

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 119**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2013 PCT/US2013/070261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO2014078637**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2013 E 13802772 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2920178**

54 Título: **Derivados heterocíclicos novedosos como moduladores de la actividad de quinasa**

30 Prioridad:

**16.11.2012 US 201261727298 P**

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

**27.06.2017**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**LAN, RUOXI;  
HUCK, BAYARD R.;  
CHEN, XIAOLING y  
XIAO, YUFANG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 620 119 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos novedosos como moduladores de la actividad de quinasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una serie de compuestos heterocíclicos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, en mamíferos. También está comprendido en la presente invención el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes

10 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. and II, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas pueden categorizarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos secuenciales que en general corresponden a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, SK, Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995); Knighton et al., *Science* 253:407 (1991); Hiles et al., *Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., *Cell* 73:585-596 (1993); García-Bustos et al., *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)).

Las proteínas quinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede ser regulada por más de un mecanismo.

20 Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferentes incluyendo, pero no limitándose a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, añadiendo grupos fosfato a proteínas diana. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores de encendido/apagado molecular que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estrés ambiental o nutricional, etc. La proteína quinasa apropiada funciona en rutas de señalización para activar o inactivar (directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, una proteína reguladora, un receptor, una proteína del citoesqueleto, un canal o una bomba iónica, o un factor de transcripción. La señalización no controlada debido al control defectuoso de la fosforilación de la proteína ha sido implicada en una serie de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, enfermedades y condiciones del sistema nervioso central y angiogénesis.

35 La proteína quinasa 70S6K, la proteína quinasa ribosómica p70S6K de 70 kDa (también conocida como quinasa SK6, p70/p85 S6, quinasa S6 p70/p85 ribosómica y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteínas quinasas. La P70S6K es una serina-treonina quinasa que es un componente de la ruta fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT. La p70S6K está corriente abajo de PI3K, y la activación se produce a través de la fosforilación en una serie de sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) ya que la rapamicina actúa para inhibir la actividad de p70S6K. La p70S6K está regulada por AKT y PKCζ dianas corriente abajo de PI3K. Akt fosforila e inactiva directamente a TSC2, activando de este modo mTOR. Además, los estudios con alelos mutantes de p70S6K que se inhibieron por Wortmannina pero no por rapamicina sugieren que la vía de PI3K puede exhibir efectos en p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.

45 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas por fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con una traducción aumentada de ARNm que codifica componentes del aparato de traducción, incluyendo proteínas ribosómicas y factores de elongación de traslación, cuyo aumento de expresión es esencial para el crecimiento y proliferación celular. Estos ARNm contienen un tracto de oligopirimidina en su inicio 5' transcripcional (denominado 5'TOP), del cual se ha demostrado que es esencial para su regulación en el nivel de traducción.

50 Además de su implicación en la traducción, la activación de p70S6K también ha estado implicada en el control del ciclo celular, la diferenciación celular neuronal, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en las metástasis tumorales, la respuesta inmune y la reparación tisular. Los anticuerpos a p70S6K abolen la entrada controlada por respuesta mitogénica de fibroblastos de rata en la fase S, indicación de que la función p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a S en el ciclo celular. Además, se ha identificado la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular mediante rapamicina como consecuencia de la inhibición de la producción de la forma hiperfosforilada activada de p70S6K.

55 Se soporta un papel para p70S6K en la proliferación de células tumorales y protección de células frente a la apoptosis basándose en su participación en la transducción, sobreexpresión y activación de señal del receptor de factor de crecimiento en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K estaba acompañada de aumentos correspondientes en ARNm y expresión de proteína, respectivamente

(Cancer Res. (1999) 59:1408-11 - Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

El cromosoma 17q23 se amplifica en hasta un 20% de tumores de mama primario, en 87% de tumores de mama que contienen mutaciones de BRCA2 y en 50% de tumores que contienen mutaciones de BRCA1, así como otros tipos de cáncer como el pancreático, de vejiga y neuroblastoma (véase M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). Se ha demostrado que las amplificaciones de 17q23 en cáncer de mama implican los genes PAT1, RAD51C, PS6K y SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, páginas. 5371-5375).

El gen p70S6K ha sido identificado como un objetivo de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado asociación estadísticamente significativa entre la amplificación y un mal pronóstico. Se observó inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la mTOR quinasa corriente arriba. Se informó de una asociación lineal significativa entre la progresión de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K. En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y le permite inactivar la vía mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 causan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidades de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas pulmonares albergan la inactivación de las mutaciones LKB1. El p70S6K ha sido implicado en enfermedades y trastornos metabólicos. Se informó de que la ausencia de p70S6K protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta, al tiempo que aumenta la sensibilidad a la insulina. Con base en los hallazgos se sustenta un papel para p70S6K en enfermedades metabólicas y trastornos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a insulina, hiperglicemia, hiperaminoacidez e hiperlipidemia.

En los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/056563, WO 10/093419, WO 12/013282, WO 12/016001 y WO 12/069146 se divulgan compuestos descritos como adecuados para la inhibición de p70S6K.

Resumen de la invención

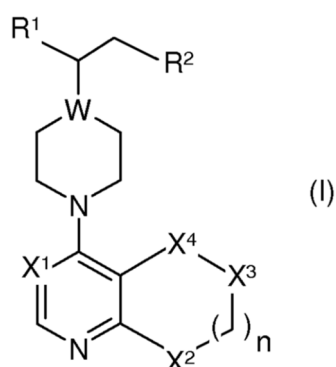
La invención proporciona compuestos de fórmula I que son útiles para tratar trastornos relacionados con p70S6K.

Descripción de la invención

Es el objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que modulen la actividad de quinasa. Esta modulación de proteína quinasa incluye, pero no se limita a, inhibición de p70S6K e inhibición de Akt útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente las relacionadas con la hiperactividad de las proteínas quinasas mencionadas anteriormente, tales como cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades, así como su a solubilidad, depuración metabólica y características de biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona nuevos derivados heterocíclicos y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones de los mismos, que son inhibidores de quinasa y útiles en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones de los mismos, en donde:

- X<sup>1</sup> es N o CH,  
 X<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> o NH,  
 X<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub> o CO,  
 X<sup>4</sup> es O, CH<sub>2</sub> o NH,
- 5 W es N o CH,  
 R<sup>1</sup> es Ar o Het,  
 R<sup>2</sup> es [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
 R<sup>3</sup> es H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido;
- 10 Ar es fenilo que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, fenilo, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>3</sup>, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>CN,  
 Het es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo o quinolilo, que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A y/o O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,
- 15 Het<sup>1</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo, piridilo o piperazinilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por A,
- 20 A es un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de carbono, en el que uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden estar remplazados por átomos de N-, O- y/o S- y en donde los átomos de H 1-7 pueden ser reemplazados por F o Cl,  
 Hal es F, Cl, Br o I,  
 cada m es independientemente 0, 1 o 2,  
 cada n es independientemente 0, 1 o 2,
- 25 cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4,  
 cada q es independientemente 2, 3 o 4.
- La invención se refiere también a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), a los enantiómeros, a los racematos, a los diastereómeros y a los hidratos y solvatos de estos compuestos.
- 30 La invención también se refiere a los solvatos de las sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo el mono- o dihidrato del clorhidrato.  
 Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.  
 El término solvatos de los compuestos se entiende como formación de aductos de moléculas de disolvente inertes sobre los compuestos, los cuales se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.
- 35 Por derivados farmacéuticamente aceptables se entiende, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los llamados compuestos profármacos.  
 Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como análogos amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfatos biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de las unidades estructurales de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar típicamente utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH).
- 40  
 45

La expresión "cantidad efectiva" denota la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por parte de un investigador o médico.

5 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" denota una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento, curación, prevención o eliminación mejorados de una enfermedad, síndrome, condición, afección, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, afección o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son en efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

10 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

15 Son preferiblemente en particular mezclas de compuestos estereoisoméricos. "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

Cuando se puede presentar tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o enol, se reivindican separadamente y juntas como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, por ejemplo enantiómeros, isómeros cis/trans, isómeros de conformación y similares.

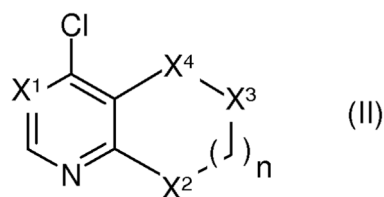
20 Si se desea, los isómeros se pueden separar por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para los enantiómeros, por ejemplo, usando fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereoisómeros, es decir, por acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación subsiguiente de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva utilizando materiales de partida ópticamente puros.

25 El término "sustituido" se refiere preferiblemente a la sustitución por los sustituyentes antes mencionados, en la que es posible una pluralidad de diferentes grados de sustitución, a menos que se indique lo contrario.

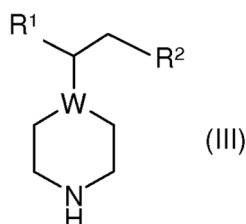
Todas las sales, derivados, solvatos, solvatos de sales y estereoisómeros de estos compuestos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.

30 La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I y a sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas sus proporciones, caracterizada porque

a) un compuesto de la fórmula (II)



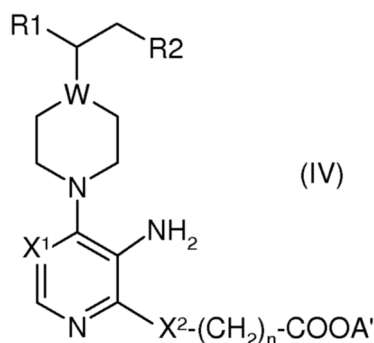
35 en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> y n tienen los significados indicados en la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



en la que W, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la fórmula I,

o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que X<sup>3</sup> es CO y X<sup>4</sup> es NH,  
un compuesto de la fórmula (IV)



5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y n tienen los significados indicados en la fórmula I y A' es alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, se cicliza,

y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

En lo anterior y en lo sucesivo, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> y n tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se establezca expresamente lo contrario.

10 "A" denota alquilo, éste es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. "A" denota preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, además, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

15 "A" denota muy particularmente alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, "A" denota por ejemplo CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> o NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Cyc denota preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R<sup>1</sup> denota preferiblemente Ar.

20 R<sup>3</sup> denota preferiblemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, de forma particularmente preferible H o metilo.

25 Ar denota, por ejemplo, o-, m- o p-toluilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro, 2-amino-4-cloro, 2-amino-5-cloro o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar denota además preferiblemente fenilo que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A.

Ar denota de manera particular preferiblemente fenilo que está monosustituido por CF<sub>3</sub>, F o Cl.

Het denota preferiblemente piridilo o pirimidilo, que está no sustituido o monosustituido por "A".

40 Het<sup>1</sup> denota preferiblemente pirrolidinilo, azetidínilo o piperidinilo.

Hal denota preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particular preferiblemente F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que se presentan más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

5 En consecuencia, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos antes indicados. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la a le, que se ajustan a la fórmula I y en las que los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en los que

en la R<sup>3</sup> es H o metilo;

10 en Ib Ar es fenilo que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A;

en Ic Het es piridilo o pirimidilo, que está no sustituido o monosustituido por A;

en Id Het<sup>1</sup> es pirrolidinilo, azetidínilo o piperidinilo;

en le X<sup>1</sup> es N o CH,

X<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> o NH,

15 X<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub> o CO,

X<sup>4</sup> es CH<sub>2</sub> o NH,

R<sup>1</sup> es Ar,

R<sup>2</sup> es [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> es H o metilo,

20 Ar es fenilo que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A,

Het<sup>1</sup> es pirrolidinilo, azetidínilo o piperidinilo,

A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de carbono, en el que uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de N- y/o O- y en donde los átomos de H 1-7 pueden ser reemplazados por

25 F o Cl,

o Cyc,

Cyc es alquilo cíclico con 3-7 átomos de carbono,

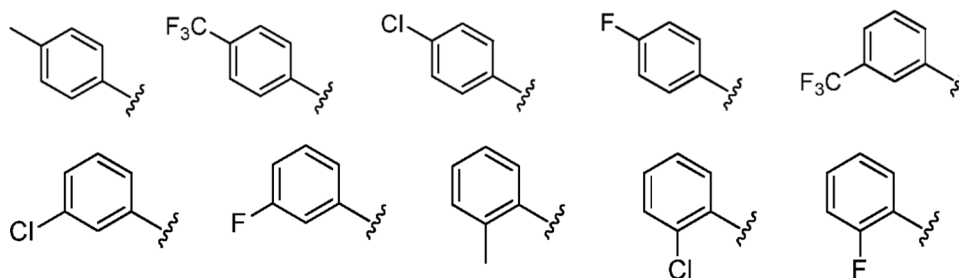
Hal es F, Cl, Br o I,

cada n es independientemente 0 o 1,

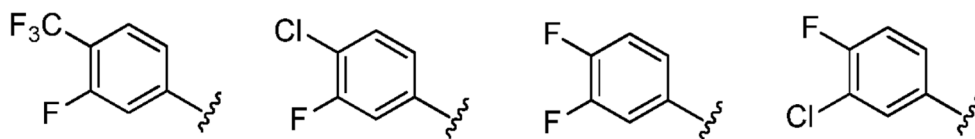
30 cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

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

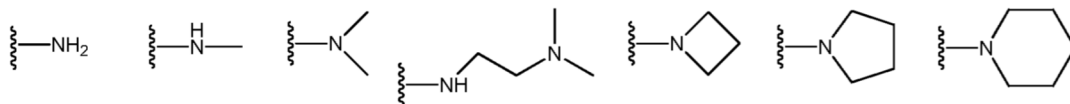
En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas presentadas aquí, R<sup>1</sup> es



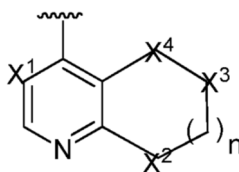
35



En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmula presentadas aquí, R<sup>2</sup> es

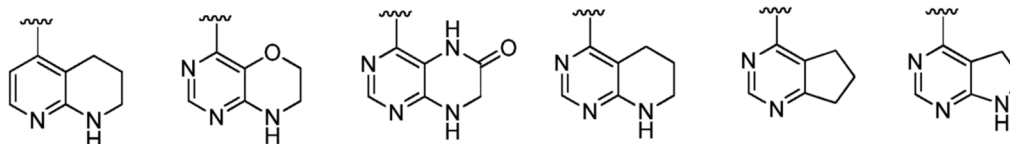


En ciertas realizaciones, de cualquiera de las fórmulas aquí presentadas, el anillo

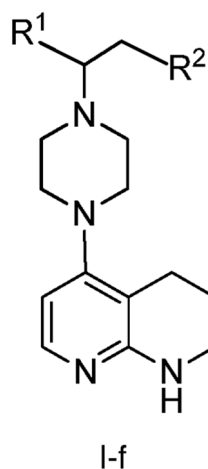


5

es



En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-f:

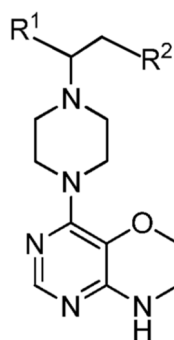


10 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones de los mismos;

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-g:



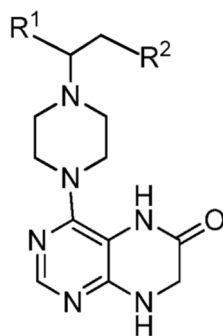


I-g

5 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones de los mismos;

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-h:

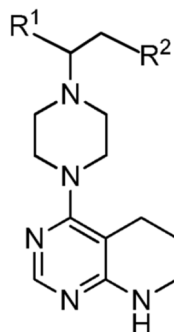


I-h

10 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones de los mismos;

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-i:

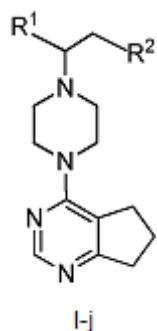


I-i

15 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones de los mismos;

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

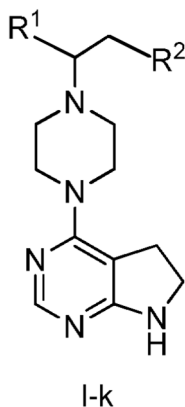
En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-j:



y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones de los mismos;

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

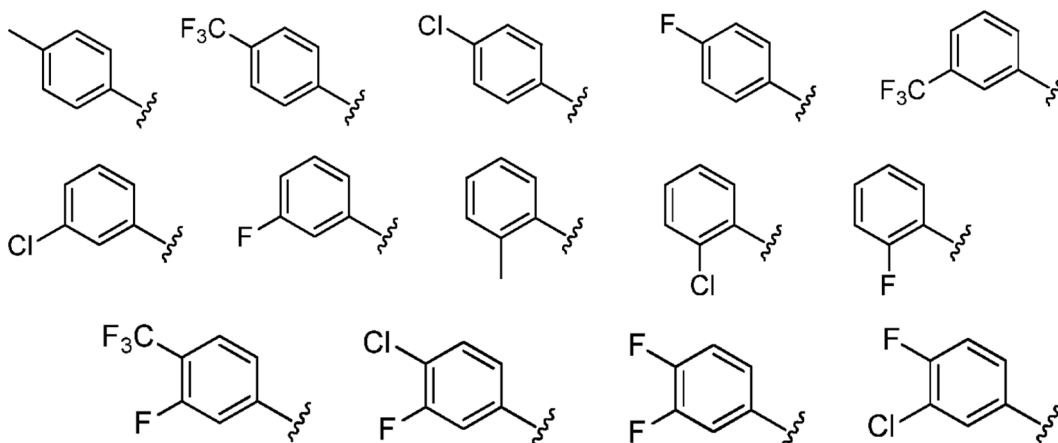
- 5 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-k:



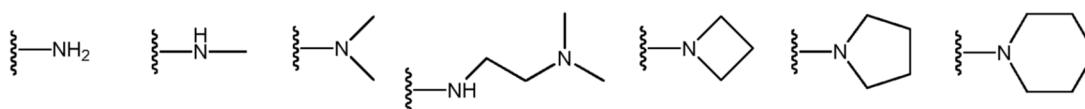
y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones de los mismos;

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

- 10 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I-f a I-k, R<sup>1</sup> es



En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I-f a I-k, R<sup>2</sup> es



- Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan además por métodos conocidos per se, como se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos. También se pueden hacer aquí las variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.
- Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos en general. Sin embargo, si son nuevos, pueden prepararse por métodos conocidos per se.
- Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.
- Además, los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente por ciclización de un compuesto de la fórmula IV.
- La reacción se lleva a cabo generalmente en condiciones conocidas por el experto en la técnica y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción.
- Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0° y 160°, normalmente entre 20° y 150°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 140°.
- La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente enlazante de ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina.
- También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.
- Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetiléter de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da una preferencia particular a DMF, DMSO o NMP.
- Salas farmacéuticas y otras formas**
- Dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básico. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de ciertos compuestos de fórmula I, pueden formarse sales de adición ácidas tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galactato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.
- Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende

representar una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia al amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo N-N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y la tris(hidroximetil) metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados usando agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; sulfatos de di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos tanto solubles en agua como en aceite según la invención usando tales sales.

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

Se da particular preferencia a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto aspecto de las correspondientes formas salinas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de base libre de las mismas.

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

Las sales de adición básica de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto aspecto de las correspondientes formas de sales de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disódico y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

Con respecto a lo expuesto anteriormente, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se entiende como un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, En particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo, en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

#### Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada isotópicamente de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o el número de masa del átomo que normalmente está presente naturalmente. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden ser incorporados en un compuesto de la fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. Se pretende

que un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los cuales contenga uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, sean parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I puede usarse en una serie de formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto isotópico marcado con la fórmula I en el que, por ejemplo, ha sido incorporado un radioisótopo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ), son particularmente preferidos debido a una preparación sencilla y una detectabilidad excelente. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio ( $^2\text{H}$ ), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una vida media in vivo aumentada o dosis menores, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I puede prepararse usualmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando a un reactivo marcado no isotópico por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio ( $^2\text{H}$ ) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación del enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente da lugar a una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y provoca así una reducción en la velocidad de ruptura del enlace que limita la velocidad. Si la ruptura del enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de valle a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$  son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede ser drásticamente modificado y resultar en propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos conservando al mismo tiempo las propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos defectivos son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos in vitro de microsomas hepáticos actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con una estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la vida media in vivo ( $t/2$ ), concentración en el efecto terapéutico máximo ( $C_{max}$ ), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en términos de costes reducidos de eliminación, dosis y materiales.

A continuación se pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara en forma una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o la totalidad de estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de vida media permiten una determinación favorable y exacta de la medida en que la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De este modo, se determina que la vida media del compuesto parental se puede extender hasta un 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también puede usarse para conseguir una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si se produce un metabolito tóxico a través de la división oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33 (10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. Carcinogenesis 16 (4), 683-688, 1993.

Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso empleadas como tales en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son los ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuadamente protegidos en N (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución de

- enantiómeros cromatográficos con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmemente inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este fin son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3. Un método para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.
- Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
- "Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más compuestos adicionales como ingredientes activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, o un compuesto profármaco u otros inhibidores de p70S6K.
- Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones tratadas y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.
- En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tales como de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, hígado, ovario, cáncer de tiroides, melanoma, neoplasias hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer por tratar se elige entre cáncer de mama, colorrectal, pulmón, cáncer de próstata o de páncreas o glioblastoma.
- Los trastornos de ejemplo tratados por los compuestos de la invención incluyen cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, tumores pituitarios, carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, estómago, cérvix, endometrio, tiroides, próstata o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células vellosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielode, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer tiroideo folicular; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosum; queratoacantoma; cáncer tiroideo folicular; o sarcoma de Kaposi.
- En ciertas realizaciones, el trastorno es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de epidermis, cáncer de vesícula biliar, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, tumores pituitarios, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, leucemia, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células vellosas, linfoma de Burkett, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica; mieloma múltiple, cáncer folicular de la tiroides; astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma, melanoma o sarcoma de Kaposi.
- En ciertas realizaciones, el trastorno es mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma de células orales escamosas. En ciertas realizaciones, el trastorno es mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer de próstata, carcinomas tiroideos, cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer de colon.
- La invención se refiere también al uso de compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K así como enfermedades moduladas por la cascada p70S6K en mamíferos, o trastornos mediados por proliferación aberrante, como el cáncer y la inflamación.

La invención se refiere también a un compuesto o composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y esclerodema, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez y degeneración macular relacionada con la edad.

10 Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticáncer, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, y del agente quimioterapéutico son conjuntamente efectivas para inhibir el crecimiento celular anormal. Actualmente se conocen en la técnica muchos productos terapéuticos contra el cáncer. En una realización, el fármaco anticancerígeno es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, hormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lantuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En aún otra realización, el terapéutico anticancerígeno es un inhibidor de otra proteína quinasa, como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocida como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Aik, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

15 Los compuestos descritos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerosos. Como se usa aquí, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

20 El tratamiento anticanceroso definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en la presente invención, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Dicha terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes: tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfan, tosilito, lomustina, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfan, mechloretramina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302<sup>4</sup>, VAL-083<sup>4</sup>;

35 Compuestos de platino: tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes alteradores del ADN: tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostallicina, pixantrona, laromustina<sup>1,3</sup>;

40 inhibidores de topoisomerasa: tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos: tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

45 antimetabolitos: tales como asparaginasa<sup>3</sup>, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur<sup>2,3</sup>, trimetrexato;

Antibióticos anticancerosos: tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarrubicina, peplomicina, pirarrubicina;

50 Hormonas/antagonistas: tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona fluoxesterona, flutamida, fulvestrante, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotide, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotrópina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orterona, enzalutamida<sup>1,3</sup>;

55 Inhibidores de la aromatasa: tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona;

formestano;

Inhibidores de quinasa de moléculas pequeñas: tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dorafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib<sup>4</sup>, S-malato<sup>1,3</sup> de cabozantinib, ibrutinib<sup>1,3</sup>, icotinib<sup>4</sup>, buparlisib<sup>2</sup>, ciplatinib<sup>4</sup>, cobimetinib<sup>1,3</sup>, idelalisib<sup>1,3</sup>, fedratinib<sup>1</sup>, XL-647<sup>4</sup>;

Fotosensibilizadores: tales como methoxsalen<sup>3</sup>; porfímero sódico, talaporfin, temoporfin;

Anticuerpos: tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab<sup>2,3</sup>; catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab<sup>1,2,3</sup>, onartuzumab<sup>1,3</sup>, racotumomab<sup>1</sup>, tabalumab<sup>1,3</sup>, EMD-525797<sup>4</sup>, nivolumab<sup>1,3</sup>;

Citoquinas: tales como aldesleuquina, interferón alfa<sup>2</sup>, interferón alfa2a<sup>3</sup>, interferón alfa2b<sup>2,3</sup>; celmoleuquina, tasonermina, teceleuquina, oprelvekin<sup>1,3</sup>, interferón beta-1a<sup>4</sup> recombinante;

Conjugados de fármacos: tales como denileukin diftitox, ibritumomab tiuxetan, iobenguane 1123, prednimustina, emtansina trastuzumab, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;

besudotox cintredequina, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, estafenatox naptumomab, monatox oportuzumab, tecnecio (99mTc) arcitumomab<sup>1,3</sup>, vintafolide<sup>1,3</sup>;

Vacunas: tales como sipuleucel<sup>3</sup>; vitespen<sup>3</sup>, emepepimut-S<sup>3</sup>, oncoVAX<sup>4</sup>, rindopepimut<sup>3</sup>, troVax<sup>4</sup>, MGN-1601<sup>4</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>; y

Varios: alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel<sup>3</sup>, sizofiran, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazol, ganetespi, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoina, plitidepsin, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersén, ubenimex, valsopodar, gendicina<sup>4</sup>, picibanil<sup>4</sup>, reolisina<sup>4</sup>, clorhidrato de retaspimicina<sup>1,3</sup>, trebananib<sup>2,3</sup>, virulizina<sup>4</sup>, carfilzomib<sup>1,3</sup>, endostatina<sup>4</sup>, inmucothel<sup>4</sup>, belinostat<sup>3</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>. (1) Prop. INN (Propuesta de Denominación Común Internacional), (2) Rec. DCI (Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas), (3) USAN (nombre adoptado por los Estados Unidos), (4) no INN).

Esta invención se refiere además a un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en combinación con radioterapia, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, están en combinación con terapia de radiación efectiva para inhibir el crecimiento anormal de células o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse como se describe en el presente documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con fines de eliminación y/o inhibición del crecimiento de tales células.

Por consiguiente, esta invención se refiere además a un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para tratar con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, cantidad que es efectiva para sensibilizar las células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método se puede determinar según los medios para determinar cantidades efectivas de tales compuestos descritos en el presente documento. La invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales



como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas duras y blandas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

5 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos 0.1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también pueden administrarse intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o por pulverización.

10 Las tabletas, pastillas, cápsulas y similares pueden contener también un aglutinante 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 de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

15 Otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como sabor a cereza o naranja.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también parenteralmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

25 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una facilidad de inyección. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

30 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear medios orales, rectales, tópicos, parenterales, oculares, pulmonares, nasales y similares. Las formas de dosificación incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran oralmente.

35 La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, de la afección que se está tratando y de la gravedad de la afección que se está tratando. Dicha dosificación puede ser determinada fácilmente por una persona experta en la técnica.

40 Cuando se trata o previene el cáncer, la inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que se indican compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosis diaria de aproximadamente 0.01 miligramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente dado como una dosis diaria única. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

45 La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

50 a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones, y

55 b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas, bolsas o ampollas individuales. El conjunto

puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro medicamento ingrediente activo en forma disuelta o liofilizada.

## 5 Sección experimental

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

### Abreviaturas

| Designación |  |
|-------------|--|
| ACN         | acetonitrilo   |
| AcOH        | Ácido acético  |
| AIBN        | Azobisisobutonitrilo                                     |
| ATP         | Trifosfato de adenosina                                  |
| b           | Pico ancho   |
| Bop-Cl      | Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico               |
| Conc.       | concentrado  |
| d           | Doblete  |
| DCM         | diclorometano  |
| DCE         | dicloroetano   |
| DMAP        | dimetilaminopiridina                                     |
| DMF         | dimetilformamida   |
| DMSO        | dimetilsulfóxido   |
| DIEA/DIPEA  | N,N-Diisopropiletilamina                                 |
| DTT         | ditiotreitol   |
| EDTA        | Ácido etilendiaminotetraacético                          |
| equiv./eq.  | equivalentes   |
| Et          | etilo  |
| h           | hora   |
| HEPES       | Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico       |
| HPLC        | Cromatografía líquida de alta presión                    |
| LC/MS       | Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas |
| LiOH        | Hidróxido de litio                                       |
| m           | multiplete   |
| M           | ión molecular  |
| m/z         | Relación masa/carga                                      |
| Me          | metilo   |
| MeOH        | metanol  |
| min         | minuto   |

|       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| MS    | Espectrometría de masas          |
| N     | Normal (unidad de concentración) |
| NaOH  | Hidróxido de sodio               |
| NBS   | N-bromosuccinimida               |
| NMO   | 4-metilmorfolina N-óxido         |
| NMP   | N-Metil-2-pirrolidona            |
| RMN   | Resonancia Magnética Nuclear     |
| PG    | Grupo protector                  |
| psi   | Libras por pulgada cuadrada      |
| q     | Cuarteto (o cuarteto)            |
| Rf    | Factor de retención              |
| RT/rt | Temperatura ambiente             |
| Rt.   | Tiempo de retención              |
| S     | Singlete                         |
| T3P   | Anhídrido propilfosfónico        |
| TBAF  | Fluoruro de tetrabutilamonio     |
| Tert  | Terciario                        |
| TEA   | Trietilamina                     |
| TFA   | Ácido trifluoroacético           |
| THAB  | Bromuro de tetrahexilamonio      |
| THF   | Tetrahidrofurano                 |
| UV    | ultravioleta                     |
| VIS   | visible                          |

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas y Ejemplos siguientes, utilizando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

5 Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, junto con los conocimientos ordinarios en la técnica, se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como constituyentes del único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la  
 10 preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

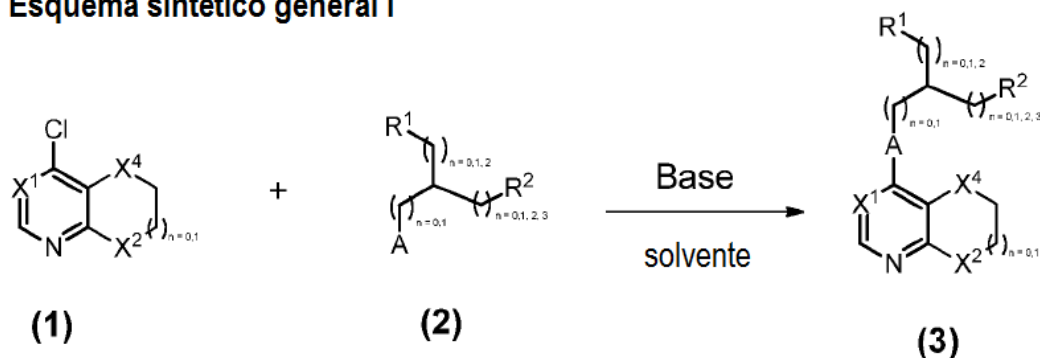
Los presentes compuestos se aíslan generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las bases libres de aminas correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por  
 15 neutralización con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio acuosos, y extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico, seguido por evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición del ácido apropiado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

20 La invención será ilustrada, pero no limitada, haciendo referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo

significado que se ha descrito anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía sobre sílica o HPLC preparativa.

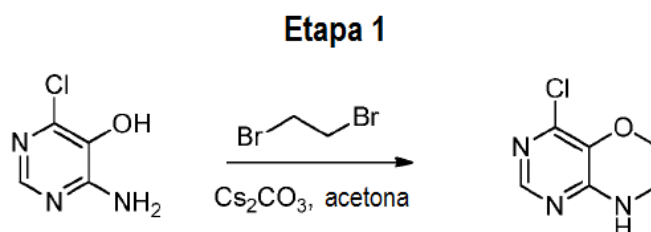
- 5 La presente invención también se refiere a procedimientos para fabricar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación.

### Esquema sintético general I

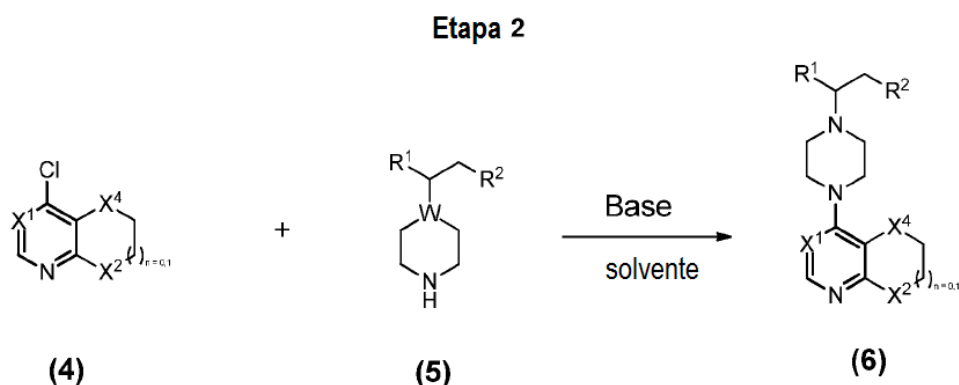


- 10 Los esqueletos bicíclicos (1) se hacen reaccionar con aminas (2) en condiciones básicas para producir los compuestos de fórmula I (3). A menos que se designe de otro modo, los sustituyentes en el esquema de síntesis general I corresponden a los definidos en la fórmula I.

### Esquema sintético general II

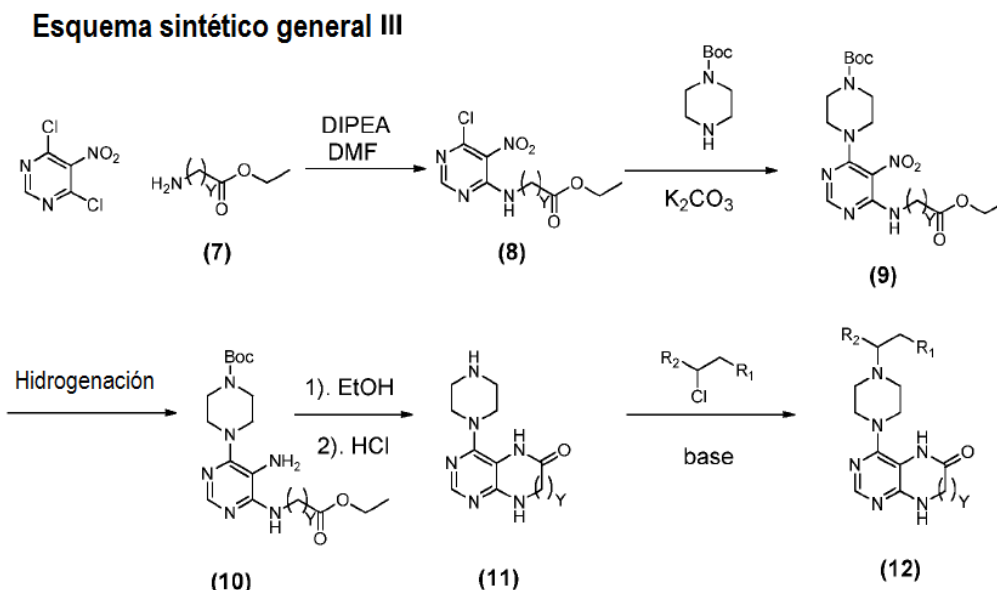


En algunas realizaciones, el esqueleto bicíclico se preparó a partir de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-ol que reacciona con 1,2-dibromoetano en condiciones básicas.



- 15 En una realización preferida, se hace reaccionar un esqueleto bicíclico (4) con amina (5) (WO13/40044) en condiciones básicas para producir el compuesto (6) también descrito por la fórmula I. A menos que se designe de otro modo los

sustituyentes en el esquema sintético general II corresponden a los definidos en la fórmula I



- 5 La 4,6-dicloro-5-nitro-pirimidina reaccionó con los reactivos (7) en condiciones básicas para proporcionar intermedios de cloruro (8). Los cloruros (8) reaccionaron con aminas sustituidas para generar compuestos (9). Los compuestos bicíclicos (11) se obtuvieron después de eliminar el BOC del producto de cierre del anillo de los compuestos (10), que se obtuvieron a partir de la hidrogenación de los compuestos (9). La alquilación de los compuestos (11) en presencia de una base generó los compuestos deseados (12).

#### Metodología Analítica

La LC/MS analítica se ejecutó utilizando los tres métodos siguientes:

- 10 Método A: Se utilizó una columna Discovery C<sup>18</sup>, 5 μm, 3 x 30 mm a una rata de flujo de 400 μL/min, bucle de muestra 5 μL, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0.1%, fase móvil, (B) metanol con ácido fórmico al 0.1%; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles del método: (I) se ejecuta con una bomba cuaternaria G1311A (Agilent) con detector de arreglo diodos G1315B (Agilent) y un detector Finnigan LCQ Duo MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 15-95% (B) en un gradiente lineal (II) por 3.2 min mantenido durante 1.4 min a 95% (B) (III) descenso de 95-15% (B) en un gradiente lineal (IV) de 0.1 min mantenido durante 2.3 min al 15% (B).

- 15 Método B: Una columna de Waters Symmetry C<sup>18</sup>, 3.5 μm, 4.6 x 75 mm una rata de flujo de 1 mL/min, bucle de muestra 10 μL, fase móvil (A) es agua con 0.05% de TFA, fase móvil (B) ACN con TFA al 0.05%; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles de los métodos: (I) se ejecuta en una bomba binaria G1312A (Agilent) con detector de arreglo de diodos UV/Vis G1315B (Agilent) y detector MS Agilent G1956B (SL) en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 20-85% (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantenido durante 1 min a 85% (B) (III) disminución del 20-85% (B) en un gradiente lineal (IV) de 0.2 min, mantenido durante 3.8 min a 20% (B).

Método C: Gradiente: 4.2 min/Flujo: 2 ml/min 99:01 - 0:100 Agua + 0.1% (Vol.) TFA; Acetonitrilo + 0.1% (Vol.) TFA; 0.0 a 0.2 min: 99:01; 0.2 a 3.8 min: 99:01 → 0:100; 3.8 a 4.2 min: 0:100; Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; longitud de onda: 220 nm.

- 25 HPLC analítica quiral

La HPLC analítica quiral se ejecutó usando una columna ChiralPak AD-H (250 x 4.6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema Agilent Serie 1100. El método utilizó un volumen de inyección de 5.0 μL, con una rata de flujo de 1 mL/min de metanol al 100% durante 15 min a 25°C y detección UV a 254 y 280 nm.

#### HPLC preparativa

- 30 La HPLC preparativa se realizó utilizando una columna Waters Atlantis dC<sub>18</sub> OBD™ 10 μm (30 x 250 mm) o una columna Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 μm (30 x 250 mm). Las columnas se usaron a un caudal de 60 mL/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de muestra (10 mL) y un detector ISCO UA-6 UV/Vis. La fase móvil se extrajo de dos depósitos de disolvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de grado HPLC. Una ejecución preparativa típica usó un gradiente lineal (por ejemplo, 0-60% de disolvente B durante 60 min).

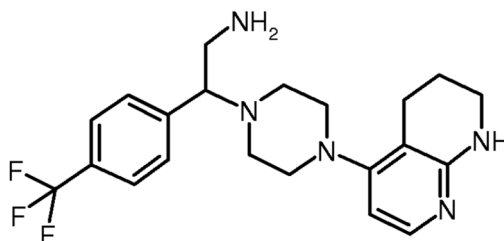
## Ejemplos

Los ejemplos de trabajo que se presentan a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la especificación o de las reivindicaciones de manera alguna.

Ejemplo 1.

## 5 Compuestos de fórmula (I) según el Esquema sintético general II

2-(1-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina ("A1")



Etapa 1: 4-(2-(4-nitrofenilsulfonamido)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-etil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

10 A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-[2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-carboxílico (1000.00 mg, 2.68 mmoles, 1.00 eq.) y diisopropiletilamina (0.58 ml, 3.21 mmoles, 1.2 eq.) en 30 ml de DCM a 0°C, se añadió cloruro de 4-nitro-bencenosulfonilo (593.50 mg; 2.68 mmoles; 1.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se sometió a una columna de presión (eluida con acetato de etilo al 0-50% en hexano) para proporcionar 4-(2-(4-nitrofenilsulfonamido)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-carboxilato de metilo (1050 mg, 70% de rendimiento).

15 Etapa 2: 4-nitro-N-(2-(piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-bencenosulfonamida

Una mezcla de reacción de 4-(2-(4-nitrofenilsulfonamido)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1050.0 mg; 1.88 mmoles; 1.0 eq.) y 5 ml de HCl 4M en dioxano en 5 ml de metanol se agitó durante 2 h. Después de la eliminación de los disolventes, el residuo se trató con éter, se recogió la sal de HCl sólida blanca del compuesto del título (814 mg, 81.5% de rendimiento).

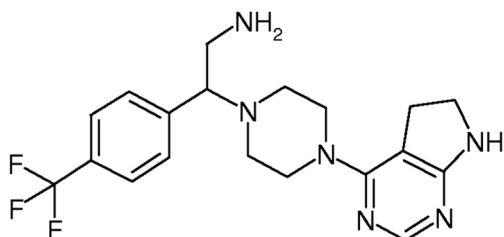
20 Etapa 3: 4-nitro-N-(2-(1-(5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)bencenosulfonamida

25 Una mezcla de reacción de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina (50.0 mg; 0.3 mmoles; 1.0 eq.), 4-nitro-N-(2-(piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-bencenosulfonamida (157.56 mg; 0.30 mmoles; 1.0 eq.) y diisopropiletilamina (0.27 ml; 1.5 mmoles; 5.0 eq.) en 1 ml de NMP se agitó a 140°C durante 36 h. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (100 mg); LC-MS (M+H = 590, obs. = 591).

Etapa 4: 2-(1-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina

30 Una mezcla de reacción de 4-nitro-N-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-bencenosulfonamida (100.0 mg; 0.17 mmoles; 1.0 eq.), bencenotiol (93.2 mg; 0.85 mmoles; 5.0 eq.) y carbonato de cesio (551.6 mg; 1.69 mmoles; 10.0 eq.) en 5 ml de acetonitrilo se agitó a 40°C durante 3 h. Se encontró poco producto por LC-MS, se añadieron otros 0.1 ml de bencenotiol y se agitó durante la noche. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9.7 mg); LC-MS (M+H = 405, obs. = 406).

2-(1-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina ("A2")



35 Etapa 1: 2-(1-(7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina

La mezcla de reacción de 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (60.0 mg; 0.22 mmoles;

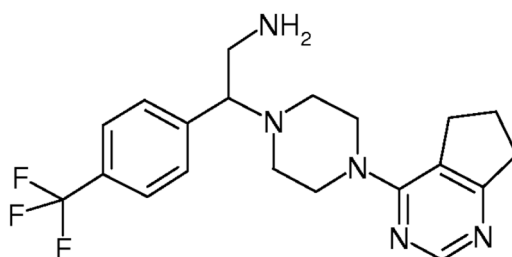
1,0 eq.), 2-(piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina (83.27 mg; 0.22 mmoles; 1,0 eq.) y carbonato de potasio (0.42 ml; 2.18 mmoles; 10.0 eq.) en 1.5 ml de DMF se agitó a 120°C durante 60 horas. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 31% de rendimiento); LC-MS (M+H = 511, obs. = 512).

5 Etapa 2: 2-(1-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina

A 2-(1-(7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina bis(2,2,2-trifluoroacetato) (50.00 mg; 0.07 mmoles; 1.00 eq.) en un tubo sellado se añadió ácido trifluoroacético (1.00 ml; 8.77 mmoles; 129.91 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche. El crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título (5 mg, 11.9% de rendimiento); LC-MS (M+H = 391, obs. = 392);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 7.19 (s, 1H), 6.82-6.84 (d, 2H), 6.57 – 6.59 (d, 2H), 3.09-3.29 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 4H), 2.93-2.97 (m, 3H), 2.93-2.99 (m, 3H), 1.87-1.91 (m, 2H), 1.24-1.59 (m, 2H).

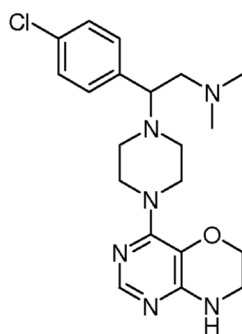
2-(1-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina ("A3")



15 La mezcla de reacción de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina (50.0 mg; 0.32 mmoles; 1,0 eq.), 2-(piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina (148.52 mg; 0.39 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de potasio (268.19 mg; 1.94 mmoles; 6.0 eq.) en 1.5 ml de DMF se agitó a 120°C durante una noche. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título (50 mg, 21% de rendimiento); LC-MS (M+H = 390, obs. = 391);

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 8.63 (s, 1H), 7.94-8.01 (d, 3H), 7.75-7.77 (d, 2H), 7.50-7.52 (d, 2H), 4.04-4.08 (m, 4H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 3H), 2.90-2.91 (m, 2H), 2.63-2.64 (m, 2H), 2.31-2.33 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 2H).

{2-(4-clorofenil)-2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]etil}-dimetilamina ("A4")



Etapa 1: 4-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina

25 Una mezcla de reacción de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-ol (500.0 mg; 3.44 mmoles; 1.0 eq.), carbonato de cesio (2238 mg; 6.87 mmoles; 2,0 eq.) y 1,2-dibromo-etano (645.3 mg; 3.44 mmoles; 1.0 eq.) en 10 ml de acetona se agitó a 65°C durante 14 horas. A la solución de reacción se añadieron 50 mL de acetato de etilo, se lavó con agua, después con salmuera y se secó. Los disolventes se eliminaron para dar el residuo, que se trató con éter, se agitó durante 30 min, se filtró, para dar 4-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina en forma de un sólido amarillo (227 mg, 38.5% de rendimiento). LC-MS (M+H = 172, obs. = 172/174).

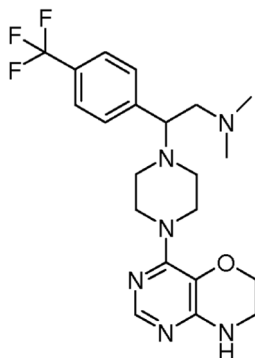
Etapa 2: {2-(4-clorofenil)-2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-dimetilamina

35 Una mezcla de [2-(4-cloro-fenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetil-amina (300.0 mg; 1.03 mmoles; 1,00 eq.), 4-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (196.49 mg; 1,13 mmoles; 1,10 eq.) y carbonato de potasio (363.37 mg; 2,58 mmoles; 2,50 eq.) en DMSO (3.00 ml) se irradió bajo microondas a 190°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (20 mL), y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo espeso marrón resultante se purificó mediante

Biotage usando DCM/MeOH como eluyente para producir una goma marrón. El sólido gomoso se trituró con éter dietílico (3 mL), se filtró y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (36.00 mg, rendimiento 8.2%). LC-MS (M+H = 403, obs. = 403);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.63 (s, 1 H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.98 (bs, 1 H), 3.99 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.67 (bs, 1 H), 3.44 (bs, 4H), 3.33 (bs, 2H), 2.75 (bs, 1 H), 2.37 (bs, 4H), 2.10 (bs, 6H).

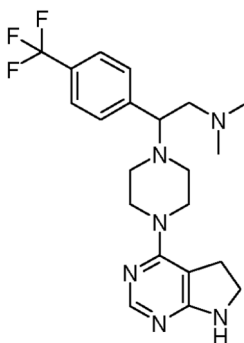
[2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)etil]-dimetilamina ("A5")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A4, usando [2-(4-trifluorometilfenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetilamina como material de partida. LC-MS (M+H = 437, obs. = 437);

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (bs, 1 H), 3.99 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.76 (bs, 1 H), 3.43-3.42 (m, 4H), 3.32 (bs, 2H), 2.81 (bs, 1H), 2.59 (bs, 1H), 2.39 (bs, 4H), 2.10 (bs, 6H).

[2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-dimetilamina ("A6")



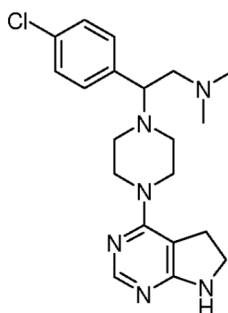
15 Una mezcla de dimetil- [2-piperazin-1-il-2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-amina (300.00 mg; 0.96 mmoles; 1.00 eq.), 4-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (156.52 mg; 0.96 mmoles; 1.00 eq.) y carbonato de potasio (336.95 mg; 2.39 mmoles; 2.50 eq.) en DMSO seco (3.00 ml) se irradió a 190°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. El residuo grueso marrón resultante se purificó mediante Biotage

20 usando DCM/MeOH como eluyente para producir una goma marrón. Esta goma se sometió a destilación azeotrópica con éter dietílico (2 x 10 ml) para obtener un sólido espumoso. A continuación, este sólido se trató adicionalmente con una mezcla de éter dietílico/hexano (1:1.5 ml). La porción de disolvente se retiró con jeringa y el sólido restante se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (34.00 mg, rendimiento 8.2%). LC-MS (M+H = 421, obs. = 421);

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.80 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (bs, 1 H), 3.76 (s, 1 H), 3.50-3.48 (m, 4H), 3.37 (bs, 2H), 3.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.79 (bs, 2H), 2.50-2.49 (m, 1 H), 2.39 (bs, 4H), 2.10 (bs, 6H).

[2-(4-clorofenil)-2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-dimetilamina ("A7")

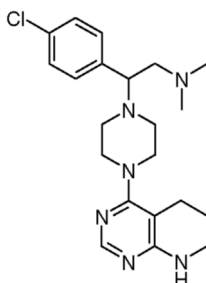




El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A6, usando [2-(4-clorofenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetil-amina como material de partida. LC-MS (M+H = 387, obs. = 387);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.80 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.56 (bs, 1 H), 3.66-3.63 (m, 1 H), 3.51-3.43 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 2H), 3.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.73-2.66 (m, 1 H), 2.60-2.57 (m, 1 H), 2.40-2.32 (m, 4H), 2.09 (s, 6H).

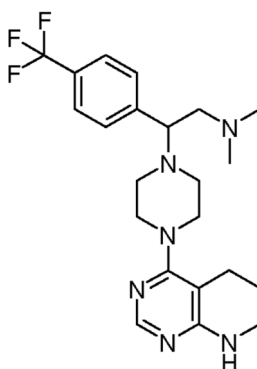
[2-(4-clorofenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]dimetilamina ("A8")



10 Una mezcla de [2-(4-cloro-fenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetil-amina (300.00 mg; 1.03 mmoles; 1.00 eq.), 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina (184.01 mg; 1.03 mmoles; 1.00 eq.) y carbonato de potasio (363.37 mg; 2.58 mmoles; 2:50 eq.) en DMSO seco (3.00 ml; 10.00 V) se irradió a 190°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante Biotage usando DCM/MeOH como eluyente para producir una goma marrón. Esta goma se sometió posteriormente a destilación azeotrópica con éter dietílico/hexano (1:1.5 ml), se filtró y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido color marrón claro (66.00 mg, 15.6% de rendimiento). LC-MS (M+H = 401, obs. = 401);

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.87 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (bs, 1 H), 3.68 (bs, 1 H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.10 (bs, 4H), 2.76 (bs, 1 H), 2.37 (bs, 4H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.11 (bs, 6H), 1.62-1.59 (m, 2H).

20 Dimetil-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-amina ("A9")

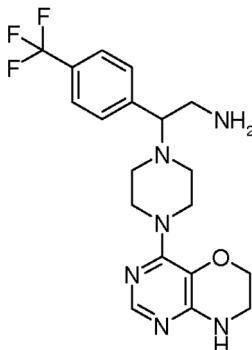


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A8, utilizando como material de partida [2-(4-trifluorometilfenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetilamina. LC-MS (M+H = 435, obs. = 435);

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.87 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1 H), 3.79-3.75 (m, 1 H), 3.16-3.15 (m, 2H), 3.10 (bs, 4H), 2.84-2.78 (m, 1 H), 2.50-2.49 (m, 1 H), 2.37-2.34 (m, 6H), 2.11

(s, 6H), 1.60 (bs, 2H).

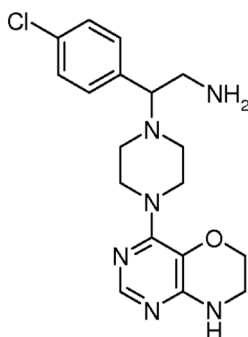
2- [4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)-etilamina ("A10")



- 5 Una mezcla de diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-2-(4-trifluorometilfenil)-etilamina (500 mg; 1.1 mmoles; 1.0 eq.), 4-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (200 mg, 1.1 mmoles, 1.0 eq.) y carbonato de potasio (804 mg; 5.7 mmol; 5,0 eq.) en DMSO seco (5.0 ml) se calentó a 100°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó adicionalmente con agua (50 mL), solución salina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante Biotage eluyendo con DCM en MeOH; el producto resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (14.0 mg, rendimiento 2.9%). LC-MS (M+H = 409, obs. = 409);

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1 H), 3.99 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.98-3.43 (m, 7H), 3.07-3.02 (m, 1 H), 2.84-2.79 (m, 1 H), 2.37-2.32 (m, 4H), 1.55 (br s, 1 H).

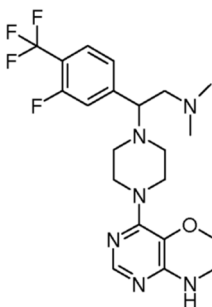
- 15 2- (4-clorofenil)-2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A11")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A10, usando diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-2-piperazin-1-il-etilamina como material de partida. LC-MS (M+H = 375, obs. = 375);

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 7.63 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (br s, 1 H), 3.99 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.49-3.48 (m, 1 H), 3.47-3.45 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1 H), 2.77-2.72 (m, 1 H), 2.39-2.30 (m, 5H).

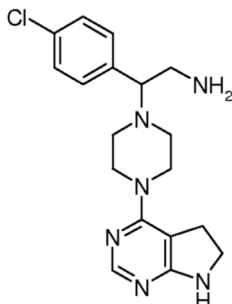
2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-etil]-dimetilamina ("A12")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A4, utilizando como material de partida [2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetilamina. LC-MS (M+H = 455, obs. = 455);

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.77 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 3.99 (t, J = 4.2 Hz, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.00 (br s, 2H), 2.45-2.44 (m, 4H), 2.37 (br s, 6H).

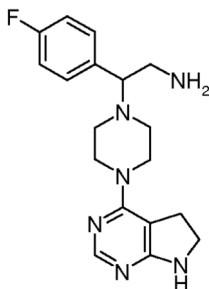
2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A13")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A10, usando diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-2-piperazin-1-il-etilamina y 4-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como los materiales de partida. LC-MS (M+H = 359, obs. = 359);

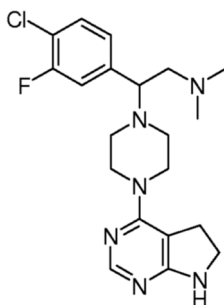
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.80 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (br s, 1 H), 3.51-3.49 (m, 5H), 3.49-3.48 (m, 1 H), 3.04-2.99 (m, 3H), 2.78-2.73 (m, 1 H), 2.37-2.32 (m, 5H), 1.69 (br s, 2H).

2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-etilamina ("A14")



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A13, usando diclorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-2-piperazin-1-il-etilamina como material de partida. LC-MS (M+H = 343, obs. = 343);

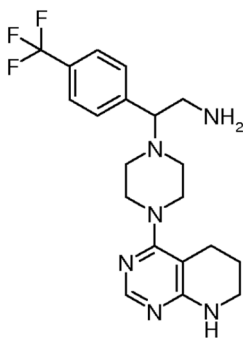
{2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-etil]-dimetilamina ("A15")



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A13, usando [2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetil-amina como material de partida. LC-MS (M+H = 405, obs. = 405);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.80 (s, 1 H), 7.51 (t, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 1.72, 10.68 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 1.68, 8.26 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.73 (s, 1 H), 3.48 (dd, J = 4.16, Hz, 4H), 3.39-3.40 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.88 Hz, 2H), 2.74-2.78 (m, 1 H), 2.50-2.55 (m, 1 H), 2.37 (s, 4H), 2.11 (s, 6H).

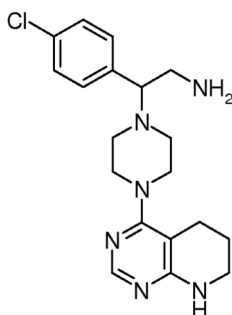
2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina ("A16")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A10, utilizando 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina como material de partida. LC-MS (M+H = 407, obs. = 407);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.88 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.88 (s, 1 H), 3.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.17-3.13 (m, 6H), 3.13-3.03 (m, 1 H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 5H), 1.62-1.61 (m, 3H).

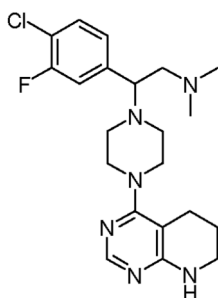
2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A17")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A16, usando diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-2-piperazin-1-il-etilamina como material de partida. LC-MS (M+H = 373, obs. = 373);

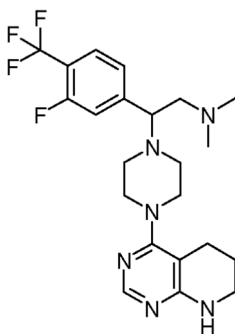
10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.87 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1 H), 3.40-3.37 (m, 1 H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 4H), 3.05-3.00 (m, 1 H), 2.41-2.35 (m, 6H), 1.62-1.59 (m, 4H).

{2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-il]-etil}-dimetilamina ("A18")



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A16, utilizando como material de partida [2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetilamina. LC-MS (M+H = 419, obs. = 419);

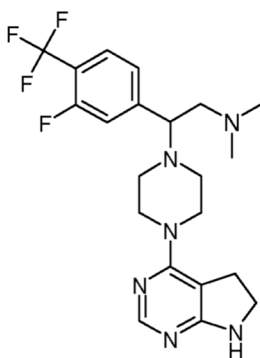
{2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-dimetilamina ("A19")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A16, usando [2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetilamina como el producto de partida material. LC-MS (M+H = 453, obs. = 453);

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.87 (s, 1 H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 3.82 (s, 1 H), 3.17-3.11 (m, 6H), 2.86 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 2.38-2.35 (m, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.61 (t, J = 4.68 Hz, 2H).

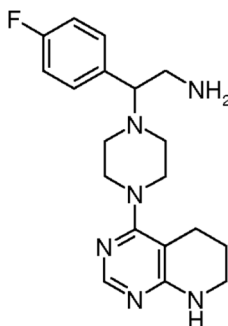
[2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-etil]-dimetilamina ("A20")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A6, usando [2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-piperazin-1-il-etil]-dimetil-amina como material de partida. LC-MS (M+H = 439, obs. = 439);

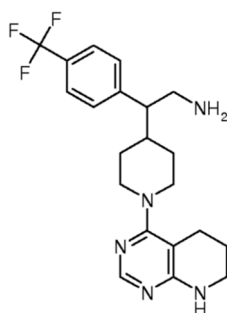
- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.80 (s, 1 H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 3.82-3.79 (m, 1 H), 3.49 (t, J = 3.8 Hz, 4H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1 H), 2.50-2.48 (m, 1 H), 2.40-2.38 (m, 4H), 2.10 (s, 6H).

2-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A21")



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A16, usando diclorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-2-piperazin-1-il-etilamina como material de partida. LC-MS (M+H = 357, obs. = 357);

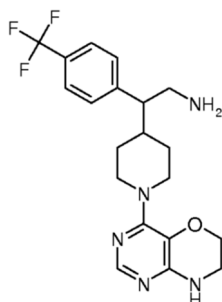
2-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina ("A22")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A16, usando triclorhidrato de 2-piperidin-4-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina como material de partida. LC-MS (M+H = 406, obs. = 406);

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.99 (s, 1 H), 7.66 (s, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1 H), 3.65-3.61 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.51-3.33 (m, 1 H), 3.18 (s, 2H), 2.99-2.84 (m, 1 H), 2.82-2.50 (m, 1 H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.89-1.86 (d, J = 12.28 Hz, 2H), 1.79-1.77 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 1.63-1.61 (d, J = 10.48 Hz, 2H), 1.33-1.22 (m, 3H), 1.05-1.02 (m, 1 H).

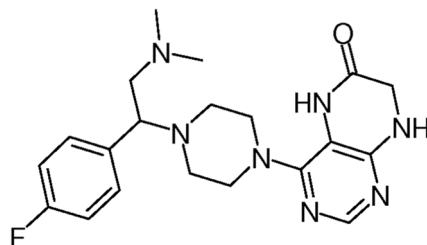
2-[1-(7,8-dihidro-6H-pirido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)]piperidin-4-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina ("A23")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A10, usando triclorhidrato de 2-piperidin-4-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina como material de partida. LC-MS (M+H = 408, obs. = 408);
- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.66-7.63 (m, 1 H), 7.41-7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.9 (s, 1 H), 4.29-4.27 (d, 1 H), 4.17-4.14 (d, 1 H), 4.00-3.98 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1 H), 2.85-2.82 (m, 1 H), 2.71-2.66 (m, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.23-1.23 (m, 3H), 1.01-0.93 (m, 1 H), 0.87-0.85 (m, 1 H).

Ejemplo Compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema Sintético General III

4-{4-[2-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A24")



- 20 Etapa 1: Éster etílico del ácido (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-acético

A clorhidrato del éster etílico del ácido aminoacético (1439.15 mg; 10.31 mmoles; 1.00 eq.) y 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (2000.00 mg; 10.31 mmoles; 1.00 eq.) En DMF seco (26 mL) Se añadió etil-diisopropil-amina (3997.72 mg; 30.93 mmoles; 3.00 eq.) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La LC-MS mostró que la reacción estaba completa. Se retiró la DMF y se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílica (EtOAc en hexano de 0% a 30%) para proporcionar el éster etílico del ácido (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-acético 2.1 g con un rendimiento del 78%; LC/MS: 261 (M+H)

- 25 Etapa 2: Éster tert-butílico del ácido 4-[6-(etoxicarbonilmetilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

5 La mezcla de éster etílico del ácido piperazin-1-carboxílico (800.00 mg; 4.30 mmoles; 1.00 eq.), éster etílico del ácido (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-acético (1119.49 mg; 4.30 mmoles; 1.00 eq.) y carbonato de potasio (1.78 g; 12.89 mmoles; 3.00 eq.) en DMF anhidra (5 mL) se agitó a 60°C durante 5 horas. La LC/MS mostró que la reacción estaba completa. Después de verter al agua, el sólido se precipitó, se filtró y se secó, 1.4 g con un rendimiento del 79%; LC-MS (M+1: 411, obs: 411).

Etapa 3: Éster tert-butílico del ácido 4-[5-amino-6-(etoxicarbonilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

10 La mezcla de éster tert-butílico del ácido 4-[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (1400.00 mg; 3.41 mmoles; 1.00 eq.) y Pd/C (300 mg) en MeOH (30 mL) se hidrogenó bajo 20 psi durante 2 horas. Después de la filtración, se eliminó el disolvente y se usó el crudo para la siguiente reacción (1.0 g, 77% de rendimiento); LC-MS (M+1: 381, obs: 381).

Etapa 4: Clorhidrato de 4-piperazin-1-il-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

La disolución del éster tert-butílico del ácido 4-[5-amino-6-(etoxicarbonilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (700.00 mg; 1.84 mmoles, 1.00 eq.) en EtOH (20 mL) se mantuvo a reflujo durante 15 horas. Después de concentrar, se obtuvo el producto bruto y se utilizó para la siguiente reacción.

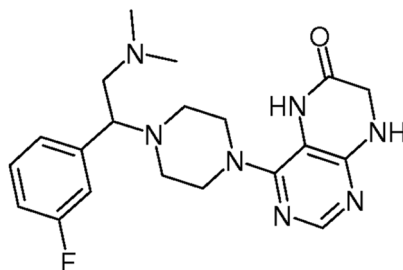
15 El producto bruto anterior se suspendió en 10 mL de HCl en dioxano (4.0 M) y se agitó durante 1 h. La LC/MS mostró que la reacción estaba completa. Después de la eliminación del disolvente, se añadió éter y el sólido se filtró y se secó; 400 mg con un rendimiento del 80%; LC-MS (M+1: 235, obs: 235).

Etapa 5: 4-{4-[2-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

20 Una mezcla de clorhidrato de [2-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-dimetil-amina (50.00 mg; 0.21 mmoles; 1.00 eq.), clorhidrato de 4-piperazin-1-il-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona (56.84 mg; 0.21 mmoles; 1.00 eq.) y etil-diisopropilamina (0.19 ml; 1.05 mmoles; 5.00 eq.) en CAN (5 mL) en el vial sellado se agitó a 70°C durante la noche. El producto se purificó mediante HPLC de fase reversa. 18 mg con un rendimiento del 21%; LC-MS (M+1: 400, obs: 400);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.26 (6H), 2.63 (1 H), 2.84 (1 H), 2.88 (1 H), 3.95 (2H), 4.14 (1 H), 7.19 (2H), 7.27(2H), 8.14 (1 H).

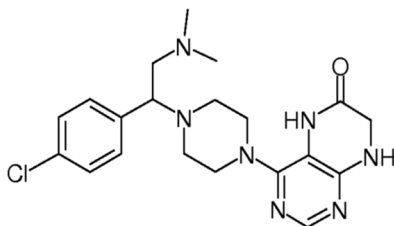
25 4-{4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A25")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-dimetil-amina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 400, obs. = 400);

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.27 (6H), 2.65 (1 H), 2.86 (1 H), 2.87 (1 H), 3.98 (2H), 4.16 (1 H), 6.83 (1 H), 7.06 (2H), 7.38 (1 H), 8.14 (1 H).

4-{4-[2-dimetilamino-1-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A26")

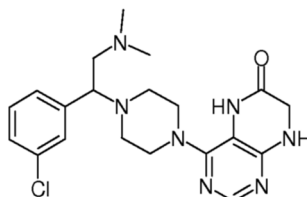


35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-cloro-fenil)-etil]-dimetil-amina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 400, obs. = 400);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.24 (6H), 2.61 (1 H), 2.82 (1 H), 2.89 (1 H), 3.95 (2H), 4.14 (1 H), 7.44 (2H),

7.48(2H), 8.14 (1 H).

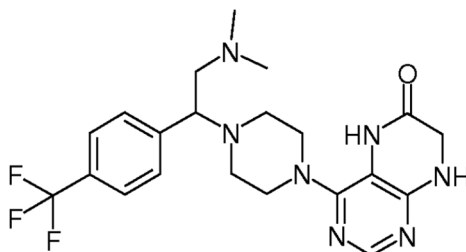
4-{4-[2-dimetilamino-1-(3-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A27")



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(3-cloro-fenil)-etil]-dimetil-amina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 400, obs. = 400);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.27 (6H), 2.65 (1 H), 2.86 (1 H), 2.87 (1 H), 3.98 (2H), 4.16 (1H), 7.17 (1H), 7.31-7.34 (2H), 7.49 (1 H), 8.14 (1H).

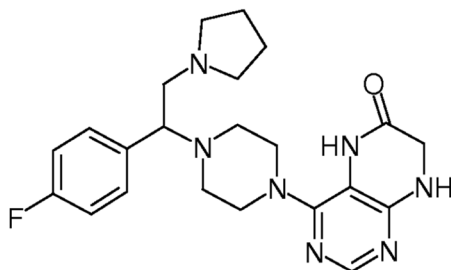
4-{4-[2-dimetilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A28")



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-dimetil-amina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 450, obs. = 450);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.26 (6H), 2.63 (1 H), 2.84 (1 H), 2.88 (1 H), 3.95 (2H), 4.14 (1 H), 7.22 (2H), 7.57(2H), 8.14 (1 H).

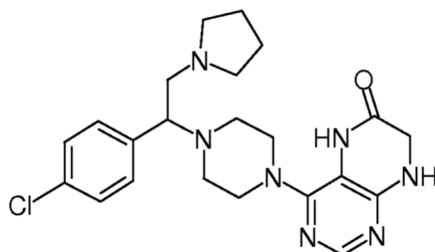
15 4-{4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-(pirrolidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A29")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 426, obs. = 426);

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.68 (4H), 2.26 (4H), 2.63 (1 H), 2.86 (1 H), 2.89 (1 H), 3.98 (2H), 4.16 (1 H), 7.19 (2H), 7.28 (2H), 8.14 (1 H).

4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-2-(pirrolidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A30 ")

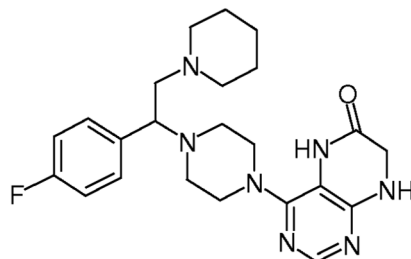




El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-cloro-fenil)-etil-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 442, obs. = 442);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.67 (4H), 2.26 (4H), 2.65 (1 H), 2.80 (1 H), 2.84 (1 H), 3.98 (2H), 4.17 (1 H), 7.44 (2H), 7.48 (2H), 8.14 (1 H).

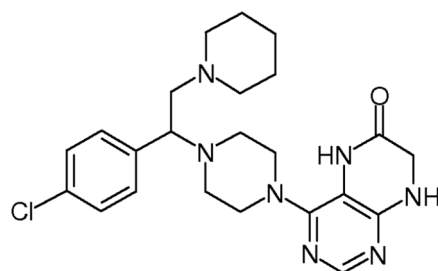
5 4-{4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-(piperidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A31 ")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-etil-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 440, obs. = 440);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.53 (4H), 1.59 (2H), 2.46 (4H), 2.63 (1 H), 2.86 (1 H), 2.89 (1 H), 3.98 (2H), 4.16 (1 H), 7.19 (2H), 7.28 (2H), 8.14 (1 H).

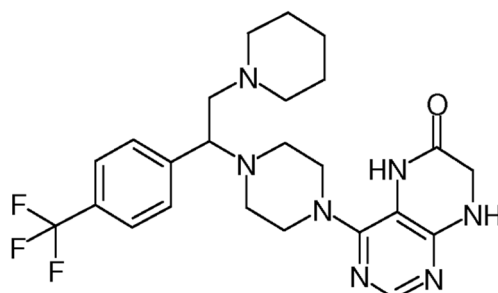
10 4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-2-(piperidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A32 ")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-cloro-fenil)-etil-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 457, obs. = 457);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.52 (4H), 1.60 (2H), 2.47 (4H), 2.62 (1 H), 2.86 (1 H), 2.89 (1 H), 3.98 (2H), 4.16 (1 H), 7.44 (2H), 7.48 (2H), 8.14 (1 H).

15 4-{4-[1-(4-trifluoro-fenil)-2-(piperidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A33 ")

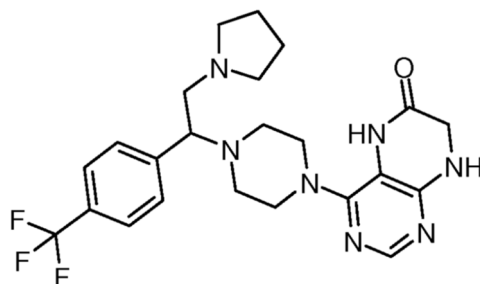


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-trifluoro-fenil)-etil-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 490, obs. = 490);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.50 (4H), 1.57 (2H), 2.43 (4H), 2.65 (1 H), 2.85 (1 H), 2.90 (1 H), 3.98 (2H), 4.16 (1 H), 7.26 (2H), 7.59 (2H), 8.14 (1 H).

20 4-{4-[2-pirrolidin-1-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A34")

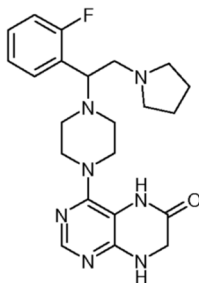
4-{4-[2-pirrolidin-1-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A34")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil-pirrolidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 476, obs. = 476);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.68 (4H), 2.28 (4H), 2.66 (1 H), 2.81 (1 H), 2.86 (1 H), 3.98 (2H), 4.17 (1 H), 7.29 (2H), 7.63 (2H), 8.14 (1 H).

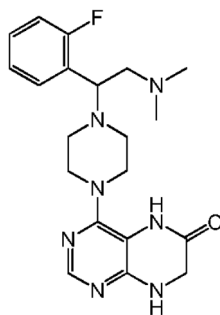
4-(4-(1-(2-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A35")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(2-clorofenil)-etil-pirrolidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 426, obs. = 426);

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.72 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 20.9 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 5H), 2.89-2.85 (m, 1 H), 2.56-2.54 (m, 4H), 2.40-2.37 (m, 4H), 2.29-2.28 (m, 4H).

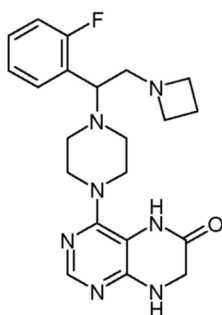
4-(4-(2-(dimetilamino)-1-(2-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A36")



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(2-fluorofenil)-N,N-dimetiletanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 400, obs. = 400);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.63 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 5H), 3.33 (s, 1 H), 3.19 (s, 6H), 2.66 (s, 1 H), 2.59 (s, 2H), 2.49 (t, J = 1.60 Hz, 2H), 2.32 (s, 2H).

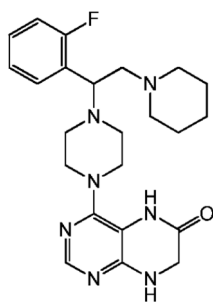
20 4-(4-(2-(azetidín-1-il)-1-(2-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A37")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(2-fluorofenil)-etil)-azetidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 412, obs. = 412);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.57 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 7.26 (dd, J = 11.5, 16.2 Hz, 2H), 7.17-7.09 (m, 2H), 3.79 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 3.12-3.02 (m, 8H), 2.50-2.48 (m, 5H), 2.35-2.31 (m, 1 H), 1.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

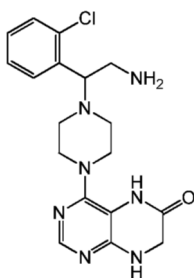
4-(4-(1-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A38")



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(2-fluorofenil)-etil)-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 440, obs. = 440);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.61 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.37 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.1, 17.1 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.78 (s, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.30 (t, J = 10.68 Hz, 2H), 1.31 (s, 8H).

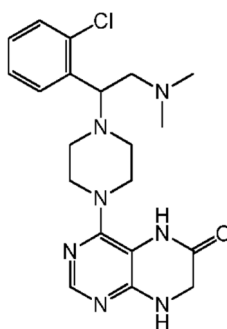
4-(4-(2-amino-1-(2-clorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A39")



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(2-clorofenil)-etanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 388, obs. = 388);

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.62 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 1.5, 7.7 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 4.50 (dd, J = 3.5, 9.5 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2H), 3.25 (s, 5H), 2.69-2.66 (m, 1 H), 2.50-2.48 (m, 1 H), 2.32 (d, J = 3.60 Hz, 1 H), 2.25 (t, J = 9.80 Hz, 2H).

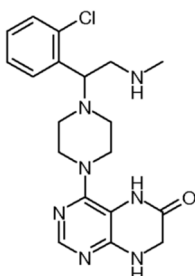
4-(4-(1-(2-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A40")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(2-clorofenil)-N,N-dimetiletanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 416, obs. = 416);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.62 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 0.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1 H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 1 H), 3.79 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.49 (s, 4H), 2.12 (s, 6H).

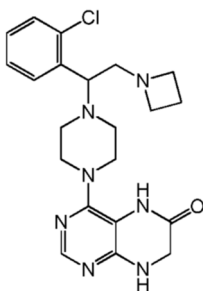
4-(4-(1-(2-clorofenil)-2-(metilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A41")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(2-clorofenil)-N-metiletanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 402, obs. = 402);

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.63 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.64 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.42-7.31 (m, 1 H), 7.29-7.25 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 4.4, 9.0 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2H), 3.29-3.24 (m, 4H), 3.19 (d, J = 0.00 Hz, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

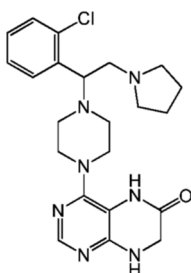
4-(4-(2-(azetidín-1-il)-1-(2-clorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A42")



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(2-clorofenil)-etil)-azetidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 428, obs. = 428);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.77 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 5.15 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.89 (s, 1 H), 2.77 (s, 2H), 2.50-2.48 (m, 3H), 2.36-2.30 (m, 2H).

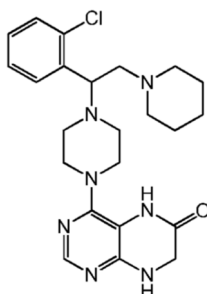
20 4-(4-(1-(2-clorofenil)-2-(pirrolidín-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A43")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(2-clorofenil)-etil)piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 442, obs. = 442);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.62 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.33 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.93 (t, J = 12.0 Hz, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 8H), 1.59 (s, 4H).

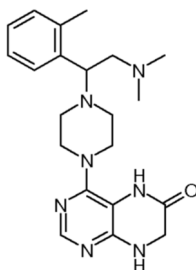
4-(4-(1-(2-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A44")



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(2-clorofenil)-etil)-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 456, obs. = 456);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.62 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.47-7.40 (m, 1 H), 7.32 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 4.18 (s, 1 H), 3.79 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.71 (s, 1 H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.32 (t, J = 1.80 Hz, 4H), 1.43-0.00 (m, 7H).

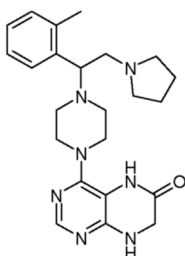
4-(4-(2-(dimetilamino)-1-(o-toluil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A45")



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetil-2-(o-toluil)-etanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 396, obs. = 396);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.58 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.28 (s, 2H), 7.15 (s, 3H), 3.80 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 3.15 (s, 5H), 2.66 (t, J = 1.8 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 6H).

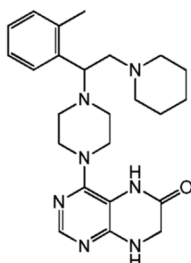
20 4-(4-(2-(piperolidin-1-il)-1-(o-toluil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A46")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(o-toluil)etil)-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 422, obs. = 422);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 9.58 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 3.80 (s, 5H), 3.15 (s, 4H), 2.95 (s, 1 H), 2.66 (s, 3H), 2.49 (t, J = 1.7 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.61 (s, 4H).

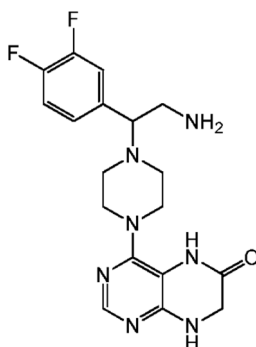
5 4-(4-(2-(piperidin-1-il)-1-(o-toluil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A47")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(o-toluil)etil)-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 436, obs. = 436);

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 9.59 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.14-7.10 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 4H), 3.14 (s, 5H), 2.51-2.48 (m, 3H), 2.34 (s, 4H), 1.41 (s, 4H), 1.32 (s, 2H).

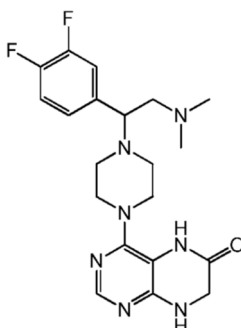
4-(4-(2-amino)-1-(3,4-difluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A48")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(3,4-difluorofenil)-etanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 390, obs. = 390);

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 9.60 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.47-7.42 (m, 1 H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 31.5 Hz, 1 H), 4.09-4.05 (m, 1 H), 3.82 (s, 2H), 3.22 (s, 6H), 2.50-2.48 (m, 6H).

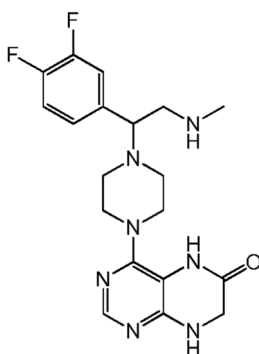
4-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A49")



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(3,4-difluorofenil)-N,N-dimetil-etanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 418, obs. = 418);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 9.59 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 3.79 (s, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.14 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 2.85-2.80 (m, 1 H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.10 (s, 6H).

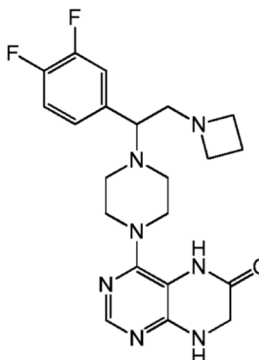
4-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(metilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A50")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(3,4-difluorofenil)-N-metil-etanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 404, obs. = 404);

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.61 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.19 (s, 1 H), 3.82 (s, 2H), 3.68-3.65 (m, 1 H), 3.23 (s, 4H), 2.66 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 1 H), 2.14 (s, 3H).

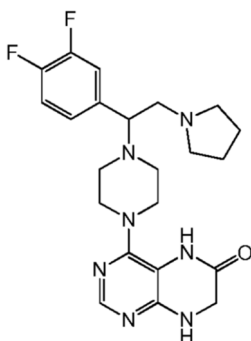
4-(4-(2-(azetidin-1-il)-1-(3,4-difluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A51")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(3,4-difluorofenil)-etil)-azetidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 430, obs. = 430);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.97 (s, 1 H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.25 (s, 1 H), 4.06 (s, 4H), 3.54 (s, 1 H), 3.45-3.23 (m, 8H), 3.09-3.07 (m, 1 H), 3.00 (s, 1 H), 2.34 (s, 6H).

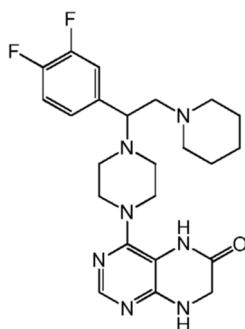
4-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A52")



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(3,4-difluorofenil)-etil)-pirrolidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 444, obs. = 444);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.74 (s, 1 H), 7.25-7.11 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.66 (s, 1 H), 3.11-3.02 (m, 4H), 2.89 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.38 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.63 (d, J = 3.5 Hz, 4H).

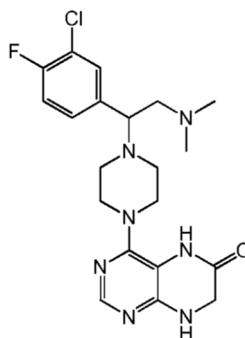
4-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A53")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(3,4-difluorofenil)-etil)-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 458, obs. = 458);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.60 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.65-2.64 (m, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (s, 8H).

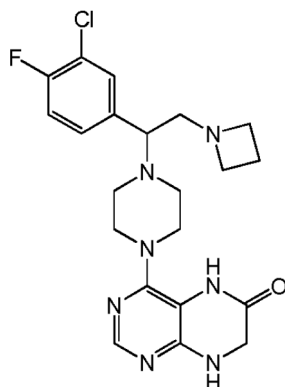
4-(4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A54")



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N,N-dimetil-etanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 432, obs. = 432);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.60 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.51-7.49 (m, 1 H), 7.38-7.30 (m, 1 H), 7.29 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 3.15 (d, J = 3.3 Hz, 5H), 2.86 (t, J = 12.0 Hz, 1 H), 2.50-2.45 (m, 3H), 2.12 (s, 6H).

4-(4-(2-(azetidín-1-il)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A55")

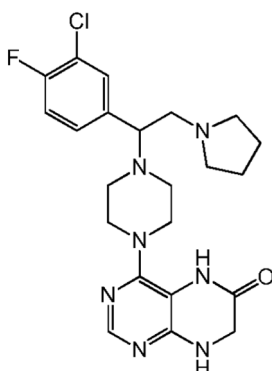


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-etil)-azetidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 446, obs. = 446);

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.71 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.59-7.51 (m, 5H), 4.81 (s, 1 H), 4.09-4.02 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H).

4-(4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(pirrolidín-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A56")

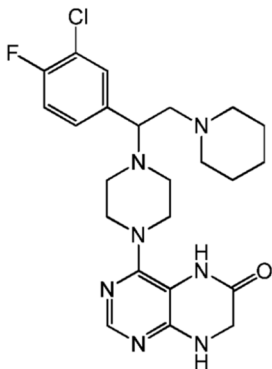




El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-etil)-pirrolidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 460, obs. = 460);

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 8.12 (s, 1 H), 7.48-7.45 (m, 1 H), 7.31-7.22 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.83 (s, 1 H), 3.04 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.65-2.57 (m, 8H), 1.81 (s, 4H), 1.41 (s, 1 H).

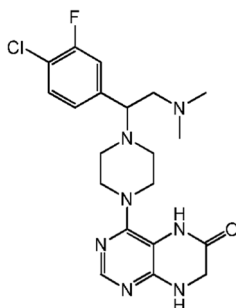
4-(4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A57")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-etil)-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 474, obs. = 474);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.59 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.50 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 1 H), 7.38-7.27 (m, 3H), 3.76 (t, J = 11.1 Hz, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.72 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.66 (s, 1 H), 2.50-2.48 (m, 5H), 2.40 (s, 2H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.23 (s, 1 H).

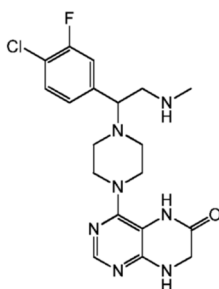
- 15 4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A58")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N,N-dimetil-etanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 432, obs. = 432);

- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.60 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.68 (s, 1 H), 2.49 (s, 1 H), 2.22 (s, 4H), 2.08 (s, 6H).

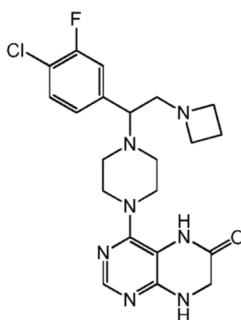
4-(4-(1-(4 -cloro-3-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A59")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 2-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-metil-etanamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 420, obs. = 420);

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.91 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.69-7.61 (m, 1 H), 7.42-7.40 (m, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 3.88 (s, 2H), 3.70 (s, 1 H), 3.36 (s, 4H), 3.23 (s, 1 H), 2.93 (s, 3H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

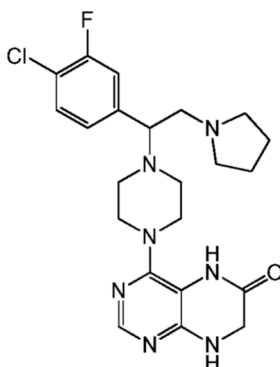
4-(4-(2-(azetidín-1-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A60")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-etil)-azetidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 446, obs. = 446);

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 8.28 (s, 2H), 7.80 (s, 1 H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 1.7, 10.5 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1 H), 3.80 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.22 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.19-3.07 (m, 6H), 2.49 (t, J = 1.8 Hz, 3H), 2.41-2.29 (m, 3H), 1.97 (s, 2H).

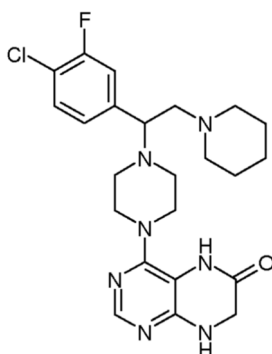
4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A61")



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-etil)-pirrolidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 460, obs. = 460);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.70 (s, 1 H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 1.8, 10.1 Hz, 1 H), 7.01 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.00-3.99 (m, 3H), 3.80 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J = 6.4, 13.0 Hz, 1 H), 3.29 (s, 4H), 3.22 (s, 4H), 2.56-2.40 (m, 4H), 1.93 (s, 4H).

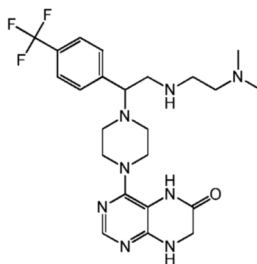
4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A62")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de 1-(2-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-piperidina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 474, obs. = 474);

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.79 (s, 1 H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 1.4, 10.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.50-2.49 (m, 7H), 2.44 (s, 2H), 1.32 (d, J = 21.6 Hz, 6H).

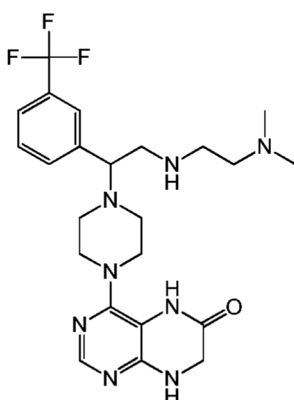
4-(4-(2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A63")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando N<sup>1</sup>-(2-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 493, obs. = 493);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]:  $\delta$  8.33 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.00-3.94 (m, 4H), 3.16 (s, 5H), 2.98-2.89 (m, 5H), 2.74-2.51 (m, 11 H).

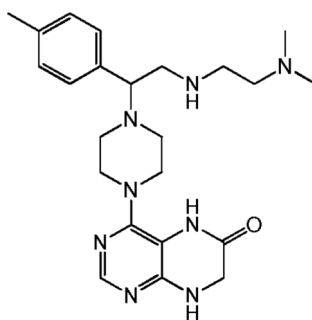
4-(4-(2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A64")



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando N<sup>1</sup>-(2-cloro-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina como material de partida. LC-MS: (M+1 = 493, obs. = 493);

- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]:  $\delta$  9.63 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.31 (s, 1 H), 3.94-3.90 (m, 1 H), 3.83 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 6H), 2.39-2.28 (m, 8H).

4-(4-(2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-(p-toluil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A65 ")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A24, usando clorhidrato de N<sup>1</sup>-(2-cloro-2-(p-toluil)fenil)-etil)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina como el material de partida. LC-MS: (M+1 = 439, obs. = 439);

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: δ 9.62 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 1 H), 3.83 (s, 2H), 3.16 (s, 5H), 2.72 (s, 4H), 2.50-2.48 (m, 3H), 2.29 (d, J = 6.56 Hz, 11 H).

Actividad biológica

Los valores de IC<sub>50</sub> indicados para los compuestos en la sección Experimental se derivaron del siguiente protocolo para los ensayos de enzimas p70S6K y AKT.

#### 10 Ensayo enzimático P70S6K

Los compuestos inhibidores de P70S6K se diluyeron y se sembraron en placas de 96 pozos. A continuación, se añadió a la placa del compuesto una mezcla de reacción que incluía los siguientes componentes para iniciar la reacción enzimática; se mezcló P70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) con ATP 24 μM en un regulador de ensayo que contenía Hepes 100 mM (pH 7.5), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, Brij 0.015% y 1 μM del péptido sustrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia proteica ribosómica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). La reacción se incubó durante 90 minutos a 25°C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. La proporción de sustrato y producto peptídico (fosforilado) se analizó en un Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, utilizando una presión de -1.4 psi, corriente arriba y corriente abajo de voltajes de -3000 y -700, respectivamente. Los picos del producto fueron resueltos antes de los picos de sustrato sobre los cromatogramas resultantes.

Los valores para el ensayo de inhibición de la enzima p70S6K para los compuestos seleccionados expuestos en la sección Experimental se presentan en la Tabla 1, presentando datos funcionales para los compuestos seleccionados descritos por la presente invención.

Ensayo de enzima AKT

- 25 Se utilizó un instrumento de manipulación de líquidos TTP Mosquito para colocar 125 nl de la concentración apropiada de inhibidor en DMSO al 100% (para un cálculo de la curva de respuesta a la dosis) en cada pozo de una placa de 384 pozos. A esta reacción se añadieron los componentes a un volumen final de 12.5 μl:

0.1 ng/μl de His-AKT (Longitud Completa), (Invitrogen, Parte # P2999, Lote # 641228C).

ATP 160 μM (Fluka, 02055)

- 30 DTT 1 mM (Sigma, D0632)

MgCl<sub>2</sub> 1 mM (Sigma, M1028)

Péptido sustrato 1 μM (secuencia FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH<sub>2</sub>),

Sintetizado por Tufts Peptide Synthesis Service.

HEPES 100 mM pH 7.5 (Calbiochem, 391338)

- 35 0.015% de Brij-35 (Sigma, B4184)

La reacción se incubó durante 90 minutos a 25°C y luego se detuvo mediante la adición de 70 μl de regulador de detención (HEPES 100 mM pH 7.5, Brij-35 al 0,015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)).

- 40 La placa se leyó en un Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de cambio de movilidad Off-Chip, utilizando los siguientes parámetros para un chip de 12 tomas: presión de cribado -2.3 psi, tensión corriente arriba -500 y tensión corriente abajo -3000. Estas condiciones provocaron que el sustrato no fosforilado y el producto peptídico fosforilado

se resolvieran como picos separados que permitían la medición directa del porcentaje de conversión del sustrato en producto. El porcentaje de conversión se representó frente a la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoideal de respuesta a la dosis, a partir de la cual se calculó una IC50.

5 Los valores para los ensayos de inhibición de las enzima p70S6K y AKT para los compuestos seleccionados expuestos en la Sección Experimental se presentan en la Tabla 1. Los datos se presentan como sigue:

+++++: < 25 nM;

++++: 25-100 nM;

+++ : 101 nM-500 nM;

++ : 501 nM-1000 nM;

10 +: > 1 µM.

Tabla 1: Inhibición de la enzima p70S6K por los compuestos descritos por la fórmula (I)

| Compuesto No. | IC <sub>50</sub> p70S6K (nM) | IC <sub>50</sub> AKT (nM) |
|---------------|------------------------------|---------------------------|
| A1            | ++++                         | +++                       |
| A2            | ++++                         | ++++                      |
| A3            | +                            | +                         |
| A4            | +                            | +++                       |
| A5            | +                            | +++                       |
| A6            | +++                          | +++                       |
| A7            | +++                          | +++                       |
| A8            | +++                          | ++++                      |
| A9            | ++++                         | ++++                      |
| A10           | ++                           | +++                       |
| A11           | ++                           | +++                       |
| A12           | ++                           | +++                       |
| A13           | ++++                         | +++                       |
| A14           | ++                           | ++                        |
| A15           | +++                          | +++                       |
| A16           | ++++                         | ++++                      |
| A17           | +++                          | ++++                      |
| A18           | +++                          | ++++                      |
| A19           | ++++                         | ++++                      |
| A20           | +++                          | ++++                      |
| A21           | +                            | ++                        |
| A22           | +++                          | ++++                      |
| A23           | +                            | +                         |
| A24           | +                            | +                         |
| A25           | +                            | +                         |

ES 2 620 119 T3

|     |    |     |
|-----|----|-----|
| A26 | ++ | +++ |
| A27 | +  | +   |
| A28 | ++ | +++ |
| A29 | +  | +   |
| A30 | ++ | ++  |
| A31 | +  | +   |
| A32 | +  | ++  |
| A33 | +  | ++  |
| A34 | +  | +   |
| A35 | +  | +   |
| A36 | +  | +   |
| A37 | +  | +   |
| A38 | +  | +   |
| A39 | +  | +   |
| A40 | +  | +   |
| A41 | +  | +   |
| A42 | +  | +   |
| A43 | +  | +   |
| A44 | +  | +   |
| A45 | +  | +   |
| A46 | +  | +   |
| A47 | +  | +   |
| A48 | +  | +   |
| A49 | +  | +   |
| A50 | +  | +   |
| A51 | +  | +   |
| A52 | +  | +   |
| A53 | +  | +   |
| A54 | +  | +   |
| A55 | +  | +   |
| A56 | +  | +   |
| A57 | +  | +   |
| A58 | +  | +++ |
| A59 | +  | +   |
| A60 | +  | +   |

## ES 2 620 119 T3

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| A61 | + | +++ |
| A62 | + | ++  |
| A63 | + | +   |
| A64 | + | +   |
| A65 | + | +   |

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 utilizando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de forma estéril, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9.38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede utilizar en forma de gotas para los ojos.

- 15 Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99.5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

- 20 Se prensa una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio de una manera convencional para dar comprimidos de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

Los comprimidos se presionan de forma análoga al Ejemplo E y luego se recubren de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

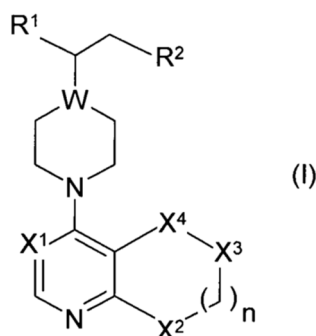
- 25 Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

- 30 Se filtra en esterilidad una solución de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de acuerdo con la siguiente fórmula (I),



5 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones,

en donde:

X<sup>1</sup> es N o CH,

X<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> o NH,

X<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub> o CO,

10 X<sup>4</sup> es O, CH<sub>2</sub> o NH,

W es N o CH,

R<sup>1</sup> es Ar o Het,

R<sup>2</sup> es [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> es H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido;

15 Ar es fenilo que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, fenilo, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>3</sup>, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>CN,

20 Het es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo o quinolilo, que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A y/o O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

Het<sup>1</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo, piridilo o piperazinilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por A,

25 A es no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de carbono, donde uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden ser reemplazados por N-, O- y/o S- átomos y en el que los átomos de H 1-7 pueden ser reemplazados por F o Cl,

Hal es F, Cl, Br o I,

cada m es independientemente 0, 1 o 2,

30 cada n es independientemente 0, 1 o 2,

cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4,

cada q es independientemente 2, 3 o 4.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

35 Ar es fenilo que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A, y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones de los mismos.



3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

Het es piridilo o pirimidilo, que está no sustituido o monosustituido por "A", y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones de los mismos.

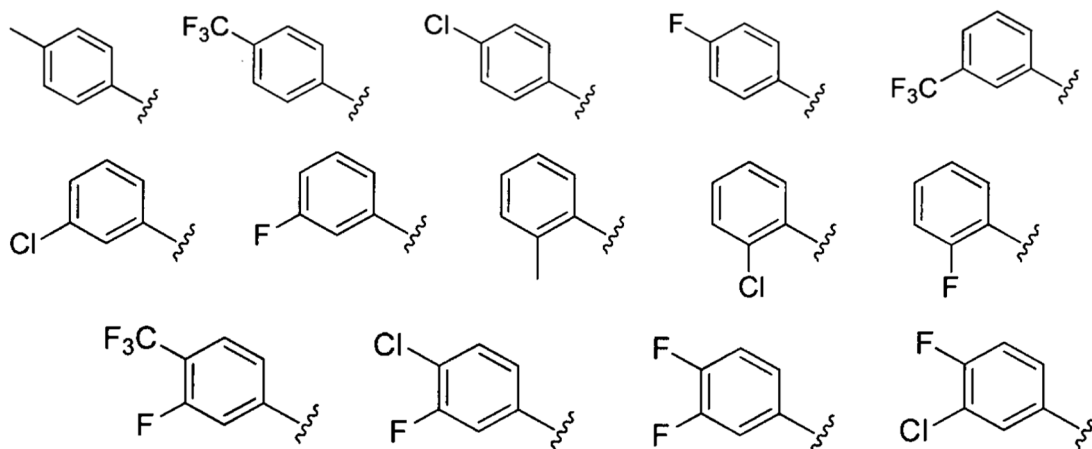
5 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

Het<sup>1</sup> es pirrolidinilo, azetidinilo o piperidinilo,

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

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

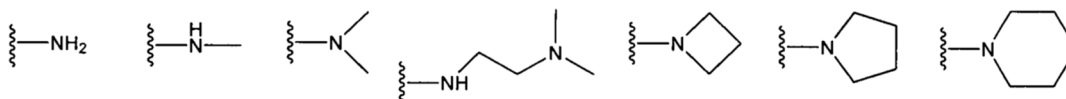
10 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo



15 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo



20 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,

y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones,

donde:

25 X<sup>1</sup> es N o CH,

X<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> o NH,

X<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub> o CO,

X<sup>4</sup> es CH<sub>2</sub> o NH,

W es N o CH,

30 R<sup>1</sup> es Ar,

R<sup>2</sup> es [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> es H o metilo,

Ar es fenilo que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A,

Het<sup>1</sup> es pirrolidinilo, azetidinilo o piperidinilo,

5 A es un alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de carbono, en el que uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N y/o O y en donde los átomos de H 1-7 pueden ser sustituidos por F o Cl, o Cyc,

Cyc es alquilo cíclico con 3-7 átomos de carbono,

Hal es F, Cl, Br o I,

cada n es independientemente 0 o 1,

10 cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,

y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones,

seleccionados del grupo

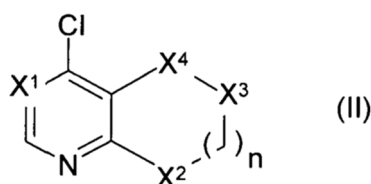
- 15 2-(1-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina ("A1")  
 2-(1-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina ("A2")  
 2-(1-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina ("A3")  
 {2-(4-clorofenil)-2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]etil}-dimetilamina ("A4")  
 [2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)etil]-dimetilamina ("A5")
- 20 [2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-dimetilamina ("A6")  
 {2-(4-clorofenil)-2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-dimetilamina ("A7")  
 {2-(4-clorofenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-dimetilamina ("A8")  
 Dimetil-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-amina ("A9")  
 2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)-etilamina ("A10")
- 25 2-(4-clorofenil)-2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A11")  
 [2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-etil]-dimetilamina ("A12")  
 2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A13")  
 2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-etilamina ("A14")
- 30 {2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-etil]-etil}-dimetilamina ("A15")  
 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina ("A16")  
 2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A17")  
 {2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-il]-etil}-dimetilamina ("A18")  
 {2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-dimetilamina ("A19")
- 35 2-(4-fluorofenil)-2-[4-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A20")  
 [2-[4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-etil]-dimetilamina ("A21")  
 2-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etilamina ("A22")

- 2-[1-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)-piperidin-4-il]-2-(4-trifluorometilfenil)-etilamina ("A23")
- 4-{4-[2-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A24")
- 4-{4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A25")
- 4-{4-[2-dimetilamino-1-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A26")
- 5 4-{4-[2-dimetilamino-1-(3-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A27")
- 4-{4-[2-dimetilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A28")
- 4-{4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-(pirrolidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A29")
- 4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-2-(pirrolidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A30")
- 4-{4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-(piperidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A31")
- 10 4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-2-(piperidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A32")
- 4-{4-[1-(4-trifluoro-fenil)-2-(piperidin-il)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A33")
- 4-{4-[2-pirrolidin-1-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A34")
- 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A35")
- 4-(4-(2-(dimetilamino)-1-(2-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A36")
- 15 4-(4-(2-(azetidina-1-il)-1-(2-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A37")
- 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A38")
- 4-(4-(2-amino-1-(2-clorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A39")
- 4-(4-(1-(2-clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A40")
- 4-(4-(1-(2-clorofenil)-2-(metilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A41")
- 20 4-(4-(2-(azetidina-1-il)-1-(2-clorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A42")
- 4-(4-(1-(2-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A43")
- 4-(4-(1-(2-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A44")
- 4-(4-(2-(dimetilamino)-1-(o-toluil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("45")
- 4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-1-(o-toluil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A46")
- 25 4-(4-(2-(piperidin-1-il)-1-(o-toluil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A47")
- 4-(4-(2-amino)-1-(3,4-difluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A48")
- 4-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A49")
- 4-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(metilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A50")
- 4-(4-(2-(azetidina-1-il)-1-(3,4-difluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A51")
- 30 4-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A52")
- 4-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A53")
- 4-(4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A54")
- 4-(4-(2-(azetidina-1-il)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A55")
- 4-(4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A56")
- 35 4-(4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A57")
- 4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A58")
- 4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A59")

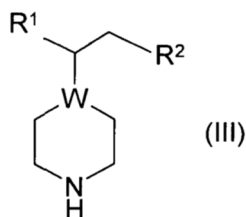
- 4-(4-(2-(azetidín-1-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A60")  
 4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(pirrolidín-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A61")  
 4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(piperidín-1-il)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A62")  
 4-(4-(2((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin 6(5H)-ona ("A63")  
 5 4-(4-(2((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A64")  
 4-(4-(2((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-(p-toluil)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona ("A65").

9. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones, caracterizado porque:

- 10 a) un compuesto de la fórmula (II)

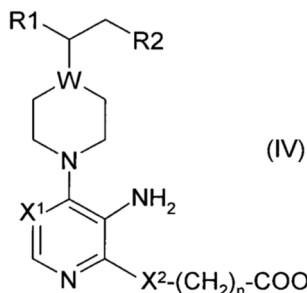


en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,  
 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



- 15 en la que W, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,  
 o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que X<sup>3</sup> es CO y X<sup>4</sup> es NH,  
 un compuesto de la fórmula (IV)



- 20 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y A' es alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,  
 se cicla,  
 y/o  
 una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 25 10. Composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo

farmacéuticamente aceptable.

11. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones, para el uso para el tratamiento del cáncer.
- 5 12. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones de los mismos, para el uso en el tratamiento de tumores, en los que una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I se administra en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) agente citotóxico y 2) agente antiproliferativo.
- 10 13. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones de los mismos, para uso en el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arteroesclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas.
- 15 14. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones de los mismos, para el uso para el tratamiento de tumores, en los que una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógenos, 2) modulador de receptor de andrógenos, 3) modulador de receptor de retinoides, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil-proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMGCoA reductasa, 8) inhibidor de la proteasa del VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa y 10) inhibidores adicionales de la angiogénesis.
- 20 15. Conjunto (kit) compuesto de paquetes separados de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones de los mismos,
- 25 y
- (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.