloro-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina (400 mg, 1,0 mmol), ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenil borónico (302 mg, 1,0 mmol), carbonato sódico (318 mg, 3,0 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfeno)paladio(II) (41 mg, 0,05 mmol) en DME/H₂O (4:1, 1,5 ml), se calentó en el microondas a 100°C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM (70 ml), se lavó con agua (70 ml), la capa orgánica se pasó a través de un fritado hidrófobo de PTFE y el disolvente se eliminó en vacío, proporcionando un aceite de color pardo, 1,1 g.

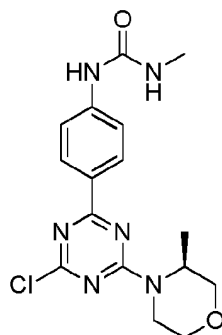
20 El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM (4 volúmenes de columna), seguido de 0-15% de MeOH/DCM (10 volúmenes de columna), proporcionando un residuo de color pardo, 320 mg. El residuo de color pardo se purificó adicionalmente mediante HPLC. Las fracciones deseadas se concentraron en un Genevac, proporcionando un sólido de color blanquecino de (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea, 67 mg, 15%.

25 RMN-¹H (d₆-DMSO) 8,78 (s, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,09-9,07 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,58-7,55 (d, 2H), 6,58-6,56 (m, 1H), 5,04-4,27 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,84-3,56 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 3H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,62 (m, 2H), y 2 protones ocultos bajo el pico del agua.

LC-MS (procedimiento B), (ES+) 509, RT = 9,28 min.

Ejemplo 2

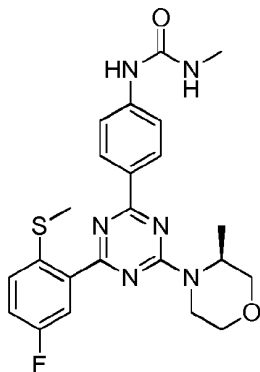
(S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea



Etapa (i)

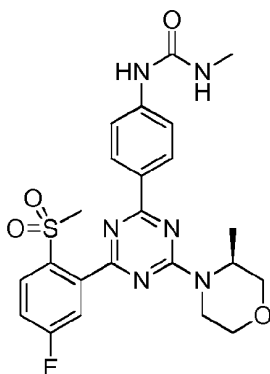
5 Una mezcla de (S)-4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina (Etapa (i), Ejemplo 1) (4 g, 16,1 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (4,67 g, 16,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfeno)paladio(II) (0,66 g, 0,8 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (8 ml, 19,6 mmol) en DME (32 ml), se calentó en el microondas a 90°C durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con agua (200 ml), la capa orgánica se pasó a través de un fritado hidrófobo de PTFE y el disolvente se eliminó en vacío, proporcionando un aceite de color negro. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en éter de petróleo, proporcionando un sólido de color blanquecino de (S)-1-(4-(4-cloro-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea, (932 mg, 15%).

10 LC-MS (procedimiento A), (ES+) 363, RT = 2,44 min.



Etapa (ii)

15 Una mezcla de (S)-1-(4-(4-cloro-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea (250 mg, 0,69 mmol), éster pinacol del ácido 2-(metilsulfanil)piridino-3-borónico (190 mg, 0,76 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfeno)paladio(II) (28 mg, 0,035 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (420 µl, 0,84 mmol) en DME (1,7 ml), se calentó en el microondas a 100°C durante 60 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (70 ml), se lavó con agua (70 ml), la capa orgánica se pasó a través de un fritado hidrófobo de PTFE y el disolvente se eliminó en vacío, proporcionando un sólido de color amarillo de (S)-1-4-(4-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea, 2(520 mg, usados sin purificación posterior).



20

Etapa (iii)

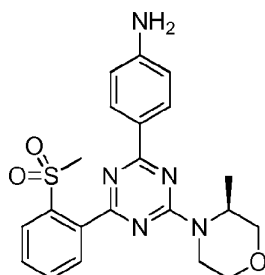
25 Se agitó (S)-1-4-(4-(5-fluoro-2-(metiltio)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea (258 mg, 0,55 mmol) con peroximonosulfato potásico (Oxono) (1,01 g, 1,65 mmol) en THF:MeOH:H₂O (5:3:2) durante 1 hora a 0°C. La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche con más oxono (1,01 g, 1,65 mmol). La mezcla se interrumpió con solución de tiosulfato sódico saturada (10 ml). Se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se pasó a través de un fritado hidrófobo de PTFE y se concentró en vacío. El sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo (127 mg, rendimiento 46%).

30 RMN-¹H (d₆-DMSO) 8,94 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,16 (m, 1H), 5,05-4,30 (t, 2H), 4,05-3,25 (m, 5H), 3,51 (s, 3H), 2,67 (d, 3H), 1,29 (s, 3H).

LC-MS (procedimiento B), (M+H⁺) 501, RT = 9,15 min.

Ejemplo 3

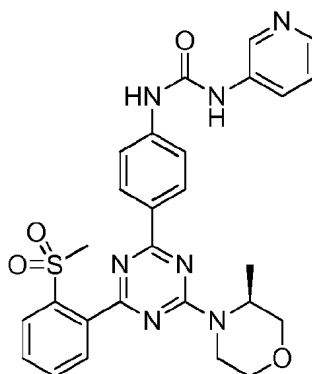
(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea



Etapa (i)

- 5 A una solución de (S)-4-(4-cloro-6-(2-metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina (Etapa (ii) Ejemplo 1) (1 g, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml), se agregó (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de terc-butilo (1 eq), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,05 eq) y Na₂CO₃ acuoso 2 M. La reacción se calentó en el microondas a 120°C durante 40 minutos. La reacción se concentró en vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado y DCM. La fase acuosa se extrajo tres veces en DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna Nh-KP, eluyendo con 0-100% de EtOAc en éter de petróleo. El compuesto se desprotegió mediante agitación en MeOH (10 ml) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) durante 24 horas, proporcionando hidrocloreto de (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)anilina, 716 mg. 57% de rendimiento.

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,86 (td, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,72 (dd, 1H), 5,81 (d, 2H), 4,96 (br s, 5H), 4,65 (br s, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (br s, 1H), 3,34 (br s, 1H), 1,28 (br s, 3H); LC-MS (procedimiento B), (M+H⁺) 426, RT = 9,24 min.



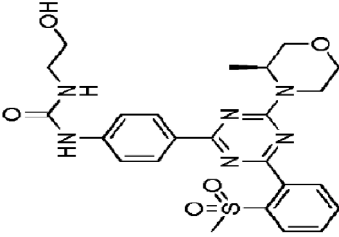
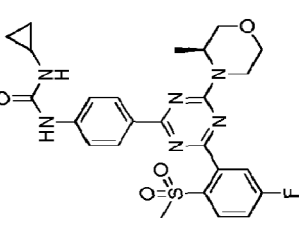
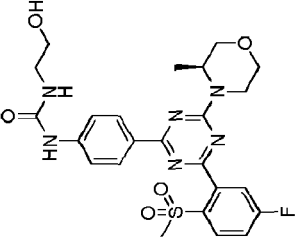
Etapa (ii)

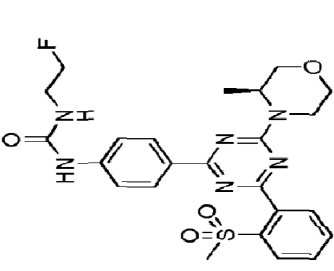
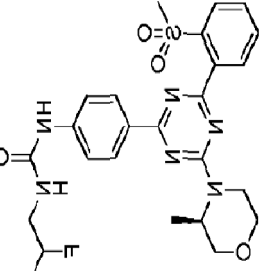
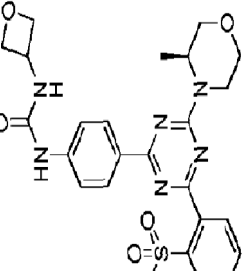
- 20 A una solución enfriada en hielo de hidrocloreto de (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,217 g, 0,47 mmol) en THF/piridina (relación respectiva 4:1, 10 ml), se agregó trifosgeno (1 eq) en porciones. La suspensión resultante se agitó durante cinco minutos antes de agregarla a una solución enfriada en hielo de 3-aminopiridina (4 eq) en THF/piridina (relación respectiva 4:1, 2 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después de dicho tiempo se enfrió mediante la adición de metanol y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa a alto pH, proporcionando el compuesto del epígrafe, (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea, 24 mg, 38% de rendimiento.

- 25 RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (d, 1H), 8,38-8,33 (m, 2H), 8,19 (dd, 1H), 8,18-8,10 (m, 1H), 8,02 (ddd, 1H), 7,82 (td, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 5,17-4,37 (m, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,84-3,67 (m, 2H), 3,57 (t, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H), 1,39 (d, 3H).

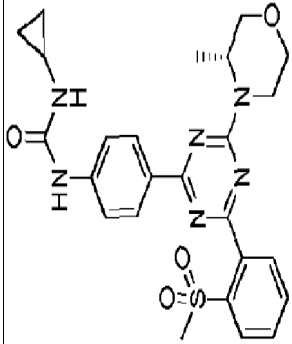
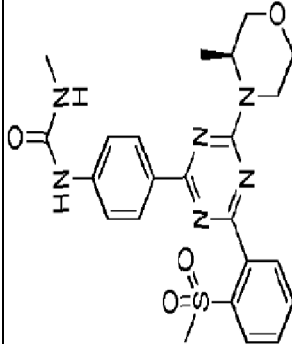
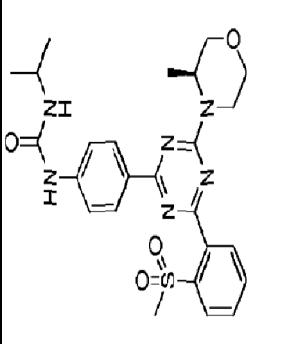
LC-MS (procedimiento B), (M+H⁺) 546, RT = 7,00 min.

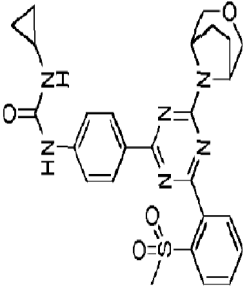
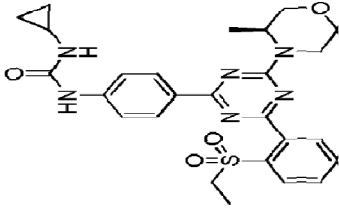
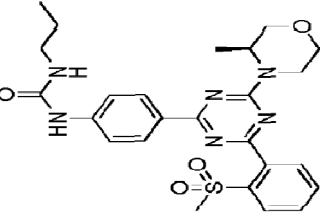
- 30 Los compuestos siguientes se sintetizaron mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

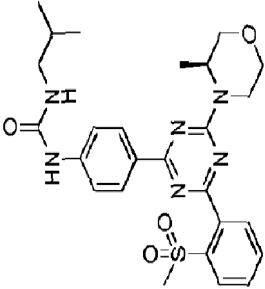
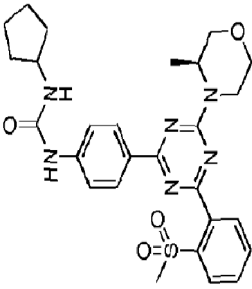
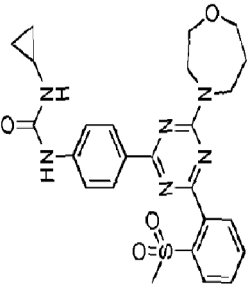
Estructura	Nombre	Ejemplo Numero	Procedimiento LCMS	ES+	RT (mins)	Pureza (%)
	(S)-1-(2-hidroxielil)-3-(4-(4-(3-metil-morfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea	4	B	513	8,03	80-90%
	(S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metil-morfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea	5	B	527	9,89	>95%
	(S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metil-morfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxielil)urea	6	B	531	8,46	90-95%

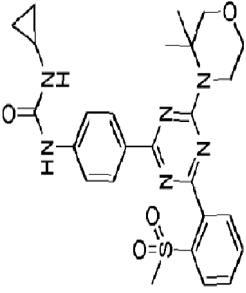
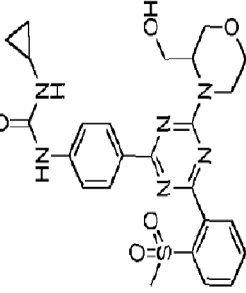
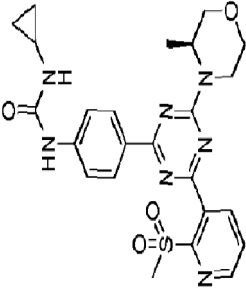
	<p>(S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino-6-(2-(metilsulfonil))fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>	7	B	515	9,14	>90%
	<p>(S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-(metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>	8	B	533	9,55	>95%
	<p>(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-metilsulfonil)fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(oxoetan-3-il)urea</p>	9	B	525	8,42	>95%

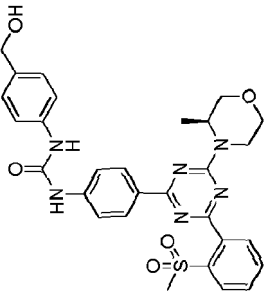
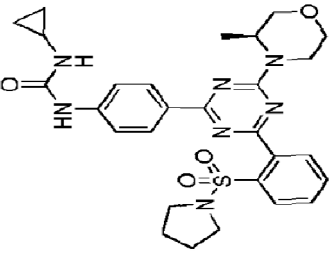
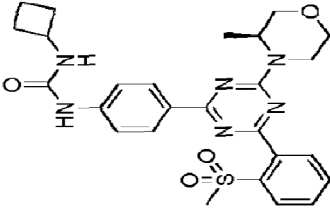
 <chem>CCNC(=O)c1ccc(cc1)/N2=NC(=C(N2C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C)C4=CC=CC=C4)N5=CN=CN5</chem>	(S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;	10	B	497	9,23	90-95%
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=NC(=C(N2C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C)C4=CC=CC=C4)N5=CN=CN5C6CC7CC7N6C8=CC=CC=C8</chem>	1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;	11	B	521	9,08	90-95%
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=NC(=C(N2C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C)C4=CC=CC=C4)N5=CN=CN5C6CC7CC7N6C8=CC=CC=C8</chem>	1-ciclopropil-3-(4-(4-(2-metilsulfonil)fenil)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea	12	B	495	8,84	>95%

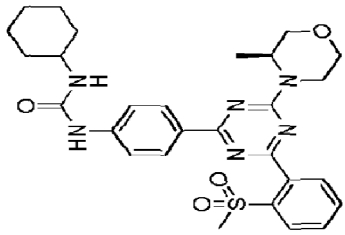
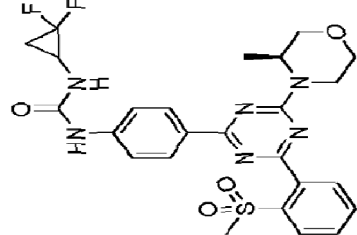
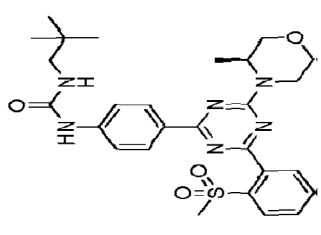
	<p>(R)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>	13	B	509	9,29	90-95%
	<p>(S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>	14	B	483	8,66	>95%
	<p>(S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metil)ulfonil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>	15	B	511	9,84	>95%

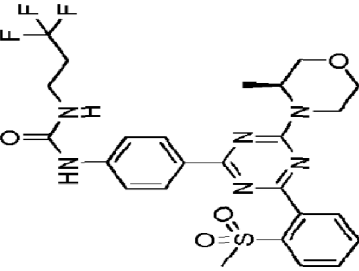
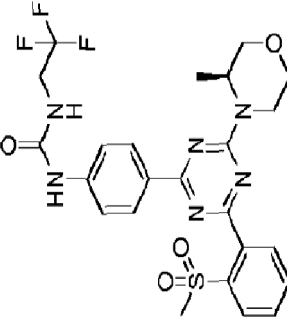
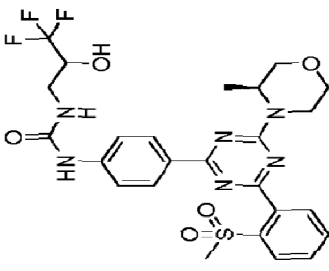
		16	B	521	9,22	>95%
		17	B	523	9,63	>95%
		18	B	511	9,81	>95%

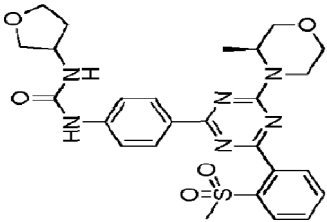
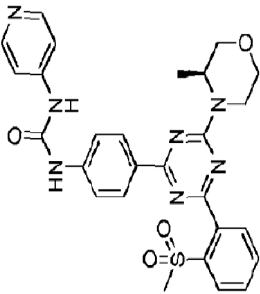
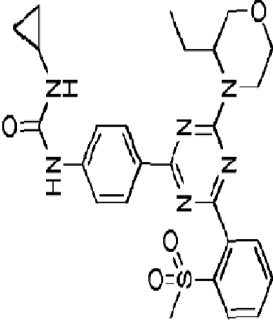
		19	B	525	10,32	>95%
		20	B	537	10,44	>95%
		21	B	509	8,92	>95%

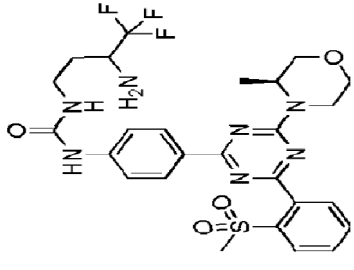
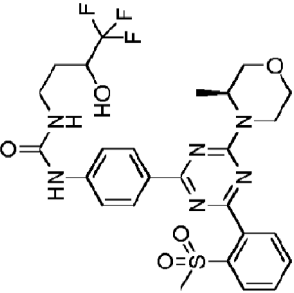
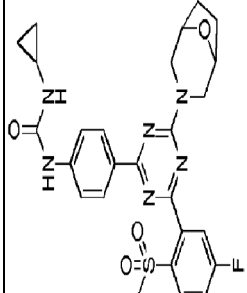
		22	B	523	9,78	>95%
		23	B	525	7,88	>95%
		24	B	510	8,54	>95%

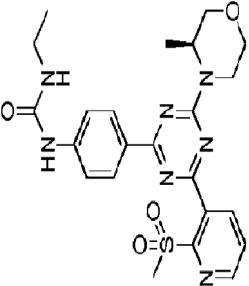
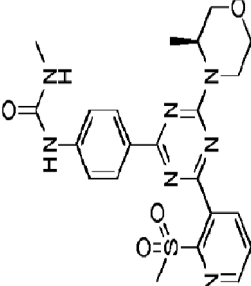
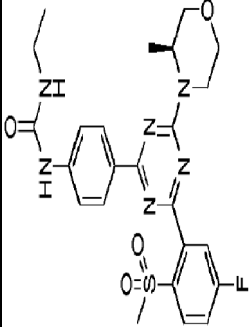
					25	B	575	9,12	90-95%
					26	B	564	9,92	>95%
					27	B	523	10,05	90-95%

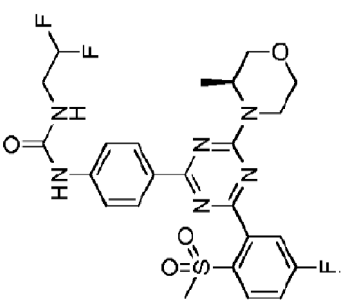
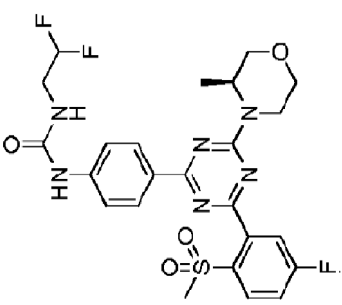
	<p>(S)-1-ciclohexil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>	28	B	551	10,94	90-95%
	<p>1-(2,2-difluorociclopropil)-3-(4-(4-(S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>	29	B	545	9,73	90-95%
	<p>(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-neopentilurea</p>	30	B	539	10,80	90-95%

	<p>(S)-1-(4-(4-(3-methylmorpholino)-6-(2-(2-(trifluoropropyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)-3-(3,3,3-trifluoropropyl)urea</p>	31	B	565	10,14	90-95%
	<p>(S)-1-(4-(4-(3-methylmorpholino)-6-(2-(2-(trifluoroethyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)urea</p>	32	B	551	10.01	90-95%
	<p>1-(4-(4-(S)-3-methylmorpholino)-6-(2-(2-(trifluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)urea</p>	33	B	581	9,48	90-95%

	<p>1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)urea</p>	34	B	539	8,86	80-90%
	<p>(S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea</p>	35	B	546	6,28	90-95%
	<p>1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>	36	B	523	9,65	>95%

			37	B	594	6,19	>95%	
	<p>1-(3-amino-4,4,4-trifluorobutyl)-3-(4-(4-(S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p> 							
			38	B	595	9,53	90-95%	
	<p>1-(4-(4-(S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4,4,4-trifluoro-3-idrossibutil)urea</p> 							
			39	B	539	9,51	>95%	
	<p>1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea</p> 							

					40	B	498	8,47	>95%
					41	B	484	7,90	>95%
					42	B	515	9,67	>95%

	 <p>(S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea</p>			43	B		551			9,92			>95%	
	 <p>(S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea</p>			44	B		533			9,54			>95%	

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

Los compuestos de la presente invención tal como se han descrito, se ensayaron en el ensayo de quinoperlas de mTOR tal como se describe más adelante. En resumen, los compuestos de ensayo (a varias concentraciones) y la matriz de afinidad (mezcla 1:1 de perlas con ligando 1 de feniltiazol inmovilizado y perlas con ligando de fenilmorfolino-cromeno inmovilizado, Patente WO 2009/098021) se agregaron a partes alícuotas de lisado de células y se dejaron unir a las proteínas en la muestra de lisado. Después del tiempo de incubación, las perlas con proteínas capturadas se separaron del lisado. A continuación, 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 del ADN (DNA-PK) se detectaron y cuantificaron usando un anticuerpo específico en un procedimiento de transferencia de puntos y el sistema de detección infrarrojo Odyssey. Se generaron las curvas de dosis-respuesta para quinasas individuales y se calcularon los valores IC₅₀. Los ensayos de quinoperlas para PI3 quinasas (Patente WO-A 2008/015013) y para determinar el perfil de selectividad de quinasa Patente WO-A 2009/098021) han sido ya descritos con anterioridad.

Lavado de la matriz de afinidad

La matriz de afinidad (perlas con ligando de fenilmorfolino-cromeno inmovilizado) se lavó tres veces con 15 ml de tampón 1xDP que contenía NP40 al 0,2% (IGEPAL® CA-630, Sigma, #13021) y, a continuación, se resuspendió en 5,5 ml de tampón 1xDP que contenía NP40 al 0,2% (suspensión de perlas al 10%).

Tampón 5xDP: Tris-HCl 250 mM, pH 7,4, glicerol al 25%, MgCl₂ 7,5 mM, NaCl 750 mM, Na₂VO₄ 5 mM, filtrar el tampón de lisis 5x a través de un filtro de 0,22 µm y almacenar en partes alícuotas a -80°C. El tampón 5xDP se diluyó a tampón 1xDP que contenía DTT 1 mM y NaF 25 mM.

Preparación de los compuestos de ensayo

Las soluciones madre de los compuestos de ensayo se prepararon en DMSO. En una placa de 96 pocillos se prepararon soluciones de 30 µl de compuestos de ensayo diluidos a 5 mM en DMSO. A partir de esta solución, se prepararon unas series de dilución 1:3 (9 etapas). Para los experimentos de control (sin compuesto de ensayo) se usó un tampón que contenía DMSO al 2%. El compuesto PI-103 sirvió como un control positivo (Calbiochem, número de catálogo 528100).

Cultivo de células y preparación de lisados de células

Se desarrollaron células Jurkat (ATCC número de catálogo 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 suero bovino fetal al 10% (Invitrogen) a una densidad de entre 0,15x10⁶ y 1,2x10⁶ células/ml. Las células se recolectaron mediante centrifugación, se lavaron una vez con tampón 1xPBS (Invitrogen, #14190-094) y los gránulos de células se congelaron en nitrógeno líquido y, posteriormente, se almacenaron a -80°C.

Las células Jurkat se homogeneizaron en un homogeneizador Potter S en tampón de lisis: Tris-HCl 50 mM, NP40 al 0,8%, glicerol al 8%, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, NaF 25 mM, vanadato sódico 1 mM, DTT 1 mM, pH 7,5. Se agregó un comprimido sin EDTA completo (cóctel de inhibidor de proteasa, Roche Diagnostics, 1873580) por cada 25 ml de tampón. El material se removió 10 veces usando un POTTER S mecanizado, se transfirió a tubos Falcon de 50 ml, se incubó durante 30 minutos sobre hielo y se centrifugó durante 10 minutos a 20.000 g a 4°C (10.000 rpm en Sorval SLA600, pre-enfriada). El sobrenadante se transfirió a un tubo de policarbonato (UZ) de ultracentrífuga (Beckmann, 355654) y se centrifugó durante 1 hora a 100.000 g a 4°C (33.500 rpm en Ti50.2, pre-enfriado). El sobrenadante se transfirió nuevamente a un tubo Falcon de 50 ml nuevo, la concentración de proteína se determinó mediante un ensayo Bradford (BioRad) y se prepararon muestras que contenían 50 mg de proteína por cada parte alícuota. Las muestras se usaron inmediatamente para experimentos o se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron congeladas a -80°C.

Dilución del lisado de células

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

Incubación del lisado con compuesto de ensayo y matriz de afinidad

A una placa de filtro de 96 pocillos (Multiscreen HTS, BV Filter Plates, Millipore #MSBVN1250) se agregaron por cada pocillo 50 µl de matriz de afinidad (suspensión de perlas al 10%), 3 µl de solución del compuesto, y 100 µl de lisado de células diluido. Las placas se sellaron e incubaron durante tres horas en un recinto frío sobre un Thermomixer con agitación (750 rpm). Después de esto, las placas se lavaron tres veces con 230 µl de tampón de lavado (1xDP, NP40 al 0,4%). La placa de filtro se colocó encima de una placa de recogida (Greiner bio-one, micro placa de PP de 96 pocillos en forma de V, 65120) y, a continuación, las perlas se eluyeron con 20 µl de tampón de muestra

(Tris 100 mM, pH 7,4, SDS al 4%, azul de bromofenol al 0,00025%, glicerol al 20%, DTT 50 mM). El eluato se congeló rápidamente a -80°C y se almacenó a -20°C.

Detección y cuantificación de quinasas eluidas

- 5 Las quinasas en los eluatos se detectaron y cuantificaron mediante manchado sobre membranas de nitrocelulosa y usandoun primer anticuerpo dirigido contra la quinasa de interés y un anticuerpo secundario marcada fluorescentemente (anticuerpos anti-ratón o anti-conejo IRD™ de Rockland). El sistema de imágenes infrarrojas Odyssey de LICOR Biosciences (Lincoln, Nebraska, USA) se operó de acuerdo con las instrucciones suministradas por el fabricante (Schutz-Geschwendener y otros, “2004, Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence”, publicado en Mayo 2004, por LI-COR Biosciences, www.licor.com).
- 10 Después del manchado de los eluatos, la membrana de nitrocelulosa (BioTrace NT, PALL, #BTNT30R) se bloqueó, primeramente, mediante inoculación con tampón de bloqueo Odyssey (LICOR, 927-40000), durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, las membranas bloqueadas se incubaron durante 16 horas a 25°C (o a 4°C) con el primer anticuerpo diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR, 927-40000). Después esto, la membrana se lavó dos veces durante 10 minutos con tampón PBS que contenía Tween 20 al 0,1%, a temperatura ambiente.
- 15 A continuación, la membrana se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente con el anticuerpo de detección (anticuerpo marcado IRDye™ de Rockland) diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR, 927-40000). Después esto, la membrana se lavó dos veces durante 10 minutos cada vez con tampón 1xPBS que contenía Tween 20 al 0,1%, a temperatura ambiente. A continuación, la membrana se enjuagó una vez con tampón PBS para eliminar el Tween 20 residual. La membrana se mantuvo en tampón PBS a 4°C y, a continuación, se escaneó con el instrumento Odyssey. Las señales de fluorescencia se registraron y analizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- 20

Fuentes y diluciones de anticuerpos

Tabla 4

Quinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
PI3k alfa	Cell Signalling Technologies 4255 (1 en 100)	25°C	Anti-conejo (1 en 2500)
PI3k delta	Millipore 04-440 (1 en 1000)	25°C	Anti-conejo (1 en 2500)
PI3k delta	Santa Cruz SC7176 (1 en 1000)	4°C	Anti-conejo (1 en 2500)
PI3k gamma	Jena Biosciences ABD-026L (1 en 100)	25°C	Anti-ratón (1 en 2500)
mTOR	Cell Signalling Technologies 2972 (1 en 500)	25°C	Anti-conejo (1 en 5000)
DNAPK	Calbiochem NA57 (1 en 1000)	4°C	Anti-ratón (1 en 5000)

Resultados de quinoperlas

- 25 Tabla 5: Valores de inhibición (IC₅₀ en µM) determinados en el ensayo Kinobeads™ (nivel de actividad: A < 0,1 µM ≤ B < 1 µM ≤ C ≤ 10 µM < D)

Ejemplo	mTOR	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNAPK
1	A	D	D	D	D	D
2	B	D				D
3	B	D	D	D	D	D
4	A	D	D	D	D	D
5	B	D	D	D	D	D
6	A	D	D	D	D	D

Tabla 5 (Cont.)

ES 2 609 606 T3

Ejemplo	mTOR	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNAPK
7	A	D	D	D	D	D
8	A	D	D	D	D	D
9	B	D	D	D	D	D
10	A	D	D	D	D	D
11	A	D	D	D	D	D
12	B	D	D	D	D	D
13	B	D	D	D	D	D
14	B	D	D	D	D	D
15	B	D	D	D	D	D
16	B	D	D	D	D	D
17	B	D	D	D	D	D
18	B	D	D	D	D	D
19	C	D	D	D	D	D
20	B	C	C	D	D	C
21	B	D	D	D	D	D
22	B	D	D	D	D	D
23	C	D	D	D	D	D
24	A	D	C	D	C	D
25	B	D	D	D	D	D
26	B	D	D	D	D	D
27	B	D	D	D	D	D
28	C	D	D	D	D	D
29	B	D	D	D	D	D
30	C	D	D	D	D	D
31	C	D	D	D	D	D
32	B	D	D	D	D	D
33	B	D	D	D	D	D
34	B	D	D	D	D	D
35	B	D	D	D	D	D
36	B	D	D	D	D	D
37	C	D				
38	D	D	D	D	D	D
39	C	D				
40	A	C				D

Tabla 5 (Cont.)

Ejemplo	mTOR	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNAPK
41	A	C				D
42	B	D				D
43	B	D				D
44	B	D				D

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

La activación de la señal mTOR da como resultado la fosforilación de diversas dianas más abajo. En las células, mTOR existe en dos complejos de proteínas diferentes. El Complejo-1 de mTOR (mTORC1) fosforila y activa la S6 quinasa 1 (S6K1) y la S6 quinasa 2 (S6K2) (también conocida como p70S6K), la cual, a continuación, fosforila la proteína ribosómica S6 (S6RP) (también conocida como RPS6). La S6RP es fosforilada sobre serina 235, serina 236, serina 240 y serina 244 tanto por pS6K1 como por pS6K2. El Complejo-2 de mTOR (mTORC2) fosforila AKT sobre serina 473, la cual activa la vía de la señal AKT.

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

La línea de células HEK293T/17 se mantuvo en medio DMEM (Invitrogen, número de catálogo 41965-039) suplementado con FCS al 10% a 37°C en una incubadora humidificada con CO₂.

Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 40.000 células/pocillo (ensayo pS6RP S240/244) o 80.000 células/pocillo (ensayo pAkt S473) en 90 µl de medio de crecimiento (DMEM, FCS al 2%). Las placas se incubaron durante 1 hora en una incubadora humidificada para permitir la adherencia de las células. Las células se trataron con 8 concentraciones de compuestos de ensayo o con DMSO únicamente para los controles (0,1% de concentración final de DMSO) y se incubaron a 37°C durante 2 horas. A continuación, se agregaron 20 µl de tampón de lisis concentrado 5x (NaCl 750 mM, Tris 100 mM, pH 7,4, ADTA 5 mM, EGTA 5 mM, Triton X-100 al 5%), las placas se sellaron y se incubaron durante 15 minutos a 4°C con agitación suave. Después de la lisis de las células, se transfirieron 25 µl de lisado de células a una placa MesoScale recubierta con un anticuerpo a pS6RP Ser240/244 (MesoScale Discovery K150DGD-3) o un anticuerpo a pAkt Ser473 (MesoScale Discovery K151DGD-3). Las placas habían sido bloqueadas antes de la incubación con 150 µl de MesoScale Discovery Blocking Solution-A durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de lavado con 150 µl de tampón de lavado Tris 1x por pocillo. Después de transferir el lisado de células a la placa MSD, la proteína pS6RP (o pAkt) se capturó sobre el anticuerpo recubierto mediante incubación a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. Después de la etapa de captura, la placa se lavó tres veces con 150 µl de tampón de lavado Tris 1x por pocillo. A continuación, se agregaron 25 µl de anticuerpo de detección conjugado con un Sulfo-Tag y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave. Posteriormente, la solución de anticuerpo se separó y la placa se lavó 3 veces con 150 µl de tampón de lavado Tris 1x por pocillo y se agregaron 150 µl de tampón Read. Las placas se analizaron sobre un lector de placas MSD 2400 (MesoScale Discovery). El análisis de los datos se realizó usando regresión no lineal para una dosis-respuesta sigmoidal con una pendiente variable.

Resultados del ensayo celular

Tabla 6: Valores de inhibición (IC₅₀ en µM) (nivel de actividad: A < 0,1 µM ≤ B < 1 µM ≤ C ≤ 10 µM < D)

Ejemplo	pS6	pAkt
1	A	A
2	A	
3	A	
4	A	A
5	A	A
6	B	A
7	A	A

Tabla 6 (Cont.)

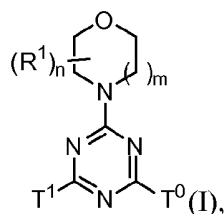
Ejemplo	pS6	pAkt
8	A	A
9	B	
10	A	A
11	A	
12	B	
13	A	
14	A	A
15	A	
16	A	
17	A	
18	A	
19	B	
20	A	
21	B	
22	A	
23		
24	A	A
25	A	
26	A	
27	A	
28		
29	A	
30		
31		
32	A	
33	B	
34	B	
35	A	
36	A	
37		
38		
39	B	
40	A	
41	A	

Tabla 6 (Cont.)

Ejemplo	pS6	pAkt
42	A	
43	A	
44	A	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que

5 m es 1; o 2;

n es 1; 2; 3; o 4;

10 cada R¹ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)OR²; OR^{2a}; oxo (=O); C(O)R²; C(O)N(R^{2a}R^{2a}); S(O)₂N(R^{2a}R^{2a}); S(O)N(R^{2a}R^{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(R^{2a}R^{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(R^{2a}R^{2a}); y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente substituido con uno o más R³, los cuales son el mismo o diferentes;

opcionalmente dos R¹ están unidos para formar conjuntamente con el anillo al cual están unidos un heterociclo de 8 a 11 miembros;

15 R², R^{2a}, R^{2b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

R³ es halógeno; CN; C(O)OR⁴; OR⁴; C(O)R⁴; C(O)N(R^{4a}R^{4a}); S(O)₂N(R^{4a}R^{4a}); S(O)N(R^{4a}R^{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(R^{4a}R^{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(R^{4a}R^{4a});

20 R⁴, R^{4a}, R^{4b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

25 T⁰ es fenilo; o heterociclo aromático de 5 a 6 miembros, en el que T⁰ está substituido con N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R⁵) o N(R^{5a})C(O)OR⁵ y opcionalmente substituido además con un o más R⁶, los cuales son el mismo o diferentes;

30 R⁶ es halógeno; CN; C(O)OR⁷; OR⁷; C(O)R⁷; C(O)N(R^{7a}R^{7a}); S(O)₂N(R^{7a}R^{7a}); S(O)N(R^{7a}R^{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(R^{7a}R^{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(R^{7a}R^{7a}); o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

R^{5a}, R^{5b}, R⁷, R^{7a}, R^{7b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

35 R⁵ es H; T²; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente substituido con uno o más R⁸, los cuales son el mismo o diferentes;

R⁸ es halógeno; CN; C(O)OR⁹; OR⁹; C(O)R⁹; C(O)N(R^{9a}R^{9a}); S(O)₂N(R^{9a}R^{9a}); S(O)N(R^{9a}R^{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(R^{9a}R^{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(R^{9a}R^{9a}); o T²;

40 R⁹, R^{9a}, R^{9b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

opcionalmente, R⁵, R^{5b} están unidos para formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un al menos el átomo de nitrógeno como heteroátomo de anillo que contiene anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros; o anillo heterobicyclico de 8 a 11 miembros, en el que el anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros;

bros; y el anillo heterobociclico de 8 a 11 miembros están opcionalmente substituidos con uno o más R^{10} , los cuales son el mismo o diferentes;

T^2 es cicloalquilo C_{3-7} ; heterociclico de 4 a 7 miembros; heterobociclico de 8 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo, en el que T^2 está opcionalmente substituido con uno o más R^{10} , los cuales son el mismo o diferentes,

R^{10} es halógeno; CN; $C(O)OR^{11}$; OR^{11} ; oxo (=O); en donde el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^{11}$; $C(O)N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)_2R^{11}$; $S(O)R^{11}$; $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})S(O)N(R^{11a}R^{11b})$; SR^{11} ; $N(R^{11}R^{11a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{11}$; $N(R^{11})C(O)R^{11a}$; $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$; $N(R^{11})S(O)R^{11a}$; $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$; $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$; o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente substituido con uno o más R^{12} , los cuales son el mismo o diferentes;

R^{11} , R^{11a} , R^{11b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

R^{12} es halógeno; CN; $C(O)OR^{13}$; OR^{13} ; $C(O)R^{13}$; $C(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2R^{13}$; $S(O)R^{13}$; $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$; SR^{13} ; $N(R^{13}R^{13a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{13}$; $N(R^{13})C(O)R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)R^{13a}$; $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$; o $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$;

R^{13} , R^{13a} , R^{13b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

T^1 es fenilo; o heterociclo aromático de 5 a 6 miembros, en el que T^1 está substituido con $S(O)N(R^{14a}R^{14})$; $S(O)_2N(R^{14a}R^{14})$; $S(O)R^{14}$; $S(O)_2R^{14}$ y opcionalmente substituido además con un o más R^{15} , los cuales son el mismo o diferentes;

R^{15} es halógeno; CN; $C(O)OR^{16}$; OR^{16} ; $C(O)R^{16}$; $C(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2R^{16}$; $S(O)R^{16}$; $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$;

SR^{16} ; $N(R^{16}R^{16a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{16}$; $N(R^{16})C(O)R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)R^{16a}$; $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$; o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

R^{14a} , R^{16} , R^{16a} , R^{16b} están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes;

R^{14} es alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, los cuales son el mismo o diferentes, o un anillo heterociclico de 4 a 7 miembros no substituido.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1 ó 2.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^1 es alquilo C_{1-6} no substituido, o alquilo C_{1-6} substituido con un R^3 .

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dos R^1 están unidos para formar conjuntamente con el anillo al cual están unidos un 8-oxa-3-azabociclo[3.2.1]octan-3-ilo o un anillo 3-oxa-8-azabociclo[3.2.1]octan-8-ilo.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que T^0 es fenilo, en el que T^0 está substituido con $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ o $N(R^{5a})C(O)OR^5$ y opcionalmente substituido además con un o más R^6 , los cuales son el mismo o diferentes.

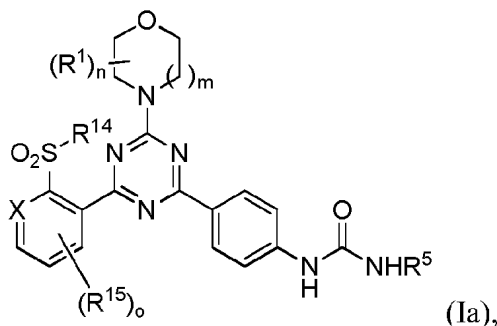
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^5 es T^2 , en el que T^2 está opcionalmente substituido con uno o más R^{10} , los cuales son el mismo o diferentes y en el que T^2 es fenilo; piridilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilo.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^5 es alquilo C_{1-6} no substituido o R^5 es alquilo C_{1-6} substituido con uno o más R^8 , los cuales son el mismo o diferentes y están seleccionados entre el grupo que consiste en F; OR^9 ; y $N(R^9R^{9a})$.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que T^1 es fenilo; o piridilo y en el que T^1 está substituido con $S(O)N(R^{14a}R^{14})$, $S(O)_2N(R^{14a}R^{14})$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$ y opcionalmente substituido además con uno o más R^{15} , los cuales son el mismo o diferentes.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R¹⁴ es metilo; o etilo.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en la fórmula (I) T⁰ y T¹ están seleccionados para dar la fórmula (Ia)



5 en la que X es CH o N, o es 0 ó 1 y n, m, R¹, R⁵, R¹⁴, R¹⁵ tienen los significados tal como se han indicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que el compuesto está seleccionado entre el grupo que consiste en

- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 10 (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
- (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 15 (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(oxoetan-3-il)urea;
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(2-(metilsulfonyl)fenil)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (R)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 20 (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(2-etilsulfonyl)fenil)-6-(3-(metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-propilurea;
- 25 (S)-1-isobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopentil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(2-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3,3-dimetilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-(hidroximetil)morfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 30 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;

- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclohexil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-(2,2-difluorociclopropil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-neopentilurea;
- 5 (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea;
- 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)urea;
- 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)urea;
- 10 (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea;
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-(3-amino-4,4,4-trifluorobutil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 15 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)urea;
- 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea;
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 20 (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- (S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea; y
- (S)-1-(4-(4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea,
- 25 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 conjuntamente con un vehículo aceptable farmacéuticamente, opcionalmente en combinación con una o más de otras composiciones farmacéuticas.
13. Un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso como un medicamento.
- 30 14. Un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado con mTOR.
15. Un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección vírica, una enfermedad asociada con autofagia, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad proliferativa, un trastorno o enfermedad inmunológica, inflamatoria, autoinmune, o alérgica o un rechazo al trasplante o una enfermedad del injerto contra el huésped.
- 35