

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 467**

51 Int. Cl.:

C07D 498/08 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2009 PCT/US2009/044774**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2009 WO09143313**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 09751541 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2294072**

54 Título: **Compuestos de triazina como inhibidores de P13 cinasa y mTOR**

30 Prioridad:

23.05.2008 US 55661

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

19.07.2017

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**VENKATESAN, ARANAPAKAM M.;
CHEN, ZECHENG;
DEHNHARDT, CHRISTOPH M.;
DOS SANTOS, OSVALDO;
DELOS SANTOS, EFREN GUILLERMO;
ZASK, ARIE;
VERHEIJEN, JEROEN C.;
KAPLAN, JOSHUA AARON;
RICHARD, DAVID J.;
AYRAL-KALOUSTIAN, SEMIRAMIS;
MANSOUR, TAREK S.;
GOPALSAMY, ARIAMALA;
CURRAN, KEVIN J. y
SHI, MENGXIAO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 625 467 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

Compuestos de triazina como inhibidores de P13 cinasa y mTOR

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de [1,3,5]triazina 2,4,6-sustituidos en los que un sustituyente es un grupo morfolino, tetrahidropirano o dihidropirano opcionalmente sustituido, que inhibe a PI3 cinasa y a mTOR, a procedimientos para prepararlos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

10 El fosfatidilinositol (en lo sucesivo abreviado como "PI") es uno de los fosfolípidos en las membranas celulares. En los últimos años, se ha evidenciado que el PI también desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelulares. Está de sobra demostrado en la técnica que el (4,5) bisfosfonato de PI (PI(4,5)P2 o PIP2) se degrada en diacilglicerol y (1,4,5) trifosfato de inositol por medio de la fosfolipasa C para inducir la activación de proteína cinasa C y la movilización de calcio intracelular, respectivamente [M. J. Berridge y col., Nature, 312, 315 (1984); Y. Nishizuka, Science, 225, 1365 (1984)].

15 La fosfatidilinositol-3 cinasa ("PI3K") es una enzima que fosforila la posición 3 del anillo de inositol del fosfatidilinositol [D. Whitman y col., Nature, 332, 664 (1988)]. Existen diversos subtipos de PI3K. Recientemente se han identificado tres subtipos principales de PI3K basándose en su especificidad de sustrato *in vitro* y estos tres se han denominado clase I (a y b), clase II y clase III [B. Vanhaesebroeck, Trend in Biol. Sci., 22, 267(1997)].

20 Hasta la fecha, el subtipo de PI3K más exhaustivamente investigado es la clase Ia. Dentro del subtipo de la clase Ia existen tres isoformas (α , β y δ) que existen como dímeros de las mismas de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 50-85 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 que se unen a restos de tirosina fosforilados en los receptores de factores de crecimiento o moléculas adaptadoras y de este modo localizan a PI3K en la membrana celular interna. En la membrana celular interna, PI3K convierte a PIP2 en PIP3 (3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol) que sirve para localizar los efectores aguas abajo, PDK1 y Akt en la membrana celular interna, donde se produce la activación de Akt. Akt activado media una gran variedad de efectos, incluyendo la inhibición de la apoptosis, la progresión del ciclo celular, la respuesta a la señalización de insulina y la proliferación celular. Los subtipos de PI3K de clase Ia también contienen dominios de unión a Ras (RBD) que permiten la asociación con Ras activada, proporcionando otro mecanismo para la localización en membrana de PI3K. Las formas oncogénicas activadas de los receptores de factores de crecimiento, Ras e incluso PI3K cinasa han demostrado elevar de manera aberrante la señalización en la vía de PI3K/Akt/mTOR, dando como resultado la transformación celular. Como componente central de la vía de señalización de PI3K/Akt/mTOR, PI3K (en particular la isoforma de clase Ia) se ha convertido en una diana terapéutica importante en el descubrimiento de fármacos para el cáncer.

35 Los sustratos para las PI3K de clase I son PI, PI(4)P y PI(4,5)P2, siendo PI(4,5)P2 la más favorecida. Las PI3K de clase I se dividen además en dos grupos, la clase Ia y la clase Ib, debido a su mecanismo de activación y las subunidades reguladoras asociadas. La PI3K de clase Ib es p110 γ que se activa mediante interacción con receptores acoplados a proteína G. La interacción entre p110 γ y los receptores acoplados a proteína G está mediada por subunidades reguladoras de 110, 87 y 84 kDa.

40 PI y PI(4)P son los sustratos conocidos para las PI3K de clase II; PI(4,5)P2 no es un sustrato para las enzimas de esta clase. Las PI3K de clase II incluyen las isoformas C2 α , C2 β y C2 γ de PI3K, que contienen dominios C2 en el extremo C-terminal, lo que implica que su actividad está regulada por iones calcio.

El sustrato para las PI3K de clase II es únicamente el PI. No se ha dilucidado un mecanismo para la activación de las PI3K de clase II. Debido a que cada subtipo tiene su propio mecanismo para regular la actividad, es probable que los mecanismos de activación dependan de estímulos específicos para clase respectiva de PI3K.

45 El compuesto PI1 03 (3-(4-(4-morfolinil)pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol) inhibe a PI3Ka y PI3Kg así como a las enzimas mTOR con valores de CI₅₀ de 2, 3 y 50-80 nM, respectivamente. La dosificación a ratones por vía I.P. de este compuesto en modelos de cáncer de xenoinjerto de tumor demostró actividad contra una serie de modelos de tumor humanos, incluyendo el glioblastoma (U87MG nulo para PTEN), próstata (PC3), mama (MDA-MB-468 y MDA-MB-435), carcinoma de colon (HCT 116); y carcinoma de ovario (SKOV3 e IGROV-1); (Raynaud y col, Pharmacologic Characterization of a Potent Inhibitor of Class I Phosphatidylinositide 3-Kinases, Cancer Res. 2007 67: 5840-5850).

55 El compuesto ZSTK474 (2-(2-difluorometilbenzoimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina) inhibe a PI3Ka y PI3Kg pero no a las enzimas mTOR con valores de CI₅₀ de 16, 4,6 y >10.000 nM, respectivamente (Dexin Kong y Takao Yamori, ZSTK474 is an ATP-competitive inhibitor of class I phosphatidylinositol 3 kinase isoforms, Cancer Science, 2007, 98:10 1638-1642). La administración oral crónica de ZSTK474 en modelos de cáncer de xenoinjerto humano en ratones, inhibió completamente el crecimiento que se originaba a partir de un cáncer de pulmón no microcítico (A549), un cáncer de próstata (PC-3) y un cáncer de colon (WiDr) a una dosis de 400 mg/kg. (Yaguchi y col,

Antitumor Activity of ZSTK474, a New Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor, *J. Natl. Cancer Inst.* 98: 545-556).

El compuesto NVP-BEZ-235 (2-metil-2-(4-(3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)propanonitrilo) inhibe tanto a PI3Ka como a PI3Kg así como a las enzimas mTOR con valores de CI_{50} de 4, 5 y "nanomolares". Las pruebas en modelos de cáncer de xenoinjerto tumoral humano demostraron actividad contra modelos tumorales humanos de cáncer de próstata (PC-3) y glioblastoma (U-87). Los ensayos clínicos comenzaron en diciembre de 2006 (Verheijen, J.C. y Zask, A., Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs, *Drugs Fut.* 2007, 32(6): 537-547).

El compuesto SF-1126 (una forma de profármaco de LY-294002, que es 2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona) es "un inhibidor de pan-PI3K". Es activo en modelos preclínicos de cáncer en ratones de próstata, mama, ovario, pulmón, mieloma múltiple y cáncer de cerebro. (Verheijen, J.C. y Zask, A., Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs, *Drugs Fut.* 2007, 32(6): 537-547).

Aunque parece evidente que la inhibición de la isoforma α es esencial para la actividad antitumoral de los inhibidores de PI3K, no está claro si un inhibidor más selectivo de una isoforma concreta de PI3K puede dar lugar a menos efectos biológicos no deseados. Recientemente, se ha comunicado que las isoformas de clase I no-PI3Ka (PI3K β , δ y γ) tienen la capacidad de inducir la transformación oncogénica de las células, lo que sugiere que los inhibidores no específicos para una isoforma pueden ofrecer un potencial terapéutico potenciado frente a los inhibidores específicos.

La selectividad frente a otras cinasas relacionadas también es una consideración importante para el desarrollo de inhibidores de PI3K. Aunque puedan preferirse inhibidores selectivos para evitar efectos secundarios no deseados, ha habido comunicaciones acerca de que la inhibición de múltiples dianas en la vía de PI3K/Akt (por ejemplo, PI3Ka y mTOR [diana de mamífero para la rapamicina]) pueden dar lugar a una eficacia mayor. Es posible que los inhibidores de lípido cinasa puedan acompañar a los inhibidores de proteína cinasa en tanto que los inhibidores no selectivos también pueden llevarse a la práctica clínica.

La diana de mamífero de la rapamicina, mTOR, es una proteína de señalización celular que regula la respuesta de las células tumorales a nutrientes y factores de crecimiento, así como controla el suministro de sangre al tumor a través de sus efectos en el factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF. Los inhibidores de mTOR privan de alimento a las células cancerosas y reducen los tumores inhibiendo el efecto de mTOR. Todos los inhibidores de mTOR se unen a la mTOR cinasa. Esto tiene al menos dos efectos importantes. En primer lugar, mTOR es un mediador aguas abajo de la vía de PI3K/Akt. Se considera que la vía de PI3K/Akt está sobreactivada en numerosos cánceres y puede ser responsable de la amplia respuesta de varios cánceres a los inhibidores de mTOR. La sobreactivación de la ruta aguas arriba podría causar normalmente que la mTOR cinasa también esté sobreactivada. Sin embargo, en presencia de inhibidores de mTOR, este proceso está bloqueado. El efecto bloqueante impide la señalización de mTOR hacia vías aguas abajo que controlan el crecimiento celular. La sobreactivación de la vía de PI3K/Akt se asocia frecuentemente con mutaciones en el gen PTEN, que es común en muchos cánceres y puede ayudar a predecir qué tumores responderán a los inhibidores de mTOR. El segundo efecto principal de la inhibición de mTOR es la anti-angiogénesis, a través de la reducción de los niveles de VEGF.

El documento EP 1 020 462 desvela compuestos heterocíclicos en los que la s-triazina o la pirimidina se sustituye con bencimidazol y morfolina o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

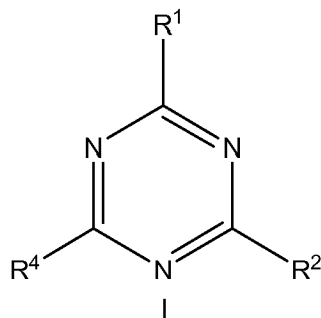
En pruebas de laboratorio, se observó que determinados agentes quimioterapéuticos eran más eficaces en presencia de inhibidores de mTOR. George, J.N., y col., *Cancer Research*, 61, 1527-1532, 2001. Unos resultados de laboratorio adicionales demostraron que algunas células de rhabdomyosarcoma mueren en presencia de inhibidores de mTOR.

Existen tres inhibidores de mTOR, que han sido llevados a ensayos clínicos. Estos compuestos son Torisel, de Wyeth, también conocido como 2-metilpropanoato de 42-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-rapamicina, CCI-779 o Temsirolimus; Everolimus de Novartis, también conocido como 42-O-(2-hidroxietil)-rapamicina o RAD 001; y AP23573 de Ariad, también conocido como 42-(dimetilfosfinoil)-rapamicina. La FDA ha aprobado Torisel para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado. Además, Torisel es activo en un modelo de xenoinjerto de leucemia linfoblástica aguda en ratones NOD/SCID [Teachey et al, *Blood*, 107(3), 1149-1155, 2006]. El 30 de marzo de 2009, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó Everolimus (AFINITOR™) para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. La FDA ha concedido a AP23573 el estatus de fármaco huérfano y la vía rápida para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos y óseos.

Los tres inhibidores de mTOR tienen perfiles farmacocinéticos no lineales aunque reproducibles. Los valores de área media bajo la curva (ABC) para estos fármacos aumenta de una manera menor que relacionada con la dosis. Los tres compuestos son derivados semisintéticos del antibiótico macrólido natural, rapamicina. Sería deseable hallar compuestos completamente sintéticos, que inhiban a mTOR que sean más potentes y que muestren comportamientos farmacocinéticos mejorados.

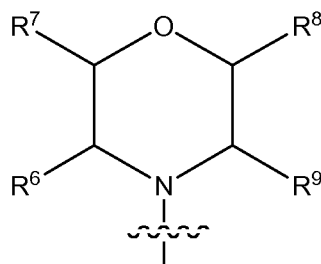
Sumario de la invención

Esta invención proporciona compuesto de fórmula I



en la que:

5 R¹ es



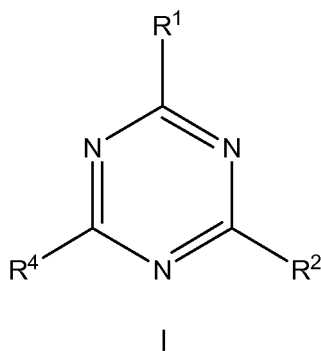
y R², R⁴ y R⁶⁻⁹ se definen a continuación y sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos son útiles como inhibidores de quinasas mTOR y PI3.

10 La presente invención proporciona además composiciones que contienen uno o más de los compuestos anteriormente mencionados, pudiendo contener estas composiciones un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La invención proporciona además compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PI3K o un trastorno relacionado con mTOR, en el que el trastorno relacionado con PI3K o el trastorno relacionado con mTOR se selecciona entre restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.

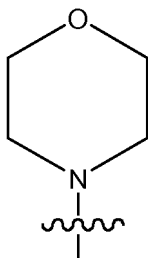
Se desvelan procedimientos para producir los compuestos de la invención, como se describe más adelante. También se desvelan procedimientos para usar la invención, por ejemplo: un procedimiento para inhibir a mTOR, un procedimiento para inhibir a una PI3 cinasa y procedimientos para tratar diversas formas de cáncer. **Descripción detallada de la invención**

20 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



en la que:

R¹ es



R² es fenil-NH-COR³ opcionalmente sustituido;

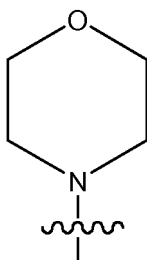
R³ es NHR⁵;

5 R⁵ es fenilo sustituido con Y-Q en la que

Y es C(O) y

10 Q es un heterociclilo C₁-C₈ de 3-10 miembros, sustituidos con di(alquil C₁-C₆)amino-, que es un heterociclilo C₁-C₉ de 3-10 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, oxirano, oxireno, tiirano, pirrolina, pirrolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, ditiolano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiino, piperazina, oxazina, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 7-oxa-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2,7-dioxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3,6-dioxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 5,7-dioxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano, 6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilo, 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il-, 7-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, tiazina, ditiano y dioxano;

20 y
R⁴ es



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los siguientes compuestos ejemplifican compuestos ilustrativos de Fórmula I:

- 25 1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-{{3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea;
- 1-(4-{{(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea;
- 1-(4-{{(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea;
- 1-(4-{{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea.

30 La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye un compuesto de fórmula I cuando se proporciona en forma de una sal hidratada farmacéuticamente aceptable, tal como una sal farmacéuticamente aceptable, o mezclas de las mismas.

En otros aspectos, la invención proporciona un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración oral y la

composición comprende una forma de dosificación oral.

5 En otros aspectos, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula I, un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de MEK 1/2, un inhibidor de HSP90, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiaurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campotecinas, bleomicina, doxorubicina, Idarrubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas de nitrógeno, BCNU, carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mesilato de imatinib, Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina cinasa, trifostinas, herbimicina A, genisteína, erbstatina, hidroxizina, glatirámero acetato, interferón beta-1a, interferón beta-1b, natalizumab y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otros aspectos, el segundo compuesto es Avastin.

15 En otros aspectos, la invención proporciona compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PI3K o un trastorno relacionado con mTOR, en el que el trastorno relacionado con PI3K o el trastorno relacionado con mTOR se selecciona entre restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.

20 También se desvela un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con PI3K, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado con PI3K.

En otros aspectos, el trastorno relacionado con PI3K se selecciona entre restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.

25 En otros aspectos, el trastorno relacionado con PI3K es cáncer.

En otros aspectos, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de cerebro.

30 También se desvela un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con mTOR, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado con mTOR.

En otros aspectos, el trastorno relacionado con mTOR se selecciona entre restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.

35 En otros aspectos, el trastorno relacionado con mTOR es cáncer.

En otros aspectos, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de cerebro.

40 También se desvela un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con hSMG-1, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado con hSMG-1.

En otros aspectos, el trastorno relacionado con hSMG-1 se selecciona entre restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.

45 En otros aspectos, el trastorno relacionado con hSMG-1 es cáncer.

En otros aspectos, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de cerebro.

50 También se desvela un procedimiento para tratar el carcinoma de células renales avanzado, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar el carcinoma de células renales avanzado.

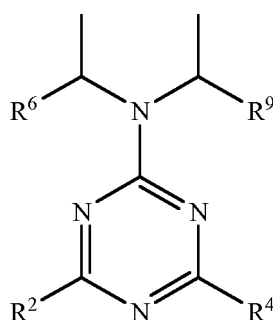
También se desvela un procedimiento para tratar la leucemia linfoblástica aguda, que comprende administrar a un

mamífero que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar la leucemia linfoblástica aguda.

También se desvela un procedimiento para tratar el melanoma maligno agudo, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar el melanoma maligno agudo.

- 5 También se desvela un procedimiento para tratar un sarcoma de tejidos blandos u óseo, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar el sarcoma de tejidos blandos u óseo.

- 10 También se desvela un procedimiento para tratar un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de cerebro, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una composición que comprende un compuesto de fórmula I; un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de MEK 1/2, un inhibidor de HSP90, procarbazona, dacarbazina,



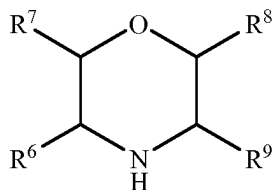
- 15 gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas de nitrógeno, BCNU, carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mesilato de imatinib, Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina cinasa, trifostinas, herbimicina A, genisteína, erstatina y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para tratar el cáncer.
- 20

También se desvela un procedimiento para inhibir a mTOR en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir a mTOR.

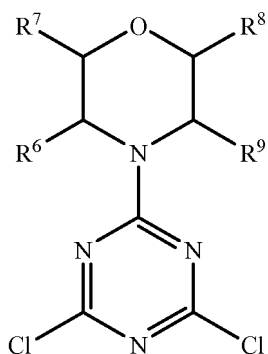
- 25 También se desvela un procedimiento para inhibir a PI3K en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir a PI3K.

También se desvela un procedimiento para inhibir a hSMG-1 en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir a hSMG-1.

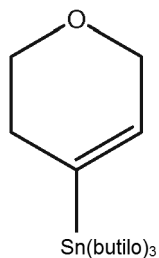
- 30 También se desvela un procedimiento para inhibir a mTOR, PI3K y hSMG-1 conjuntamente en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir a mTOR, PI3K y hSMG-1. También se desvela un procedimiento de sintetización de compuestos de la Fórmula I, que comprende dicho procedimiento, hacer reaccionar 2,4,6-tricloro[1,3,5]triazina con



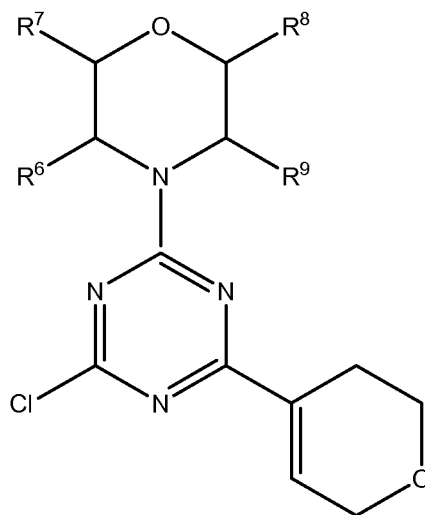
para formar el compuesto de diclorotriazina intermedio



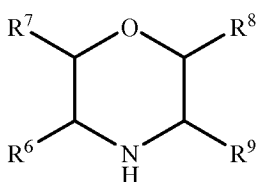
El procedimiento de sintetización de compuestos de la Fórmula I, comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de diclorotriazina intermedio con



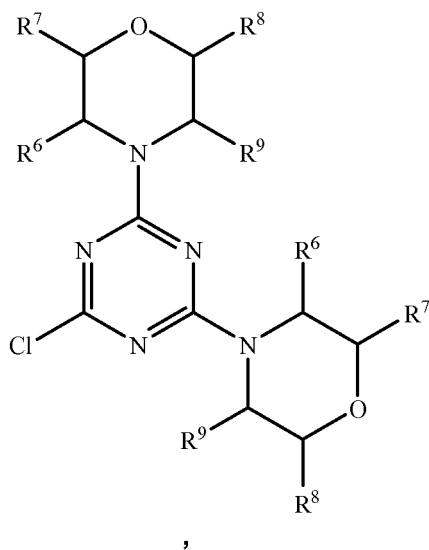
5 para formar el compuesto intermedio



El procedimiento de sintetización de compuestos de la Fórmula I, comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de diclorotriazina intermedio con

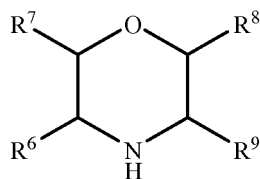


para formar el compuesto intermedio



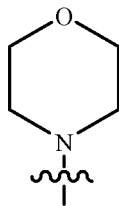
en el que cada R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se selecciona y se define independientemente de acuerdo con la fórmula I.

El procedimiento de sintetización de compuestos de la Fórmula I en la que el resto reaccionante



5

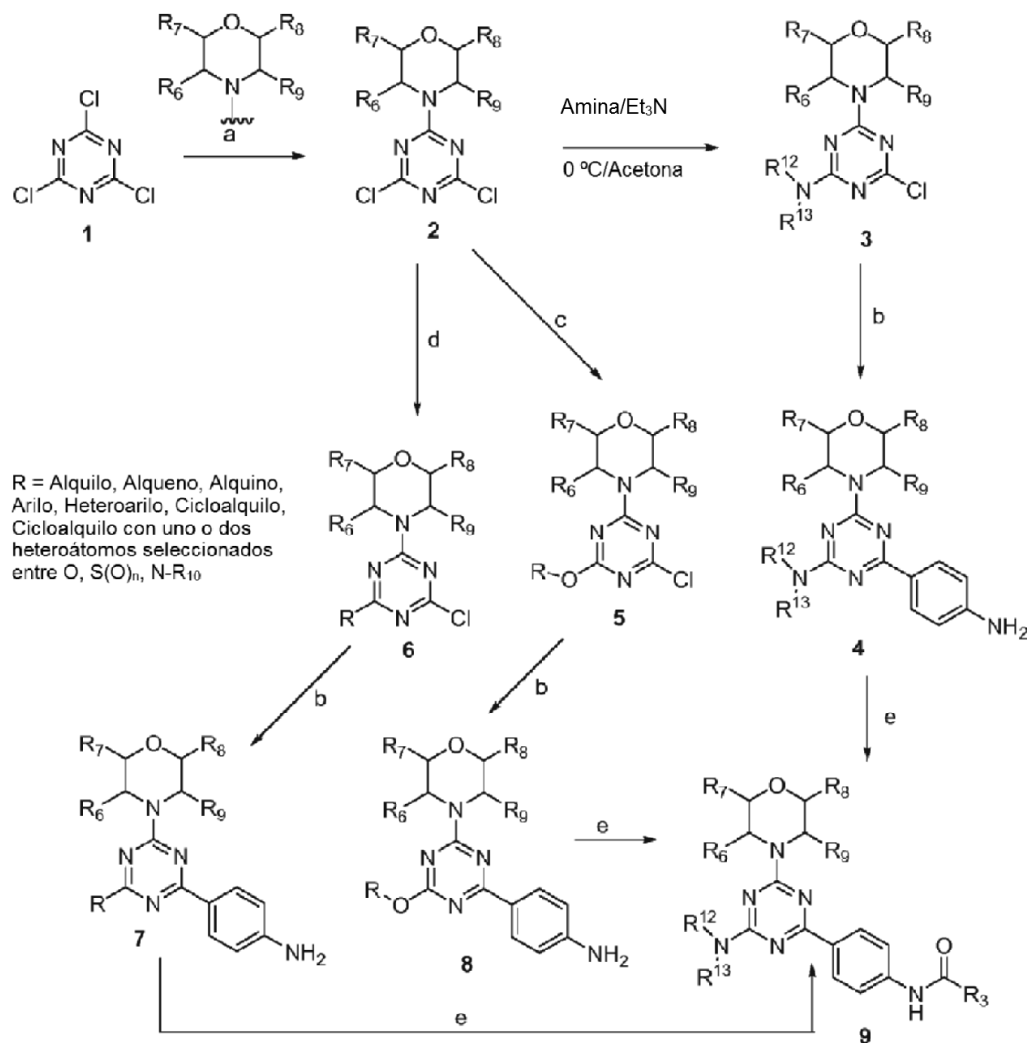
es



10

Los procedimientos usados para sintetizar los compuestos de la presente invención se describen en los Esquemas 1-12 y se ilustran en los ejemplos. Se pretende que las variaciones razonables de los procedimientos descritos estén dentro del ámbito de la presente invención:

Esquema 1

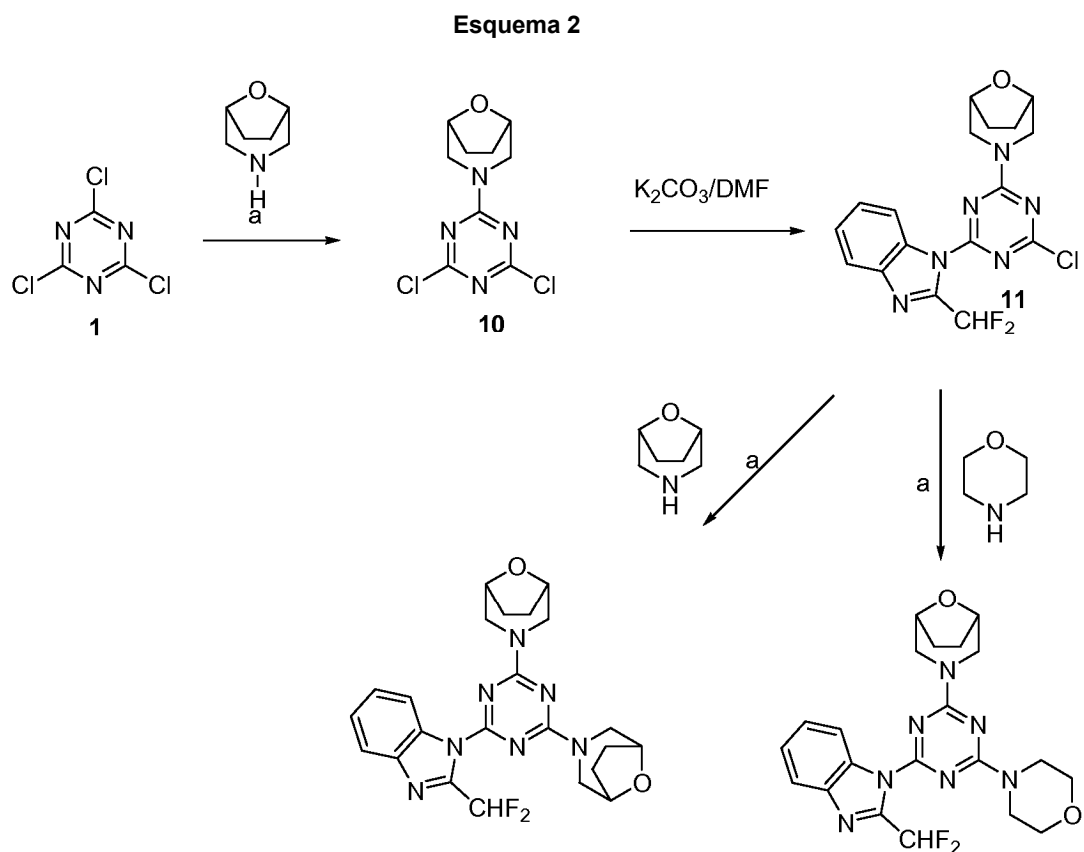


(a) Acetona/ H₂O/ Et₃N/ -10 °C; (b) ácido 4-aminofenil borónico/ (Ph₃)₄P(Pd)/ Na₂CO₃/ DME/ Reflujo u onda m (c) Alcohol correspondiente/ n-BuLi o NaH/ THF/ TA o Reflujo; (d) Cuando R = alquil RMgBr/ Pd (0)/ THF; cuando R = Alqueno o cicloalquilo con uno o dos heteroátomos, la transformación es a través de vinil estannano/ Pd(O)/ Disolvente orgánico/ Reflujo (acoplamiento de Stille); Cuando R = arilo o heteroarilo, la transformación es mediante un boronato de arilo/ (Ph₃)₄P(Pd)/ Na₂CO₃/ DME/ Reflujo u onda m (acoplamiento de Suzuki); (e) Cuando R₃ es -OR₅, DCM/ ClCOOR₅/ Et₃N/ 0 °C-TA; Cuando R₅ es NHR₅, DMAP/ DCM/ R₅NCO o (COCl₂)₂/ Et₃N/R₅NH₂

Los compuestos de las presentes invenciones se prepararon mediante una secuencia multi etapa como se representa en el Esquema 1. Un átomo de cloro a la vez se reemplazó selectivamente a diferentes temperaturas. El cloruro del ácido cianúrico 1 disponible en el mercado se hizo reaccionar con morfolina o derivados de morfolina sustituidos a -10 °C para dar el derivado de mono morfolina 2. Este intermedio de pivotal 2 puede hacerse reaccionar con diferentes nucleó filios. En esta presente invención, los intermedios 2 se hacen reaccionar con diferentes aminas y alcoholes para dar 3 y 5 respectivamente. El tercer átomo de cloro en los intermedios 3 y 5 se reemplazó por ácido 4-aminoarilo y aminoheteroarilborónico en presencia de (Ph₃)₄P(Pd)/ Na₂CO₃/ DME/ Condición de reflujo o microondas para producir 4 y 8 respectivamente. El grupo amino se convirtió en los derivados de urea por dos procedimientos diferentes dependiendo de la disponibilidad del material de partida. Algunos de los ejemplos indicados en el presente documento se transformaron en el derivado de urea haciendo reaccionar 4 u 8 con un derivado de isocianato apropiadamente sustituido. Muchos de los derivados de urea indicados en el presente documento se prepararon haciendo reaccionar los intermedios 4 u 8 con trifosgeno/Et₃N y un derivado de amina primaria apropiadamente sustituido. Los correspondientes derivados de carbamato se prepararon haciendo reaccionar los intermedios 4 u 8 con reactivos de clorofornato apropiadamente sustituidos. Los intermedios 2 también se usaron para preparar los derivados de 6, en el que en R es un alquilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo. Haciendo reaccionar 6 con los grupos alquilo o cicloalquilo introducidos por alquilo apropiadamente sustituidos en el intermedio 6 o bromuro de cicloalquil magnesio o el correspondiente reactivo de organo-cinc

- 5 apropiadamente sustituido. Los alquenos pueden introducirse en el compuesto 6 mediante un Pd catalizado con derivados de vinil estaño adecuadamente sustituidos. De igual forma, los sustituyentes de arilo o heteroarilo pueden introducirse, ya sea haciendo reaccionar 6 con el correspondiente ácido borónico (acoplamiento de Suzuki) o bromuro de aril o heteroaril magnesio. Los alquinos pueden introducirse haciendo reaccionar el compuesto 6 con un alquino sustituido de forma apropiada y Pd (0). El alquino y el alqueno introducidos también pueden ser funcionalmente convertidos en otros derivados tales como alquilo, alcohol y restos de amina. Los procedimientos detallados se describen en la sección experimental para cada derivado preparado.

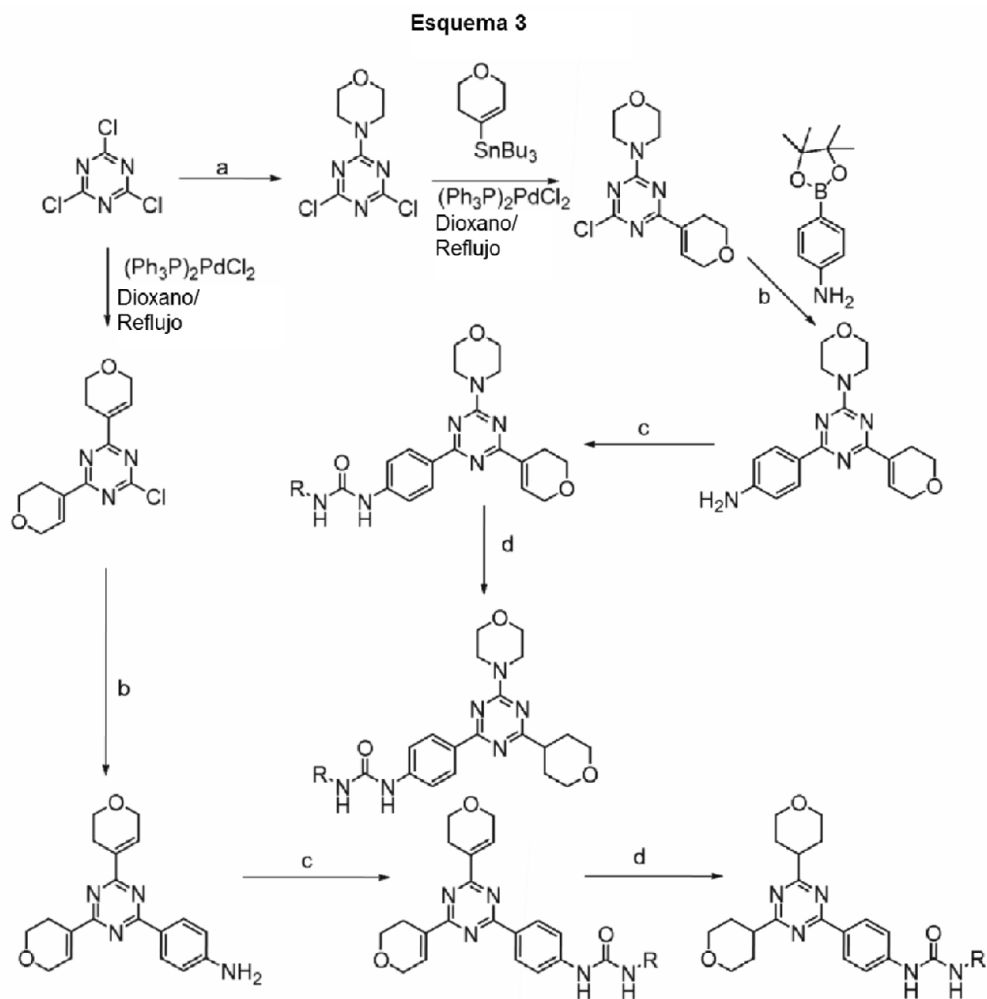
Esquema 2



10

Determinados compuestos de la invención se prepararon por los procedimientos indicados en el Esquema 2.

Esquema 3

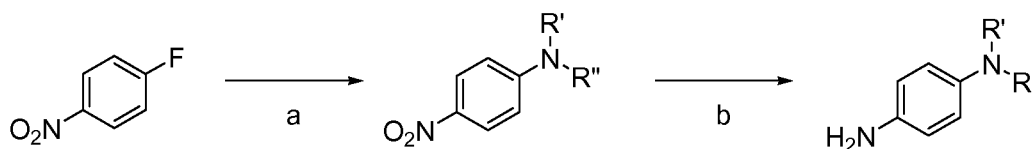


(a) 1 Equiv. de morfolina/ Et₃N/ Acetona/ Agua/ -20 °C; (b) (Ph₃P)₄Pd, DME, Na₂CO₃, Reflujo;
 (c) RNCO, CH₂Cl₂, TA o (COCl₂)₃, RNH₂, Et₃N, CHCl₃; (d) H₂/ Pd (O)

- 5 Los compuestos de la invención también pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 3.

Esquema 4

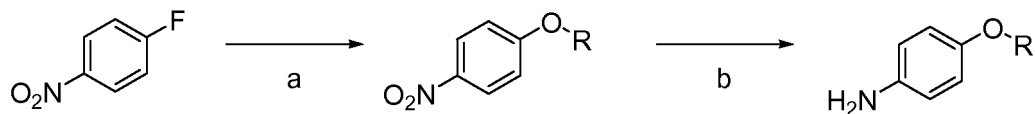
Los intermedios de benceno-1,4-diamina se prepararon a partir de 4-fluoronitrobenzeno y



- 10 (a) NHR'R'V tolueno; (b) H₂/paladio sobre carbono, acetato de etilo, metanol.
NOTA: Si R' o R''= H o contiene una amina nucleófila, esa amina se convirtió en su derivado Boc. La desprotección se consigue después de la etapa final de formación de urea.

la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 5



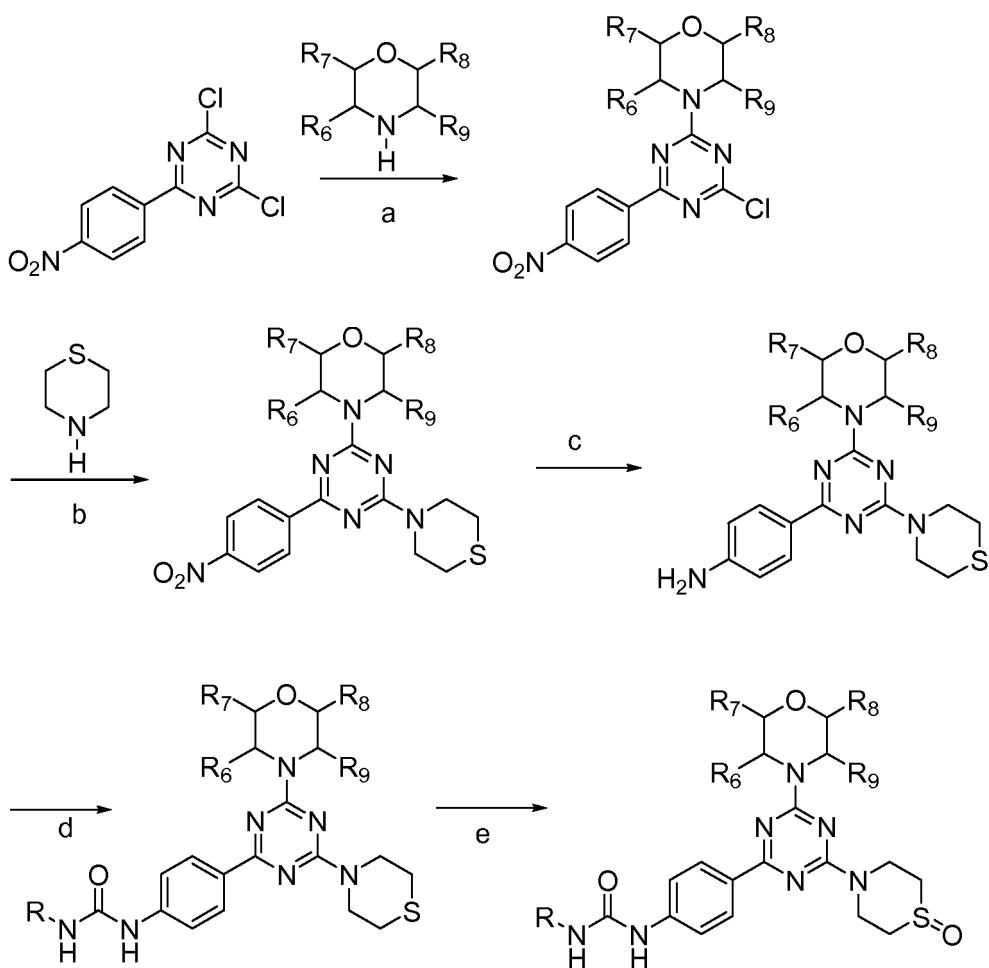
(a) ROH/ NaH/ tolueno; (b) H₂/paladio sobre carbono, acetato de etilo, metanol.

NOTA: Si R contiene una amina nucleófila, esa amina se convirtió en su derivado Boc. La desprotección se consigue después de la etapa final de formación de urea.

5

Los intermedios de 4-(alcoxi)anilina se prepararon a partir de 4-fluoronitrobenzeno y el alcohol apropiado como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 6



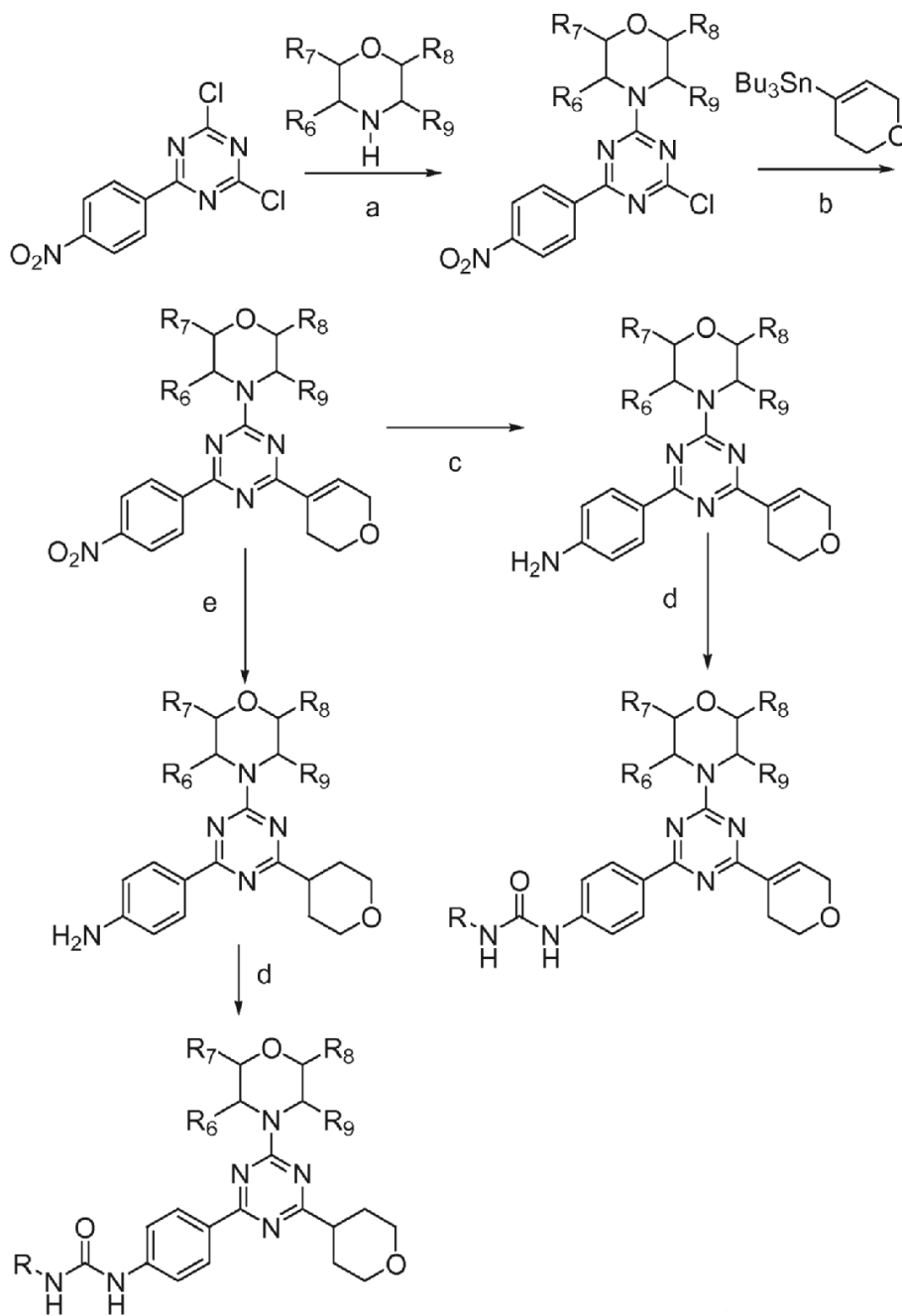
10

(a) Na₂CO₃, acetona, agua; (b) NaHCO₃, acetona, agua
(c) SnCl₂, piridina, DMF; (d) trifosgeno, Et₃N, CH₂Cl₂, después RNH₂
(e) oxone, acetonitrilo, agua.

Los compuestos de tiomorfolina y bis morfolina se prepararon a partir de 2,4-dicloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina y los reactivos de morfolina y tiomorfolina apropiados como se muestra en el Esquema 6.

15

Esquema 7



(a) Na₂CO₃, acetona, agua; (b) Pd(PPh₃)₄, tolueno

(c) Fe, ácido acético, acetato de etilo, agua

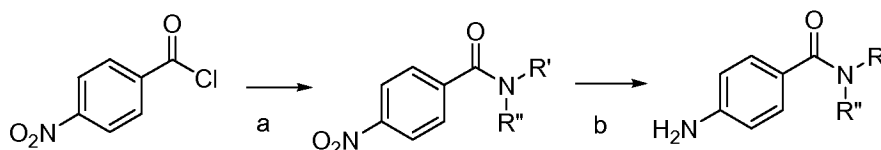
(d) trifosgeno, Et₃N, CH₂Cl₂, después RNH₂

(e) H₂/Pd-C, acetato de etilo, cloruro de metileno, metanol.

5

Los compuestos de dihidropirano y tetrahidropirano se prepararon a partir de 2,4-dicloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina, tributil(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)estannano y la morfolina apropiada como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 8



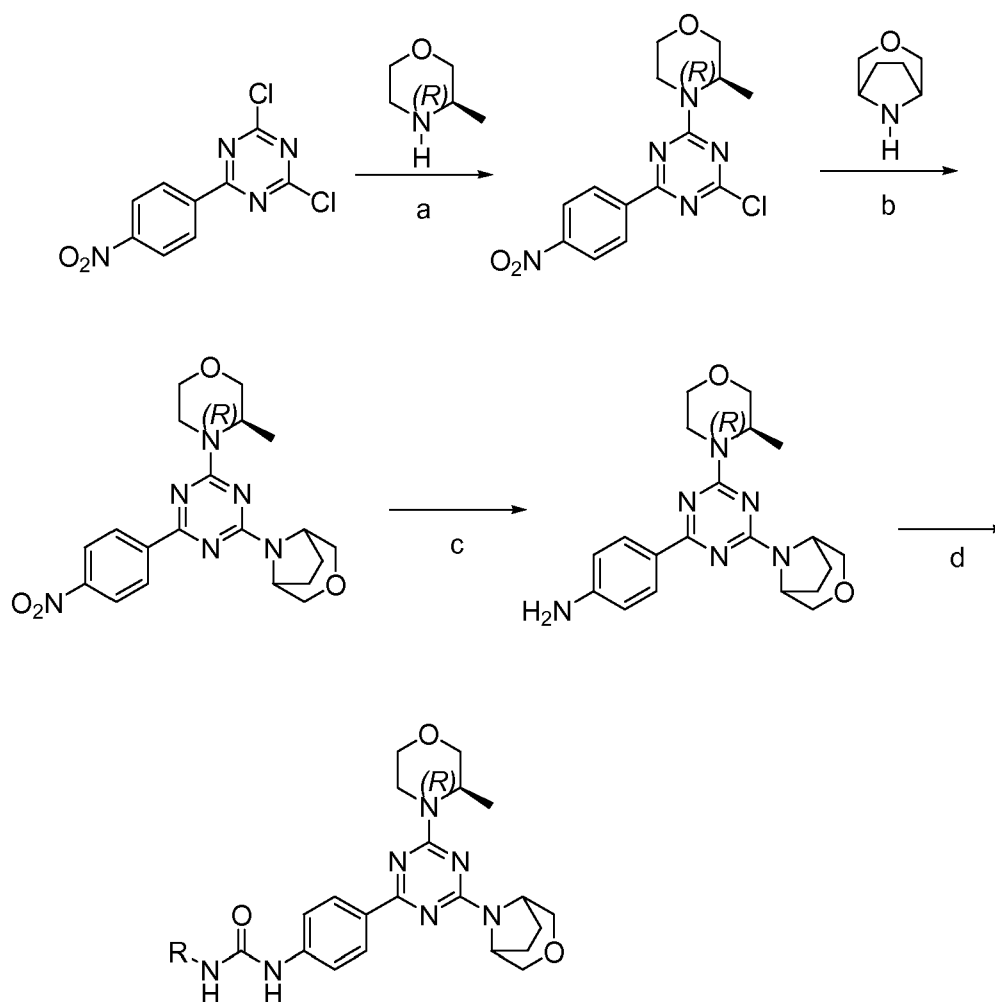
(a) $\text{NHR}'\text{R}''$, Et_3N , CH_2Cl_2

(b) H_2 , paladio sobre carbono, acetato de etilo, metanol.

5 NOTA: Si R_1 o R_2 contiene una amina nucleófila, esa amina se convirtió en su derivado Boc. La desprotección se consigue después de la etapa final de formación de urea.

Los intermedios de (4-aminofenil)(piperazin-1-il)metanona se prepararon a partir del cloruro de 4-nitrobenzoilo y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 9



(a) Na_2CO_3 , acetona, agua; (b) NaHCO_3 , acetona, agua

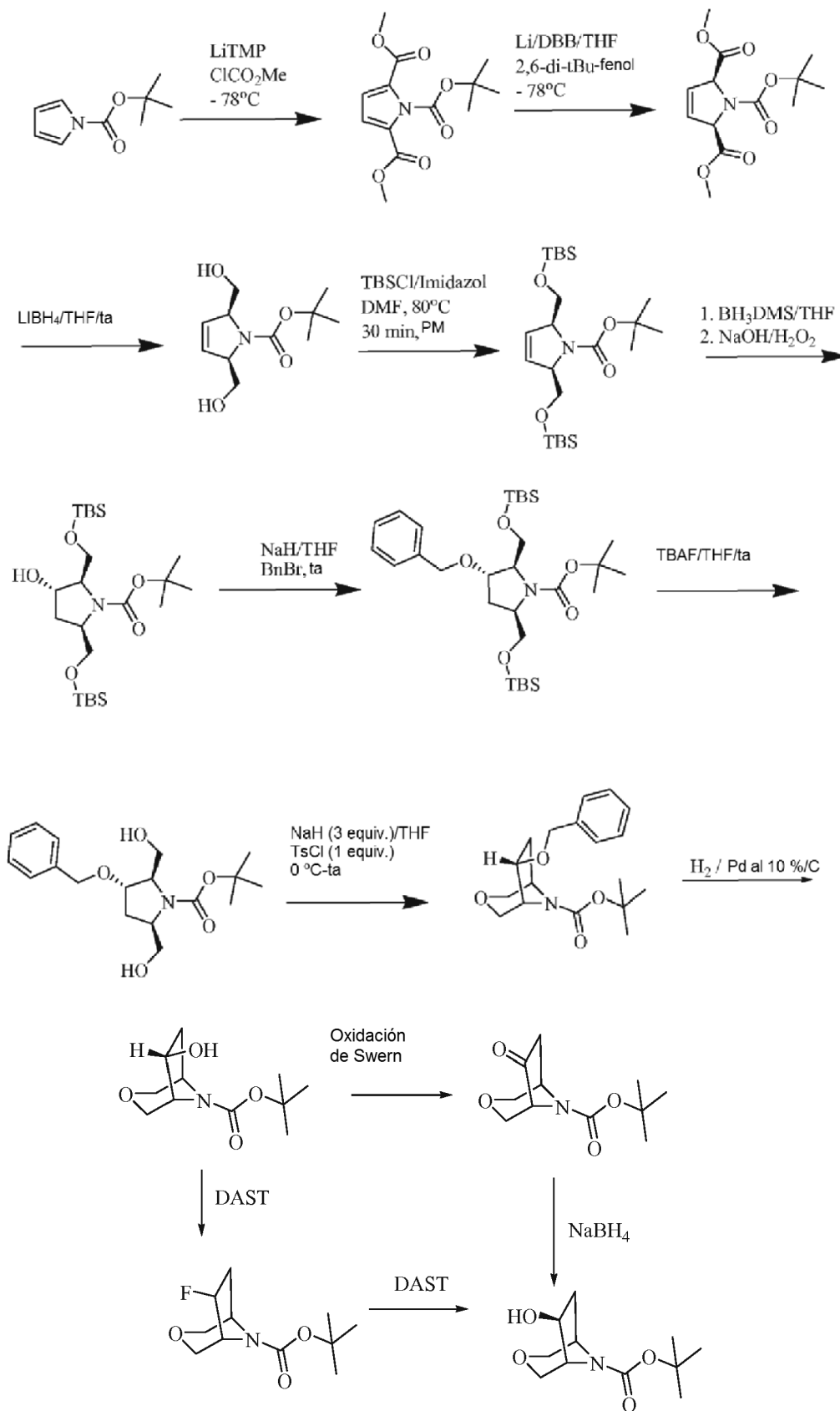
(c) H_2 -Pd-C, acetato de etilo, cloruro de metileno, metanol

(d) trifosgeno, Et_3N , CH_2Cl_2 , después RNH_2 .

10

15 Los compuestos de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-urea se prepararon a partir de 2,4-dicloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina, (R)-3-metilmorfolina, clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 9.

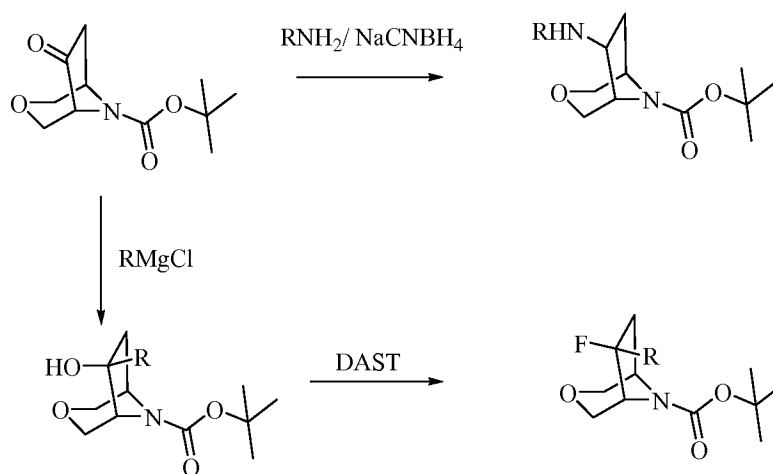
Esquema 10



La preparación de ambos isómeros (6S') (6R') de 6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-

butilo a partir de 1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo se muestra en el Esquema 10.

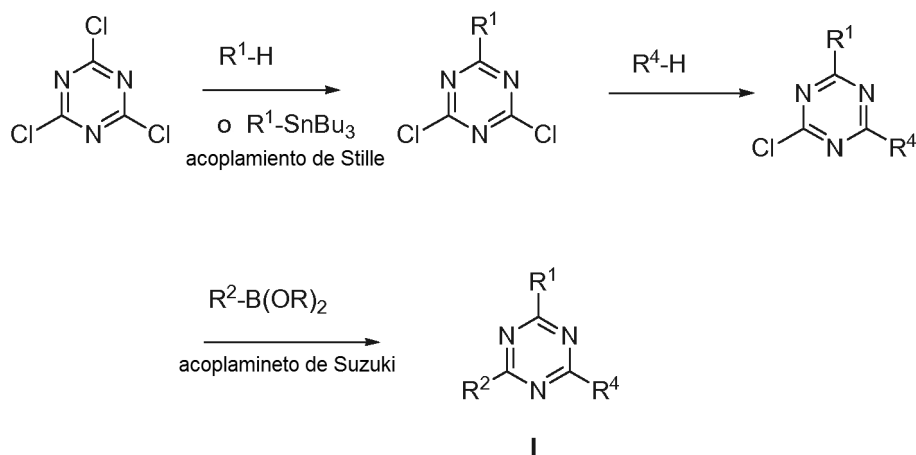
Esquema 11



R = Alquilo, arilo o heteroarilo

- 5 Los compuestos de 6-amino-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (6S')-*terc*-butilo y 6-fluoro-6-(alquil, aril, o heteroaril)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (6R')-*terc*-butilo pueden prepararse a partir de 6-oxo-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (Esquema 10) y la amina apropiada o reactivo de Grignard como se muestra en el Esquema 11.

Esquema 12



10

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de cloruro cianúrico como se muestra en el Esquema 12.

Definiciones

Las siguientes definiciones se usan en combinación con los compuestos de la presente invención a menos que el contexto indique otra cosa. En general, el número de átomos de carbono presente en un grupo dado se designa "C_x-C_y", en el que x e y son los límites inferiores y superiores, respectivamente. Por ejemplo, un grupo designado como "C₁-C₆" contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El número de carbonos como se usa en las definiciones se refiere a la cadena principal de carbono y a la ramificación de carbono, pero no se incluyen los átomos de carbono de los sustituyentes, tal como sustituciones alcoxi y similares. A menos que se indique otra cosa, la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se llega mediante el nombramiento de izquierda a derecha de la parte terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril C₆-C₁₄)-(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-. Los términos no definidos en el presente documento tienen el significado comúnmente atribuido a ellos por los expertos en la materia.

"Acil-" se refiere a un grupo que tiene configuración lineal, ramificada o cíclica o una combinación del mismo, unidos

a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo. Tales grupos pueden ser saturados o insaturados, alifáticos o aromáticos y carbocíclicos o heterocíclicos. Los ejemplos de un grupo acil C₁-C₈ incluyen acetil-, benzoil-, nicotinoil-, propionil-, isobutiril-, oxalil- y similares. Acilo inferior se refiere a grupos acilo que contienen de uno a cuatro carbonos. Un grupo acilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos:

5 halógeno, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₈-.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número de átomos de carbono indicados, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₁₂ puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ incluyen, pero no se limitan a, metilo, propilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-metilhex-1-ilo, 2,3-dimetilpent-2-ilo, 3-etilpent-1-ilo, octilo, 2-metilhept-2-ilo, 2,3-dimetilhex-1-ilo y 2,3,3-trimetilpent-1-ilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluyen: halógeno, -NH₂, (alquil C₁-C₆)NH, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)N-, -N(alquil C₁-C₃)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₄-, heteroarilo C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₈-, haloalquil C₁-C₆-, aminoalquil C₁-C₆-, -OC(O)(alquilo C₁-C₆), carboxiamidoalquil C₁-C₆- y -NO₂.

"Alcadienilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos dos dobles enlaces, y puede presentarse ya sea en la conformación E o Z. Los ejemplos de un grupo alcadienilo C₄-C₆ incluyen, pero no se limitan a, buta-1,3-dienilo, buta-2,3-dienilo, isoprenilo, penta-1,3-dienilo y penta-2,4-dien-2-ilo.

"Alcadiinilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos dos triples enlaces. Los ejemplos de un grupo alcadiinilo C₄-C₆ incluyen, pero no se limitan a, buta-1,3-diinilo, buta-2,3-diinilo, penta-1,3-diinilo y penta-2,4-diinilo.

"Alquenilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace y puede presentarse en la conformación E o Z. Los ejemplos de un grupo alquenilo C₂-C₈ incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno y 4-octeno. Los ejemplos de un grupo alquenilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno e isohexeno. Los ejemplos de un grupo alquenilo C₃-C₈ incluyen, pero no se limitan a, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno y 4-octeno. Los ejemplos de un grupo alquenilo C₃-C₆ incluyen, pero no se limitan a, prop-2-enilo, but-3-enilo, but-2-enilo, 2-metilalilo, pent-4-enilo y hex-5-enilo. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluyen: halógeno, -NH₂, (alquil C₁-C₆)NH-, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)N-, -N(alquil C₁-C₃)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquilo C₁-C₆-, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₄-, heteroarilo C₁-C₆- y cicloalquilo C₃-C₈-.

"Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos de grupos alquinilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, isobutino, sec-butino, 1-pentino, 2-pentino, isopentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino e isohexino. Los ejemplos de grupos alquinilo C₃-C₆ incluyen, pero no se limitan a, prop-2-inilo, but-3-inilo, but-2-inilo, pent-4-inilo y hex-5-inilo. Los ejemplos de grupos alquinilo C₃-C₈ incluyen, pero no se limitan a, prop-2-inilo, but-3-inilo, but-2-inilo, pent-4-inilo, hex-5-inilo, hept-3-inilo, 2-metilhex-3-inilo, oct-4-inilo y 2-metilhept-3-inilo. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluyen: halógeno, -NH₂, (alquil C₁-C₆)NH, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)N-, -N(alquil C₁-C₃)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₄-, heteroarilo C₁-C₆- y cicloalquilo C₃-C₈-.

"Alcoxi-" se refiere al grupo R-O- en el que R es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Los grupos de alcoxi C₁-C₆- ejemplares incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, *n*-propoxi, 1-propoxi, *n*-butoxi y *t*-butoxi. Un grupo alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, alcoxi C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₈-, haloalquil C₁-C₆-, amino(alquil C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)carboxil-, carboxiamidoalquil C₁-C₆- u O₂N-.

"(Alcoxi)carbonil-" se refiere al grupo alquil-O-C(O)-. Los grupos (alcoxi C₁-C₆)carbonil- ejemplares incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, *n*-propoxi, 1-propoxi, *n*-butoxi y *t*-butoxi. Un grupo (alcoxi)carbonilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, alcoxi C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-

C₁₄-, heteroaril C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₈-, haloalquil C₁-C₆-, amino(alquil C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)carboxil-, carboxiamidoalquil C₁-C₆- u O₂N-.

5 "(Alquil)amido-" se refiere a un grupo -C(O)NH- en el que el átomo de nitrógeno de dicho grupo se une a un grupo alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un grupo (alquil C₁-C₆)amido- incluyen, pero no se limitan a, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -C(O)NH-C(CH₃)₃ and -C(O)NHCH₂C(CH₃)₃.

10 "(Alquil)amino-" se refiere a un grupo -NH-, estando el átomo de nitrógeno de dicho grupo unido a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un grupo (alquil C₁-C₆)amino- incluyen, pero no se limitan a CH₃NH-, CH₃CH₂NH-, CH₃CH₂CH₂NH-, CH₃CH₂CH₂CH₂NH-, (CH₃)₂CHNH-, (CH₃)₂CHCH₂NH-, CH₃CH₂CH(CH₃)NH- y (CH₃)₃CNH-. Un grupo (alquil)amino puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₈-, haloalquil C₁-C₆-, amino(alquil C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)carboxil-, carboxiamidoalquil C₁-C₆- u O₂N-.

15 "Aminoalquil-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados con -NH₂; uno o ambos H del NH₂ pueden reemplazarse por un sustituyente.

20 "Alquilcarboxil-" se refiere a un grupo alquilo, definido anteriormente que se une a la estructura precursora a través del átomo de oxígeno de una funcionalidad carboxilo (C(O)-O-). Los ejemplos de (alquil C₁-C₆)carboxil- incluyen acetoxi, propionoxi, propilcarboxilo e isopentilcarboxilo.

25 "(Alquil)carboxiamido-" se refiere a un grupo -NHC(O)- en el que el átomo de carbono del carbonilo de dicho grupo se une a un grupo alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un grupo (alquil C₁-C₆)carboxiamido- incluyen, pero no se limitan a, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -NHC(O)CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, -NHC(O)-C(CH₃)₃ y -NHC(O)CH₂C(CH₃)₃.

30 "Alquilenilo", "alquenileno" y "alquinileno" se refiere a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, como se ha definido anteriormente, que tienen dos puntos dentro de una estructura química. Los ejemplos de alquilenilo C₁-C₆ incluyen etileno, propileno y dimetilpropileno. Igualmente, los ejemplos de alquenileno C₂-C₆ incluyen etenileno y propenileno. Los ejemplos de alquinileno C₂-C₆ incluyen etenileno y propinileno.

35 Arilo se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático. Los ejemplos de un grupo arilo C₆-C₁₄ incluyen, pero no se limitan a, fenilo, α-naftilo, β-naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, bifenileno y acenanaftilo. Los ejemplos de un grupo arilo C₆-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, fenilo, α-naftilo, β-naftilo, bifenilo y tetrahidronaftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluye: alquil C₁-C₆, halo, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C₁-C₆)-, -NH₂, aminoalquil-, dialquilamino-, -COOH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), N-alquilamido-, -C(O)NH₂, (alquil C₁-C₆)amido- o -NO₂.

40 "(Aрил)alquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado con un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Los restos (aril C₆-C₁₄)alquil- incluyen bencilo, bencidrido, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares. Un grupo (aril)alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, H₂N-, hidroxilo, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₈-, haloalquil C₁-C₆-, amino(alquil C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)carboxil-, carboxiamidoalquil C₁-C₆- u O₂N-.

45 "(Aрил)amino" se refiere a un radical de fórmula (aril)-NH-, en el que el arilo es como se ha definido anteriormente. "(Aрил)oxi" se refiere al grupo Ar-O- en el que Ar es un grupo arilo, como se ha definido anteriormente.

50 "Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado, no aromático. Los ejemplos representativos de un cicloalquilo C₃-C₁₂ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexileno, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalen-1-ilo, octahidro-1H-inden-2-ilo, decahidro-1H-benzo[7]annulen-2-ilo y dodecahidros-indacen-4-ilo. Los ejemplos representativos de un cicloalquilo C₃-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexileno, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalen-1-ilo y octahidro-1 H-inden-2-ilo. Los ejemplos representativos de un cicloalquilo C₃-C₈ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexileno, cicloheptilo, ciclooctilo y octahidropentalen-2-ilo. Un cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluyen: halógeno, -NH₂, (alquil C₁-C₆)NH-, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)N-, -N(alquil C₁-C₃)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)H-, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, -C(O)OH-, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₄-, heteroarilo C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₈-, haloalquil C₁-C₆-, aminoalquil C₁-C₆-, OC(O)(alquilo C₁-C₆), carboxiamidoalquil C₁-C₆- y -NO₂. Adicionalmente, cada uno de cualquiera de los dos átomos

de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del anillo carbocíclico puede sustituirse por un átomo de oxígeno para formar un sustituyente oxo (=O).

"Cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico, insaturado, no aromático que contiene al menos un doble enlace que conecta dos átomos de carbono. Los representativos ejemplos de un cicloalquenilo C₅-C₈ incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 4,4a-octalin-3-ilo y ciclooctenilo. Un cicloalquenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluyen: halógeno, -NH₂, (alquil C₁-C₆)NH, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)N-, -N(alquil C₁-C₃)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈. Adicionalmente, cada uno de cualquiera de los dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del anillo carbocíclico puede sustituirse por un átomo de oxígeno para formar un sustituyente oxo (=O).

"Di(alquil)amino-" se refiere a un átomo de nitrógeno unido a dos grupos alquilo, como se ha definido anteriormente. Cada grupo alquilo puede seleccionarse independientemente. Los ejemplos representativos de un grupo di(alquil C₁-C₆)amino- incluyen, pero no se limitan a, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH(CH₃)₂)₂, -N(CH(CH₃)₂)(CH₃), -N(CH₂CH(CH₃)₂)₂, -NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)₂, -N(C(CH₃)₃)₂, -N(C(CH₃)₃)(CH₃) y -N(CH₃)(CH₂CH₃). Los dos grupos alquilo en el átomo de nitrógeno, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 3- a 7- miembros en el que hasta dos átomos de carbono del heterociclo pueden reemplazarse con -N(H)-, -N(alquil C₁-C₆)-, -N(cicloalquil C₃-C₈)-, -N(aril C-C₁₄)-, -N(heteroaril C₁-C₆)-, -N(amino(alquil C₁-C₆))-, -N(arilamino C₆-C₁₄)-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-.

"Halo" o "halógeno" se refiere a -F, -Cl, -Br e -I.

"Haloalquil C₁-C₆-" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ se han reemplazado con -F, -Cl, -Br o -I. Cada sustitución puede seleccionarse independientemente de -F, -Cl, -Br o -I. Los ejemplos representativos de un grupo haloalquil C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, -CH₂F, -CCl₃, -CF₃, CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH(Br)CH₃, -CH₂CH(Cl)CH₂CH₃, -CH(F)CH₂CH₃ y -C(CH₃)₂(CH₂Cl).

"Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático, monocíclico, bicíclico o policíclico, que contiene al menos un átomo de anillo seleccionado entre los heteroátomos de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo C₁-C₆ incluyen furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, bencisoxazol, bencimidazol, N-metilbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolina, piridina e isoquinolina. Los grupos heteroarilo C₁-C₆ bicíclicos incluyen aquellos en los que un anillo de fenilo, piridina, pirimidina o piridazina se condensa a un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, un átomo de nitrógeno junto con un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, o un átomo de anillo O o S. Los ejemplos de grupos heteroarilo C₁-C₄ monocíclicos incluyen 2H-tetrazol, 3H-1,2,4-triazol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol y pirrol. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluye: alquil C₁-C₆, halo, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C₁-C₆)-, -NH₂, aminoalquil-, dialquilamino-, -COOH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), N-alquilamido-, -C(O)NH₂, (alquil C₁-C₆)amido- o -NO₂.

"(Heteroaril)alquil-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con un grupo heteroaril- como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de restos de (heteroaril C₁-C₆)alquil- incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiofeniletilo, 3-piridilpropilo, 2-quinolinilmetilo, 2-indolilmetilo y similares. Un grupo (heteroaril)alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, H₂N-, hidroxilo, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₈-, haloalquil C₁-C₆-, amino(alquil C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)carboxil-, carboxiamidoalquil C₁-C₆- u O₂N-.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de azufre, nitrógeno u oxígeno.

"Heterociclo" o "heterocicliilo" se refiere a grupos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos en el que al menos un átomo de anillo es heteroátomo. Un heterociclo puede ser saturado o parcialmente saturado. Los grupos heterocicliil C₁-C₆ ejemplares incluyen, pero no se limitan a aziridina, oxirano, oxireno, tiirano, pirrolina, pirrolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, ditiolano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiino, piperazina, oxazina, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 7-oxa-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2,7-dioxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3,6-dioxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 5,7-dioxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano, 6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilo, 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 7-

metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, 3-oxa-g-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, tiазина, ditiano y dioxano. Los anillos o sistemas de anillo de heterociclo contemplados tienen un mínimo de 3 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, los radicales de heterociclil C₁- incluirán, pero sin limitarse a oxazirano, diaziridino y diazirino. Los radicales de heterociclil C₂- incluyen, pero no se limitan a aziridino, oxirano y diazetidino, los radicales de C₆heterociclil- incluyen, pero no se limitan a azecano, tetrahydroquinolino y perhidroisoquinolino. Un grupo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluye: alquil C₁-C₆, halo, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C₁-C₆)-, -NH₂, aminoalquil-, dialquilamino-, -COOH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), N-alquilamido-, -C(O)NH₂, (alquil C₁-C₆)amido- o -NO₂.

"Heterociclil(alquil)-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con un grupo heterociclo como se ha definido anteriormente. Los restos heterociclil(alquil C₁-C₆)- incluyen 2-piridilmetilo, 1-piperazilmetilo, 4-morfolinilpropilo, 6-piperazilhexilo y similares. Un grupo heterociclil(alquilo) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₈-.

"Hidroxilalquil-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con grupos hidroxilo. Los ejemplos de los restos de hidroxilalquil C₁-C₆- incluyen, por ejemplo, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH(CH₃)CH₂OH y homólogos superiores.

"Heterociclilo monocíclico" se refiere a grupos monocíclicos en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo. Un heterociclo puede ser saturado o parcialmente saturado. Los grupos heterociclil C₁-C₆- monocíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitarse a aziridina, oxirano, oxireno, tiirano, pirrolina, pirrolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, ditiolano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiino, piperazina, oxazina, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, tiазina, ditiano y dioxano. Los sistemas de anillo heterociclo contemplados tienen un mínimo de 3 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, los radicales de heterociclil C₁- incluirán, pero sin limitarse a oxazirano, diaziridino y diazirino. Los radicales de heterociclil C₂- incluyen, pero no se limitan a aziridino, oxirano y diazetidino, los radicales de heterociclil C₆- incluyen, pero no se limitan a azecano. Un grupo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluye: alquil C₁-C₆, halo, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C₁-C₆)-, -NH₂, aminoalquil-, dialquilamino-, -COOH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), N-alquilamido-, -C(O)NH₂, (alquil C₁-C₆)amido- o -NO₂.

"Perfluoroalquil-" se refiere a un grupo alquilo, definido anteriormente, que tiene dos o más átomos de flúor. Los ejemplos de un grupo perfluoroalquil C₁-C₆- incluyen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃ y CH(CF₃)₂.

Un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, un ratón, una rata, una cobaya, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo o un primate no humano, tal como un mono, chimpancé, un babuino o un gorila.

La expresión "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento, se refiere a que al menos a un átomo de hidrógeno del grupo opcionalmente sustituido se ha sustituido con halógeno, -NH₂, -NH(alquil C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₃)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NH C(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como sales acetato, aluminio, amonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-disulfonato), benzatrina (N,N'-dibenciletilendiamina), bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismuto, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, cansilato (alcanforsulfonato), carbonato, cloruro, colina, citrato, clavulato, dietanolamina, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato (alcanforsulfonato), esilato (etanosulfonato), etilendiamina, fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glucuronato, glutamato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-bis(dehidroabietil)etilenediamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, yoduro, isotionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, laurato, lauril sulfato, litio, magnesio, malato, maleato, mandelato, meglumina (1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol), mesilato, bromuro de metilo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (4,4'-metilbis-3-hidroxi-2-naftoato o embonato), pantotenato, fosfato, picrato, poligalaturonato, potasio, propionato, p-toluensulfonato, salicilato, sodio, estearato, suacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclatato (8-cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-diona), trietiyoduro, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol), valerato y sales de cinc.

Una "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un compuesto de la presente invención, es una cantidad eficaz para inhibir a mTOR o a PI3K en un sujeto. Algunos compuestos dentro de la presente invención poseen uno o más centros quirales, y la presente invención incluye cada enantiómero separado de tales compuestos así como mezclas

de los enantiómeros. Cuando existen múltiples centros quirales en los compuestos de la presente invención, la invención incluye cada combinación así como mezclas de las mismas. Se pretende que todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Es bien conocida en la materia, cómo preparar formas ópticamente activas, tales como
5 resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos.

Los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibidora de mTOR y por lo tanto, pueden utilizarse para inhibir el crecimiento celular anormal en el que está implicado mTOR. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento de trastornos en los que están asociadas las acciones de crecimiento celular anormal de mTOR, tales como restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía
10 diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, etc. En particular, los compuestos de la presente invención poseen excelentes efectos inhibidores del crecimiento de células cancerosas y son eficaces para tratar cánceres, preferentemente todos los tipos de cánceres sólidos y linfomas malignos y concretamente, leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer
15 de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, tumor cerebral, carcinoma de células renales avanzado, leucemia linfoblástica aguda, melanoma maligno, sarcoma de tejidos blandos u óseo, etc.

Los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibidora de PI3 cinasa y, por lo tanto, pueden utilizarse para inhibir el crecimiento celular anormal en el que están implicadas las PI3 cinasas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento de trastornos en los que están asociadas las acciones de crecimiento celular anormal de las PI3 cinasas, tales como restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos,
20 artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, etc. En particular, los compuestos de la presente invención poseen excelentes efectos inhibidores del crecimiento de células cancerosas y son eficaces para tratar cánceres, preferentemente todos los tipos de cánceres sólidos y linfomas malignos y concretamente, leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, tumor cerebral, carcinoma de células renales avanzado, leucemia linfoblástica aguda, melanoma maligno, sarcoma de tejidos blandos u óseo, etc.

Para uso terapéutico, los compuestos farmacológicamente activos de fórmula I normalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica que comprende como el (o como un) principio activo esencial al menos un compuesto de este tipo en asociación con un vehículo sólido o líquido farmacéuticamente aceptable y,
30 opcionalmente, con adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables, empleando técnicas estándar y convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen formas de dosificación adecuadas para administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa) bronquial o nasal. Por lo tanto, en caso de usar un vehículo sólido, la preparación puede adoptar la forma de comprimidos, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o en forma de un trocisco o pastilla para chupar. El vehículo sólido puede contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes para compresión, disgregantes, agentes humectantes y similares. Si se desea, el comprimido puede recubrirse con película mediante técnicas convencionales. En caso de usar un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa o puede ser un producto eco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos adicionales, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (incluyendo aceites comestibles), conservantes, así como agentes aromatizantes y/o colorantes. Para administración parenteral, un vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en su mayoría, aunque pueden utilizarse soluciones salinas, soluciones de glucosa y similares. También pueden usarse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse agentes de suspensión convencionales. También pueden añadirse conservantes, agentes tamponadores y similares convencionales a las formas de dosificación parenteral. Es particularmente útil la administración de un compuesto de fórmula I directamente en formulaciones parenterales. Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante técnicas convencionales adecuadas para la preparación deseada que contiene cantidades adecuadas del principio activo, es decir, el compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

La dosificación de los compuestos de fórmula I para lograr un efecto terapéutico dependerá no solo de factores tales como la edad, el peso y el sexo del paciente y del modo de administración, sino también del grado de actividad de activación de canales de potasio deseada y de la potencia del compuesto particular que se esté utilizando para el trastorno o la enfermedad concreta en cuestión. También se contempla que el tratamiento y la dosis del compuesto particular puede administrarse en forma de dosis unitaria y que un experto en la materia puede ajustar consecuentemente la forma de dosis unitaria para que refleje el nivel relativo de actividad. La decisión en cuanto a la dosis concreta que se va a emplear (y el número de veces que se va a administrar cada día) se encuentra dentro del criterio del médico y puede variarse mediante valoración de la dosis a las circunstancias particulares de la presente invención para producir efecto terapéutico deseado.

Una dosis adecuada de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo para un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece o que tenga probabilidad de padecer cualquier afección como se ha descrito en el presente documento es una cantidad de principio activo de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Para administración parenteral, la dosis puede estar en el intervalo de 0,1 mg/kg a 1 mg/kg de peso corporal para administración intravenosa. Para la administración oral, la dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. El principio activo se administrará preferentemente en dosis iguales de una a cuatro veces al día. Sin embargo, normalmente, se administra una dosis pequeña y la dosis se aumenta gradualmente hasta que se determina la dosis óptima para el hospedador que se esté tratando.

Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto que se administra realmente se determinará por un médico, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la elección del compuesto que se va a administrar, la vía de administración elegida, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

La cantidad del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para inhibir a mTOR o PI3K en un sujeto. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar en la identificación de intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se va a emplear también depende de la ruta de administración, la afección, la gravedad de la afección que se esté tratando, así como de los diversos factores físicos relacionados con el individuo que se esté tratando y puede decidirse según el criterio de un profesional del cuidado de la salud. Pueden administrarse dosis equivalentes a lo largo de diversos periodos de tiempo incluyendo, pero sin limitación, aproximadamente cada 2 horas, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 36 horas, aproximadamente cada 48 horas, aproximadamente cada 72 horas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada mes y aproximadamente cada dos meses. El número y la frecuencia de las dosis correspondientes a un ciclo de terapia completo se determinarán según el criterio de un profesional del cuidado de la salud. Las cantidades de dosificación eficaces descritas en el presente documento se refieren a cantidades totales administradas; es decir, en caso de que se administre más de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las cantidades de dosificación eficaces corresponden a la cantidad total administrada.

En una realización, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra concurrentemente con otro agente terapéutico.

En una realización, puede administrarse una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de otro agente terapéutico en la misma composición.

Las cantidades eficaces de los demás agentes son de sobra conocidas para los expertos en la materia. Sin embargo, se encuentra dentro de las competencias del experto en la materia determinar el intervalo de cantidad eficaz óptima del otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente terapéutico pueden actuar de manera aditiva o, en una realización, de manera sinérgica. En una realización de la invención, en los casos donde se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es menor de lo que sería su cantidad eficaz en los casos donde no se administra el otro agente terapéutico. En este caso, sin quedar ligados a teoría laguna, se considera que el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente terapéutico actúan de manera sinérgica. Los procedimientos útiles para preparar los compuestos de Fórmula I se muestran en los Ejemplos y ejemplos de referencia a continuación y se generalizan en los Esquemas 1-3:

Esquema 1:

Un experto en la materia reconocerá que los Esquemas 1-3 pueden adaptarse para producir los otros compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención.

Se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: ACN es acetonitrilo, AcOH es ácido acético, ATP es adenosin trifosfato, CHAPS es sal 3[(3-colamidopropil)dimetilaminonio]-propanosulfónica, DEAD es azodicarboxilato de dietilo, DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo, DMAP es dimetil aminopiridina, DMF es N,N-dimetilformamida, DMF-DMA es dimetilformamida dimetil acetal, DMSO es dimetilsulfóxido. Dowtherm™ es una mezcla eutéctica de bifenilo (C₁₂H₁₀) y óxido de difenilo (C₁₂H₁₀O). Dowtherm™ es una marca comercial registrada de Dow Corning Corporation. DPBS es Formulación Salina Tamponada con Fosfato Dulbecco, EDTA es ácido etilendiaminatetraacético, IEN significa Ionización por electronebulización, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, HEPES es ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico, GMF es Vidrio, Base de Hunig es diisopropiletilamina, HPLC es cromatografía líquida de alta presión, LPS es lipopolisacárido, MeCN es acetonitrilo, MeOH es metanol, EM es espectrometría de masas, NEt₃ es trietilamina, RMN es resonancia magnética nuclear, PBS es solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4), RPMI 1640 es un tampón (Sigma-Aldrich

Corp., St. Louis, MO, Estados Unidos), SDS es sulfato de dodecilo (sal sódica), SRB es Sulforhodamina B, TBSCI es cloruro de *tert*-butildimetilsililo, TCA es ácido tricloroacético, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, TLC es cromatografía de capa fina y TRIS es tris(hidroximetil)aminometano.

Procedimientos

- 5 Los procedimientos siguientes, indican la síntesis de los compuestos de Fórmula I y ejemplos de referencia. Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se presentan para ilustrar determinadas realizaciones de la presente invención, pero no debe interpretarse como limitante del ámbito de esta invención. **Ejemplo de referencia 1:** Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea

Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina:

- 10 A una solución en agitación de cloruro cianúrico (18,4 g, 10 mmol) en acetona (100 ml) y hielo picado (500 g), se le añadió una mezcla de trietilamina (30,0 g, exceso) y morfolina (17,4 g, 20 mmol) a -10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y durante 1 hora y se diluyó con 50 ml de agua. El sólido de color blanco separado se filtró y se lavó con agua. El sólido de color blanco se secó y se filtró. El producto en bruto que encontró que era puro y se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 25 g, 87 %; (M+H) 286,7

- 15 Etapa 2: Preparación de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina

- Una mezcla de 2-cloro-4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (1,4 g, 4,9 mmol), una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 0,061 mmol), solución de carbonato sódico 2 M (3 ml), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (1,6 g, 7,3 mmol) y DME (100 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de Celite™. El filtrado se lavó con agua (200 ml) y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. Este se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/hexanos (1:1) para dar 1,40 g, (rendimiento del 83 %) de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina en forma de un sólido amorfo. (M+H) 343.
- 20

Etapa 3: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea

- 25 A una mezcla de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,20 g 0,40 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) a 0 °C, se le añadieron trifosgeno (0,25 mg, 0,84 mmol) y trietilamina (3 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C y se añadió 4-amino piridina (0,10 g 0,83 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a la HPLC usando acetonitrilo/TFA como fase móvil para dar 98,2 mg (rendimiento del 36 %) de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea. (M+H) = 463,3.

- 30 Procedimiento A para la preparación de ureas usando isocianatos de arilo:

- A una mezcla agitada de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (140 mg, 0,40 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) en cloruro de metileno 100 (ml), se le añadió un exceso pequeño de isocianato de arilo (0,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a la mitad de su volumen original y el precipitado separado se recogió por filtración y se lavó con metanol (15 ml) y después con éter dietílico. En algunos casos el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyéndolo con los disolventes apropiados, dependiendo de la polaridad de los productos.
- 35

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento A:

Ejemplo de referencia 2: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-3-ilurea

- 40 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,08 g 0,23 mmol) e isocianato de 3-piridilo (30 mg, 0,25 mmol) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con MeOH al 10 %:acetato de etilo. Rendimiento; 60 mg (56 %); (M+H)= 463,5.

Ejemplo de referencia 3: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-fenilurea

- 45 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (140 mg, 0,40 mmol) e isocianato de fenilo (72 mg, 0,61 mmol), el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con acetato de etilo. Rendimiento: 0,128 g (68 %) (M+H) = 462,3

Ejemplo de referencia 4: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-tiofen-2-ilurea

- 50 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (60 mg, 0,17 mmol) e isocianato de 2-tienilo (18 mg, 0,14 mmol), el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color gris después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con acetato de etilo al 5 % metanol. Rendimiento: 12 mg (14 %); (M+H) =

470.

Ejemplo de referencia 5: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-metilfenil)urea

5 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140 g 0,40 mmol) e isocianato de 4-metilfenilo (74 mg, 0,56 mmol), el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento; 65 mg (33 %) (M+H)= 476,4

Ejemplo de referencia 6: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-fluorofenil)urea

Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140 g 0,40 mmol) e isocianato de 4-fluorofenilo (83 mg, 0,61 mmol), se aislaron 65 mg del producto del título (rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color blanco. (M+H) = 480,3

10 **Ejemplo de referencia 7:** Preparación de 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-urea

Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140 g 0,40 mmol) e isocianato de 2,4-dimetoxifenilo (131 mg, 0,73 mmol), el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento; 76 mg (36 %); (M+H)= 522,4

Ejemplo de referencia 8: Preparación de 1-(4-clorofenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-urea

15 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140 g 0,40 mmol) e isocianato de 4-clorofenilo (94 mg, 0,61 mmol), el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento; 60 mg (30 %); (M+H)= 496,3

Ejemplo de referencia 9: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-metoxifenil)urea

20 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140 g 0,40 mmol) e isocianato de 4-metoxifenilo (91 mg, 0,63 mmol) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento; 48 mg (24 %); (M+H)= 492,3

Ejemplo de referencia 10: Preparación de (4-clorofenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea

25 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140 g 0,40 mmol) e isocianato de 4-clorofenilo (94 mg, 0,61 mmol) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento; 60 mg (30 %); (M+H)= 496,3

Ejemplo de referencia 11: Preparación de (2,4-difluorofenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea

Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,105 g 0,30 mmol) e isocianato de 2,4-difluorofenilo (71 mg, 0,45 mmol) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento; 40 mg (27 %); (M+H)= 498,6

30 **Ejemplo de referencia 12:** Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-etilurea

Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,130 g 0,38 mmol) e isocianato de etilo (260 mg, exceso de 10 veces) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento; 38 mg (25 %); (M+H)= 414,4

35 **Ejemplo de referencia 13:** Preparación de 3-[[4-(4-[(4-fluorofenil)carbamoil]-amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina:

40 A una solución en agitación de cloruro cianúrico (18,4 g, 10 mmol) en acetona (100 ml) y hielo picado (500 g), se le añadió una mezcla de trietilamina (30,0 g, exceso) y morfolina (8,7 g, 10 mmol) a -10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y durante 1 hora y se diluyó con 50 ml de agua. El sólido de color blanco separado se filtró y se lavó con agua. El sólido de color blanco se secó y se filtró. El producto en bruto que encontró que era puro y se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 18 g, 76 %; (M+H) 236,4

Etapa 2: Preparación de 3-(4-cloro-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 A una solución en agitación de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (2,35 g, 10 mmol) en acetona (50 ml) y hielo picado, se le añadió lentamente una mezcla de trietilamina y 1-boc-3-(amino)azetidina (1,72 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y el sólido separado se filtró. El producto se secó y se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 3,0 g (81 %); (M+H) 373

Etapa 3: Preparación de *tert*-butil-3-4-(4-(4-aminofenil)-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato.

- Una mezcla de 3-(4-cloro-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 3,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en una cantidad catalítica (70 mg, 0061 mmol), solución de carbonato sódico 2 M (3 ml), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (0,97 g, 4,5 mmol), DME (100 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el disolvente se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de Celite™. La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (1:1) como un eluyente, para dar 0,86 g, (rendimiento del 68 %) de *terc*-butil-3-4-(4-(4-aminofenil)-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato. (M+H) 428
- 5
- Etapa 4: Preparación de 3-[[4-(4-[[4-fluorofenil]carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 10
- Una mezcla de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,23 mmol), 4-fluorofenilisocianato (63 mg, 0,46 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; Rendimiento de 40 mg (30 %); (M+H) 565,6
- 15
- Ejemplo de referencia 14:** Preparación de 3-[[4-morfolin-4-il-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo
- El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,32 mmol) fenilisocianato (58 mg, 0,49 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; Rendimiento de 40 mg (31 %); (M+H) 547,6
- 20
- Ejemplo de referencia 15:** Preparación de 3-[[4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-3-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo
- El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,32 mmol) 3-piridilisocianato (70 mg, 0,58 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; Rendimiento de 40 mg (23 %); (M+H) 548,7.
- 25
- Ejemplo de referencia 16:** Preparación de 3-[[4-(4-[[4-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 30
- El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,27 mmol) isocianato de 4-tolilo (40 mg, 0,30 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; Rendimiento de 85 mg (47 %); (M+H) 561,6.
- 35
- Ejemplo de referencia 17:** Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea
- A una solución en agitación de 3-[[4-morfolin-4-il-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 30 mg (0,055 mmol) en DCM, (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Rendimiento: 20 (83 %); (M+H) 447.
- 40
- Ejemplo de referencia 18:** Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea
- A una solución en agitación de 3-[[4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-3-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 30 mg (0,055 mmol) en DCM, (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Rendimiento: 21 (83 %); (M+H) 448,5.
- 45
- Ejemplo de referencia 19:** Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-fluorofenil)urea
- 50
- A una solución en agitación de 3-[[4-morfolin-4-il-6-{4-[(4-fluoro-fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 30 mg (0,053 mmol) en DCM, (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Rendimiento: 20 (83 %); (M+H) 465,5.
- Ejemplo de referencia 20:** Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-

metilfenil)urea

5 A una solución en agitación de 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(4-metil-fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 130 mg (0,23 mmol) en DCM, (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Rendimiento: 40 (37%); (M+H) 461,5.

Ejemplo de referencia 21: Preparación de 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 A una solución en agitación de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,47 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C, se le añadieron lentamente trifosgeno (300 mg) y trietilamina (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió 4-aminopiridina (200 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró. Se inactivó con agua fría y el sólido separado se filtró y se lavó con agua. Se secó y se purificó por Gilson HPLC. Rendimiento de 100 mg (40 %); (M+H) 548,6

15 **Ejemplo de referencia 22:** Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

A una solución en agitación de 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 40 mg (0,073 mmol) en DCM, (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Rendimiento: 26 (81 %); (M+H) 448,5.

20 **Ejemplo de referencia 23:** Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea

Etapa 1: Preparación de 3-(4-cloro-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

25 A una suspensión en agitación de acetona/hielo picado de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (1,5 g, 6,5 mmol), se le añadieron 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (980 mg, 6,5 mmol) y trietilamina (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 6 horas. Al final, el sólido separado se filtró y se lavó con agua. Se encontró que el producto crudo era lo suficientemente puro para transformaciones adicionales. Rendimiento: 2,0 g (99 %); pf. 118; (M+H) 313,1

Etapa 2: Preparación de 4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina

30 Una mezcla de 3-(4-cloro-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (2,0 g, 6,4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en una cantidad catalítica (100 mg), solución de carbonato sódico 2 M (5 ml), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (1,5 g, 6,43 mmol), DME (200 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de Celite™. La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (1:1) como un eluyente, para dar 1,4 g, (rendimiento del 59 %) del producto del título. pf. 154; (M+H) 369,4.

35 Etapa 3: Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea

40 El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (120 mg, 0,32 mmol) fenilisocianato (80 mg, 0,67 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; pf. 242; Rendimiento de 35 mg (28 %); (M+H) 488,56

Ejemplo de referencia 24: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

45 El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (100 mg, 0,27 mmol) 4-fluoro fenilisocianato (50 mg, 0,36 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; pf. 248; Rendimiento de 86 mg (86 %); (M+H) 506,4

Ejemplo de referencia 25: Preparación de 1-(4-metilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

50 El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (100 mg, 0,27 mmol) 4-tolilisocianato (60 mg, 0,45 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; pf. 228; Rendimiento de 80 mg (80 %); (M+H) 502,4

Siguiendo el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 25**, se prepararon los compuestos descritos en los **ejemplos de referencia 26 a 32**.

Ejemplo de referencia 26: 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-metilurea (M+H) 452,53

5 **Ejemplo de referencia 27:** [4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamato de 2-hidroxi-etilo (M+H) 483,54

Ejemplo de referencia 28: 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea (M+H) 612,8

10 **Ejemplo de referencia 29:** 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-etilurea (M+H) 466,56

Ejemplo de referencia 30: 1-ciclopropil-3-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (M+H) 478,55

Ejemplo de referencia 31: 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea (M+H) 515

15 **Ejemplo de referencia 32:** 1-[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea (M+H) 544,6

Ejemplo de referencia 33: Preparación de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina

Etapa 1: Síntesis de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina

20 A una solución de cloruro cianúrico (2,5 g, 13,5 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se le añadió gota a gota morfolina (1,14 g, 13,5 mmol) a -78 °C, seguido de la adición de Et₃N (3,0 ml, 21,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 20 min y después se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (3,027 g, rendimiento del 95 %). EM (IEN) m/z 235,1.

25 Etapa 2: Síntesis de 8-(4-cloro-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

30 A una solución de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina (2,34 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (1,645 g, 11 mmol) y Et₃N (4,2 ml, 30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,0 g, rendimiento del 96 %). EM (IEN) m/z 312,1.

Etapa 3: Síntesis de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina

35 A un vial de 10 ml se le añadieron 8-(4-cloro-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (311 mg, 1,0 mmol), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (328 mg, 1,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 5 % mol), 1,2-dimetoxietano (DME, 2,5 ml) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 30 min en un horno de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se sometió a separación por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (280 mg, rendimiento del 76 %). EM (IEN) m/z 369,2.

40 **Ejemplo de referencia 34:** Preparación de 1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea

45 A una solución de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) en CHCl₃ (1 ml) se le añadieron Et₃N (25 ml, 0,18 mmol) y trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió 4-aminopiridina (17 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se retiró, y el residuo se sometió a separación por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (sal 1TFA, 8,8 mg, rendimiento del 24 %). EM (IEN) m/z 489,2.

Ejemplo de referencia 35: Preparación de 4-[[[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida

50 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol), trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y 4-aminobenzamida (25 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color

blanquecino (10,6 mg, rendimiento del 33 %). EM (IEN) m/z 531,2.

Ejemplo de referencia 36: Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y 3-aminopiridina (17 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (sal 1TFA, 14,8 mg, rendimiento del 41 %). EM (IEN) m/z 489,5.

Ejemplo de referencia 37: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y 4-fluoroanilina (20 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14,8 mg, rendimiento del 49 %). EM (IEN) m/z 506,5.

- 15 **Ejemplo de referencia 38:** Preparación de 1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y alcohol 4-aminobencílico (22 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9,6 mg, rendimiento del 31 %). EM (IEN) m/z 518,5.

- 20 **Ejemplo de referencia 39:** Preparación de 1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y alcohol 4-aminofenético (24 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10,6 mg, rendimiento del 33 %). EM (IEN) m/z 532,5.

Ejemplo de referencia 40: Preparación de 4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de 2-(dietilamino)etilo

- 30 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y clorhidrato de procaína (50 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (sal 1TFA, 14,6 mg, rendimiento del 33 %). EM (IEN) m/z 613,6.

Ejemplo de referencia 41: Preparación de 1-(4-metilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y p-toluidina (20 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9,2 mg, rendimiento del 31 %). EM (IEN) m/z 502,5.

Ejemplo de referencia 42: Preparación de 1-(4-cianofenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 40 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y 4-aminobezonitrilo (21 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14,3 mg, rendimiento del 46 %). EM (IEN) m/z 513,5.

- 45 **Ejemplo de referencia 43:** Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (54 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (sal 2TFA, 3,2 mg, rendimiento del 7%). EM (IEN) m/z 586,6.

50

Ejemplo de referencia 44: Preparación de 1-isopropil-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) e isopropilamina (11 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (13,6 mg, rendimiento del 50%). EM (IEN) m/z 454,5.

Ejemplo de referencia 45: Preparación de 1-(2-hidroxietyl)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y etanolamina (11 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14,4 mg, rendimiento del 53%). EM (IEN) m/z 456,5.

Ejemplo de referencia 46: Preparación de 1-[2-(dimetilamino)etyl]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea, EM (ES⁺) 513,62 (M+H)⁺

15 **Ejemplo de referencia 47:** Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea, EM (IEN) m/z 489,3.

Ejemplo de referencia 48: Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea, pf 258 °C; EM (IEN) m/z 489,3.

20 Siguiendo el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 1**, etapa 3, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo de referencia 49: 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)urea EM (IEN) m/z 477,3.

Ejemplo de referencia 50: 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(2-hidroxietyl)fenil]urea EM (IEN) m/z 506,4.

25 **Ejemplo de referencia 51:** 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea.

Ejemplo de referencia 52: 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(1-hidroxietyl)fenil]urea EM (IEN) m/z 506,4.

Ejemplo de referencia 53: 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea EM (IEN) m/z 530,2.

30 **Ejemplo de referencia 54:** 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-hidroxifenil)urea EM (IEN) m/z 478,2.

Ejemplo de referencia 55: 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]urea EM (IEN) m/z 530,5.

Ejemplo de referencia 56: 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etyl]fenil]urea EM (IEN) m/z 621,54.

35 **Ejemplo de referencia 57:** 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[3-(1-hidroxietyl)fenil]urea EM (IEN) m/z 506,3.

Ejemplo de referencia 58: 4-({[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo EM (IEN) m/z 520,3.

40 **Ejemplo de referencia 59:** Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

Etapa 1: A una solución en agitación de NaH (50 % 460 mg) en THF seco, se le añadió lentamente tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,02 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió lentamente 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (2,35 g, 10 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se inactivó lentamente con agua enfriada con hielo. Se extrajo con CHCl₃; se lavó bien con agua y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró y se concentró, y se purificó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazina por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40 %:hexano. Rendimiento: 1,5 g, 50 %; Sólido de color blanco; pf 91 °C; EM (IEN) m/z 301,52

50 Etapa 2: Se preparó 4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]anilina por el procedimiento como se describe en el **ejemplo de referencia 1**, etapa 2. Comenzando a partir de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-

(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazina (1,5 g, 4,9 mmol), se aislaron 980 mg (rendimiento del 56 %) del producto después de la purificación usando cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con acetato de etilo. Pf. 188 °C; EM (IEN) m/z 358,2.

- 5 Etapa 3: Se preparó 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea por el procedimiento como se describe en el **ejemplo de referencia 1**, etapa 3. Comenzando a partir de 4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (212 mg, 0,59 mmol), se aislaron 190 mg (Rendimiento, 67 %) del producto final en forma de un sólido de color blanco. pf 238 °C; EM (IEN) m/z 478,3.

Ejemplo de referencia 60: Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea

- 10 Se preparó 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea haciendo reaccionar la 4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]anilina y el fenilisocianato correspondiente. Se purificó el producto por Gilson, HPLC. EM (IEN) m/z 476,5.

Ejemplo de referencia 61: Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea

- 15 Se preparó 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea haciendo reaccionar la 4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]anilina y el 3-piridilisocianato correspondiente. Se purificó el producto por Gilson, HPLC. EM (IEN) m/z 477,53.

Ejemplo de referencia 62: Preparación de 1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 20 Se preparó 1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea por el procedimiento de trifosgeno como se describe en el **ejemplo de referencia 1**, etapa 3. Se purificó el producto por Gilson, HPLC. EM (IEN) m/z 506,6.

Ejemplo de referencia 63: Preparación de 1-(2-metilpiridin-4-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 25 Se preparó 1-(2-metilpiridin-4-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea por el procedimiento de trifosgeno como se describe en el **ejemplo de referencia 1**, etapa 3. Se purificó el producto por Gilson, HPLC. EM (IEN) m/z 491,5.

Ejemplo de referencia 64: Preparación de 1-[2-(metilamino)etil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 30 Se preparó 1-[2-(metilamino)etil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea se preparó por el procedimiento de trifosgeno como se describe en el **ejemplo de referencia 1**, etapa 3. Se purificó el producto por Gilson, HPLC. EM (IEN) m/z 457,54.

Ejemplo de referencia 65: Preparación de 1-(3-acetilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 35 Se preparó 1-(3-acetilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea haciendo reaccionar la 4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]anilina y el 3-acetilisocianato correspondiente. Se purificó el producto por Gilson, HPLC. EM (IEN) m/z 518,58.

Ejemplo de referencia 66: Preparación de 1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

- 40 Se preparó 1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea haciendo reaccionar la 4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]anilina y el 4-(N,N-dimetil amino)fenilisocianato correspondiente. Se purificó el producto por Gilson, HPLC. EM (IEN) m/z 519,61.

Ejemplo de referencia 67: Preparación de ácido 4-[3-{4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil}ureido]benzoico

- 45 A una mezcla agitada de 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoato de metilo (1,4 g, 2,69 mmol), THF (10 ml), MeOH (5 ml) y H₂O (2,5 ml) se le añadió LiOH.H₂O (339 mg, 8,07 mmol), después se calentó a reflujo durante 8 h. Se concentró y se añadió H₂O (5 ml), después se acidificó con HCl 2 N. El sólido se filtró y se lavó con H₂O y se secó para dar el producto en forma de un sólido de color castaño (1,3 g, rendimiento del 96 %); EM (IEN) m/z = 506,3

Ejemplo de referencia 68: Preparación de N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzamida

5 A una solución en agitación de ácido 4-[3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido]benzoico (150 mg; 0,297 mmol), base de Hunig (303 µl, 1,782 mmol), HBTU (563 mg, 1,485 mmol) en 2 ml de NMP se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se le añadió N',N'-dimetiletano-1,2-diamina (130 µl, 1,188 mmol), después se agitó durante toda una noche. Se añadió CH₂Cl₂ (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. y H₂O. Se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 7 N en MeOH (10:1:0,22) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (98 mg, rendimiento del 57 %); EM (IEN) m/z = 576,4.

10 **Ejemplo de referencia 68:** Preparación de N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzamida en forma de sal de HCl

A la N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzamida (72 mg, 0,125 mmol) y MeOH (1 ml), se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó durante 3 h. El sólido se filtró y se lavó con éter para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (73 mg, rendimiento = 95 %); EM (IEN) m/z = 576,4.

15 **Ejemplo de referencia 69:** Preparación de clorhidrato de 1-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea

20 A una solución en agitación del ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (150 mg; 0,297 mmol), base de Hunig (303 µl, 1,782 mmol), HBTU (563 mg, 1,485 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con 1-metilpiperazina (132 µl, 1,188 mmol) para dar 1-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea en forma de un sólido de color blanco (95 mg, rendimiento del 54 %); EM (IEN) m/z = 588,4.

A una 1-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea (70 mg, 0,119 mmol) y MeOH (1 ml), se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml), se agitó durante 3 h. El sólido se filtró y se lavó con éter para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (74 mg, rendimiento = 100 %).

Ejemplo de referencia 70: Preparación de 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N-metilbenzamida

25 A la solución en agitación del ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (150 mg; 0,297 mmol), base de Hunig (303 µl, 1,782 mmol), HBTU (563 mg, 1,485 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con metilamina (594 µl, solución 2 M en THF) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (118 mg, rendimiento del 77 %); EM (IEN) m/z = 519,3.

30 **Ejemplo de referencia 71:** Preparación de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N-metilbenzamida

35 A la solución en agitación del ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (150 mg; 0,297 mmol), base de Hunig (303 µl, 1,782 mmol), HBTU (563 mg, 1,485 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (154 µl, 1,188 mmol) para dar N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco (88 mg, rendimiento del 50 %); EM (IEN) m/z = 590,2.

A la N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N-metilbenzamida (55 mg, 0,127 mmol) y (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó durante 3 h. El sólido se filtró y se lavó con éter para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (70 mg, rendimiento = 88 %).

40 **Ejemplo de referencia 72:** Preparación de 1-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-morfolinopiperidin-1-carbonil)fenil)urea

A la solución en agitación del ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (50 mg; 0,099 mmol), base de Hunig (103 µl, 0,594 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) en 1 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con 4-(piperidin-4-il)morfolina (67 mg, 0,396 mmol). El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (40,1 mg, rendimiento del 62 %); EM (IEN) m/z = 658,7

45 **Ejemplo de referencia 73:** Preparación de 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N-(quinuclidin-3-il)benzamida

50 A la solución de ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (50 mg; 0,099 mmol), base de Hunig (103 µl, 0,594 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con quinuclidin-3-amina (79 mg, 0,396 mmol). El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (24,3 mg, rendimiento del 40%); EM (IEN) m/z = 614,7

Ejemplo de referencia 74: Preparación de 1-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil)fenil)urea

- 5 A la solución de ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (50 mg; 0,099 mmol), base de Hunig (103 µl, 0,594 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con 4-[1-pirrolidinil]piperidina (61 mg, 0,396 mmol). El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (37 mg, rendimiento del 58 %); EM (IEN) m/z = 642,7

Ejemplo de referencia 75: Preparación de 1-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-carbonil)fenil)-3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea

- 10 A la solución de ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (50 mg; 0,099 mmol), base de Hunig (103 µl, 0,594 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con 1,4'-bipiperidina (67 mg, 0,396 mmol). El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (39 mg, rendimiento del 60%); EM (IEN) m/z = 656,8.

- 15 **Ejemplo 76:** Preparación de 1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea

- 20 A la solución de ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (50 mg; 0,099 mmol), base de Hunig (103 µl, 0,594 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con N,N-dimetilpiperidin-4-amina (51 mg, 0,396 mmol). El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (30,6 mg, rendimiento del 52%); EM (IEN) m/z = 616.

Ejemplo de referencia 77: Preparación de 1-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-carbonil)fenil)urea

- 25 A la solución de ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (50 mg; 0,099 mmol), base de Hunig (103 µl, 0,594 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con piperazina (34 mg, 0,396 mmol). El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (17,2 mg, rendimiento del 30%); EM (IEN) m/z = 573,6

Ejemplo de referencia 78: Preparación de 1-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)fenil)urea

- 30 A la solución de ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (50 mg; 0,099 mmol), base de Hunig (103 µl, 0,594 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con piridin-2-ilmetanamina (43 mg, 0,396 mmol). El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (9 mg, rendimiento del 15%); EM (IEN) m/z = 596,6.

Preparación de 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

- 35 A una solución de cloruro cianúrico (2,00 g, 10,85 mmol) en acetona (20 ml) y agua (10 ml) a 0 °C se le añadió una solución de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (1,46 g, 9,76 mmol) en NaHCO₃ acuoso, saturado (25 ml) y acetona (25 ml) a través de un embudo adición durante 15 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se filtró para recoger un precipitado de color blanco. El precipitado se lavó con agua (25 ml) y se secó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (30:70 acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (1,55 g) en forma de un sólido de color blanco.

- 40 Procedimiento para preparar 3-(4-cloro-6-(amino sustituido)-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano:

- 45 A una solución de 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,085 g, 0,33 mmol) y Na₂CO₃ (0,041 g, 0,39 mmol) en acetona (1 ml) y agua (1 ml), se le añadió la amina deseada (0,36 mmol). La solución se calentó a 55 °C y se agitó durante 2 horas, después se concentró para proporcionar la amino-triazina en bruto, que se usó directamente sin purificación. Siguiendo este procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos.

- 50 3-(4-cloro-6-(piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (310,3, M+H)
 3-(4-cloro-6-(pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (296,3, M+H)
 2-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)etilcarbamato de t-butilo (385,3, M+H)
 2-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)etanol (286,3, M+H)
 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (318,3, M+H)
 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-N-ciclohexil-1,3,5-triazin-2-amina (324,3, M+H)
 3-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato de t-butilo (397,3, M+H)
 Procedimiento para preparar 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(amino sustituido)-1,3,5-triazin-2-il)anilina

Una suspensión de cloruro de bis-amino triazina (0,33 mmol) en tolueno (2 ml), etanol (2 ml) y Na₂CO₃ acuoso 2 M

(0,700 ml) en un vial de microondas se roció con N₂ durante 5 minutos. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,021 mg, 0,018 mmol) y pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (0,094 mg, 0,43 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite™. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC

- 5 (sistema Waters, CH₃CN al 5-70 % en H₂O p/NH₄OH al 0,05 %) para proporcionar los compuestos de triazina sustituidos con arilo. Siguiendo este procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos.
- 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (367,4, M+H)
 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (353,3, M+H)
 2-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)etanol; (343,3, M+H)
 10 4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina; (375,3, M+H)
 4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-ciclohexil-1,3,5-triazin-2-amina; (381,4, M+H)
 3-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidina-1-carboxilato de t-butilo; (454,4, M+H).

- 15 Procedimiento para preparar 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(amino sustituido)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea:

Se preparó una solución de trifosgeno (0,034 mg, 0,114 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se añadió una solución del derivado de triazina anilina deseada (0,23 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y trietilamina (0,095 ml, 0,68 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de 4-aminopiridina (0,043 mg, 0,46 mmol) en THF (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3

20 horas, después se concentró y se purificó por HPLC (sistema Waters, CH₃CN al 5-70 % en H₂O p/NH₄OH al 0,05 %) para proporcionar los derivados de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(amino sustituido)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea. Se prepararon los siguientes compuestos. por este procedimiento:

Ejemplo de referencia 79: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea; 487,2, M+H.

- 25 **Ejemplo de referencia 80:** Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea; 474,2, M+H.

Ejemplo de referencia 81: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(1-hidroxietil)fenil]urea

A una mezcla de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140, 0,40 mmol) en cloruro de metileno a 0 °C se le añadieron trifosgeno (0,25, 0,84 mmol) y Et₃N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C. Después, se añadió a la mezcla 1-(4-aminofenil)etanol (0,10 g, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en DMSO y se colocó en HPLC usando un tampón de acetonitrilo/TFA para dar 48 mg (24 %) de [4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(1-hidroxietil)fenil]urea. M+H 506,4.

30

Ejemplo de referencia 82: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)urea

- 35 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140, 0,40 mmol) y 2-metil-4-aminopiridina (80 mg, 0,73 mmol) y siguiendo el procedimiento como se indica en el

ejemplo de referencia 81, 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)urea se aisló por purificación HPLC. Rendimiento: 60 mg, 27 %; EM (IEN) m/z = 477,3.

Ejemplo de referencia 83: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea

- 40 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140, 0,40 mmol) y 4-aminofenilmetanol (100 mg, 0,81 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el

ejemplo de referencia 81, se aisló 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(hidroximetil)-fenil]urea por purificación HPLC. Rendimiento: 58 mg, 26 %; EM (IEN) m/z = 492,3.

Ejemplo de referencia 84: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-hidroxifenil]urea

- 45 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140, 0,40 mmol) y 4-aminofenol (89 mg, 0,81 mmol) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-hidroxifenil]urea por purificación HPLC. Rendimiento: 62 mg, 16 %; EM (IEN) m/z = 478,2.

Ejemplo de referencia 85: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

- 50 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140, 0,40 mmol) y 4-trifluorometilanilina (100 mg, 0,62 mmol) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea por purificación HPLC. Rendimiento: 25 mg, 13 %; EM (IEN) m/z = 430,2.

Ejemplo de referencia 86: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]urea

5 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140, 0,40 mmol) y 4-trifluorometilanilina (140 mg, 0,40 mmol) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 81**, 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]urea se aisló por purificación HPLC. Rendimiento: 40 mg, 16 %; EM (IEN) m/z = 628,3.

Ejemplo de referencia 87: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

10 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,160, 0,47 mmol) y 2-amino-5-trifluorofenilpiridina (100 mg, 0,61 mmol) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el ejemplo de **referencia 81**, se aisló 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]urea por purificación HPLC. Rendimiento: 10 mg, 4,1%; EM (IEN) m/z = 531,3.

Ejemplo de referencia 88: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[3-(1-hidroxietil)fenil]urea

15 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,160, 0,47 mmol) y 1-(3-aminofenil)etanol (100 mg, 0,73 mmol) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[3-(1-hidroxietil)fenil]urea por purificación HPLC. Rendimiento: 10 mg, 4,1%; EM (IEN) m/z = 531,3.

Ejemplo de referencia 89: Preparación de 1-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea

20 Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazina:

A una solución en agitación del derivado de dicloromonomorfolino de 1,3,5-triazina (2,0 g, 8,5 mmol) en cloruro de metileno 200 ml, se le añadió 3S-3-metilmorfolina (0,85 g, 8,5 mmol) combinado con dos equivalentes de trietilamina, 1,7 ml de manera gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con agua. La capa acuosa se lavó bien con agua; se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se trituró con éter dietílico/hexano (1:1) y se filtró. El sólido se usó sin purificación adicional. (1,0 g, rendimiento del 40%). M+H 357,3.

Etapa 2: Preparación de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina:

30 Una mezcla de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazina (1,26, 4,2 mmol), una solución de carbonato sódico (2 M, 2 ml), tetraquis paladio trifenilfosfina 70 mg (cantidad catalítica) y pinacol éster del 4-aminofenil borónico (1,37 g, 6,3 mmol) en DME (100 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno y se filtró a través de Celite™. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo primero con 26/4 de hexanos/acetato de etilo, después se incrementó a 1/1 de hexanos acetato de etilo para dar 1,0 de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina (rendimiento del 71 %); M+H 357,2.

35 Etapa 3: Preparación de 1-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea:

Comenzando a partir de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina (0,160, 0,44 mmol) y 4-aminopiridina (100 mg, y siguiendo 1,06 mmol) y siguiendo el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea por purificación HPLC. Rendimiento: 125 mg, 60%; EM (IEN) m/z 477,3.

40 **Ejemplo de referencia 90:** Preparación de 1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea

45 Comenzando a partir de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina (0,160, 0,44 mmol) y 4-(1-hidroxietil)anilina (137 mg, 1 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea por purificación HPLC. Rendimiento: 125 mg, 60%; EM (IEN) m/z 519,6

Ejemplo de referencia 91: Preparación de 1-[4-(2-hidroximetil)fenil]-3-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea

50 Comenzando a partir de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina (0,160, 0,44 mmol) y 4-aminofenilmetanol (0,10 g, 0,81 mmol) y siguiendo el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-[4-(2-hidroximetil)fenil]-3-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea por purificación HPLC. Rendimiento: 55 mg, 16 %; EM (IEN) m/z 506,3.

Ejemplo de referencia 92: Preparación de 1-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)urea

5 Comenzando a partir de 4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}anilina (0,160, 0,44 mmol) y 2-metil-4-aminopiridina (0,10 g, 0,92 mmol) y siguiendo el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)urea por purificación HPLC. Rendimiento: 75 mg, 36%; EM (IEN) m/z 491,3.

Ejemplo de referencia 93: Preparación de 1-[4-(1-hidroxietil)fenil]-3-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea

10 Comenzando a partir de 4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}anilina (0,160, 0,44 mmol) y 1-(4-aminofenil)etanol (126 mg, 0,92 mmol) y siguiendo el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-[4-(1-hidroxietil)fenil]-3-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea por purificación HPLC. EM (IEN) m/z 519,6.

Ejemplo de referencia 94: Preparación de 1-[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea

15 Etapa 1: A una solución en agitación de isopropanol (250 mg, 4,1 mmol) en THF seco (50 ml) a -78 °C, se le añadió lentamente n-butilitio (2,6 ml, solución 1,6 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (1,00 g, 4,25 mmol) en THF a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se inactivó con agua y se extrajo con DCM. El producto en bruto obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

20 Etapa 2: Un mezcla de 4-(cloro-6-isopropoxil-1,2,3-triazin-2il)morfolina (en bruto) de (2,91 g, 11,27 mmol), pinacol éster del ácido 4-amino-fenilborónico (3,59 g, 16,4 mmol), tetraquis paladio trifenilfosfina (120 mg de cantidad catalítica) y una solución de carbonato sódico (2 M, 2 ml) se sometió a reflujo en DME (100 ml) durante 24 horas. El disolvente se retiró y el residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno y se filtró a través de Celite™. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía cobre gel de sílice eluyendo primero con 26:4 de hexano:acetato de etilo, después se incrementó a 1/1 de hexanos acetato de etilo para dar 0,65 g (rendimiento del 18 %) de 4-(4-isopropoxi-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina. M+H 316,3.

25 Etapa 3: Comenzando a partir de 4-(4-isopropoxi-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140, 0,44 mmol) y 4-aminopiridina (100 mg, 1,06 mmol) y siguiendo el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se aisló 1-[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea por purificación HPLC. Rendimiento: 15 mg, 7,8%; EM (IEN) m/z = 436,3.

30 **Ejemplo de referencia 95:** Preparación de 4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo

35 Una mezcla de 4-(4-isopropoxi-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina (1,3 g, 4,1 mmol), trietilamina (2 ml) y 4-carbometoxi-fenilisocianato (1451 mg, 8,2 mmol) se agitó durante 48 horas y se inactivó con agua y se lavó bien. La capa orgánica se secó y se filtró. Se cromatografía en columna eluyendo inicialmente con acetato de etilo al 10 %:hexano y más tarde con acetato de etilo al 40 %:hexano. Sólido de color blanco; 600 mg, 30%; EM (IEN) m/z 492,5.

Ejemplo de referencia 96: Preparación de 1-[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea

40 Comenzando a partir de ácido metil 4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico (160 mg, 0,33 mmol) y 4-metilpiperazina, siguiendo el procedimiento como se indica en el Experimental, 71, se aislaron 80 mg (rendimiento del 44 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 281,2.

Ejemplo de referencia 97: Preparación de 4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

45 Comenzando a partir de ácido metil 4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico (200 mg, 0,42 mmol) y 4-amino-1-metilpiperidina, siguiendo el procedimiento como se indica en el Experimental 71, se aislaron 65 mg (rendimiento del 27 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 574,68.

Ejemplo de referencia 98: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea

50 Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (140 mg 0,40 mmol) y 4-amino-1-metilpiperidina (70 mg, 0,62 mmol) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 1**, etapa 3, se aislaron 20 mg (rendimiento del 10 %) del compuesto final en forma de un sólido. EM (IEN) m/z = 483,4

Ejemplo de referencia 99: Preparación de 1-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea

Comenzando a partir de 4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}anilina (0,140, 0,39 mmol) y 4-amino-1-metilpiperidina (70 mg, 0,62 mmol) y siguiendo el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 81**, se preparó el producto del título y se purificó por HPLC. Rendimiento: 120 mg, 40%; 497,4.

Ejemplo de referencia 100: Preparación de 1-{4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea

Etapas 1: Preparación de 2-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina:

En un matraz de tres bocas equipado con nitrógeno se disolvieron 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (610 mg, 2,6 mmol), tributildihidropiranilestannano (1,45 g, 3,89 mmol, 1,5 equiv.) y $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (150 mg, 0,21 mmol, 0,1 equiv.) en dioxano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en agitación a 90 °C durante 16 h. Para la purificación se añadió gel de sílice (10 g) a la mezcla y el disolvente se retiró para dejar adsorber el producto sobre el gel de sílice. El tapón de gel de sílice se colocó sobre una columna y la mezcla se sometió a cromatografía ultrarrápida con hexano:acetato de etilo (10:1) para dar después de la retirada del disolvente el producto en forma de un sólido de color blanquecino (345 mg = rendimiento del 47 %); EM (IEN) m/z 281.

Etapas 2: Preparación de 4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenilamina:

A un tubo de procesamiento de microondas se le añadieron dimetoxietano (4 ml), Na_2CO_3 acuoso (2 molar) (1 ml, 2 mmol, 2 equiv.), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (101 mg, 0,088 mmol), éster o ácido 4-anilino-borónico (581 mg, 2,65 mmol, 1,5 equiv.) y la 2-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (500 mg, 1,76 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 140 °C durante 60 minutos. Los disolventes se destilaron y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 /acetato de etilo (10:1) y después CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 (20:1:0,1) para dar el producto como un sólido de color blanquecino (520 mg, rendimiento del 87 %); EM (IEN) m/z 340,2

Etapas 3: Preparación de 1-{4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea:

A una solución en agitación de trifosgeno (140 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió 4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,59 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadieron 4-aminopiridina (166 mg, 1,77 mmol) y NEt_3 (814 μl , 5,89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. Los disolventes se destilaron y la mezcla en bruto se purificó por HPLC-semi-prep (procedimiento-TFA) para dar 1-{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea (75 mg, rendimiento del 22 %); EM (IEN) m/z 460

Ejemplo de referencia 101: Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea

Se suspendieron 1-{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea (130 mg, 0,28 mmol) y Pd-C (10 %, húmedo) (113 mg) en metanol/THF/ CH_2Cl_2 (4:1:1) (30 ml) y se hidrogenó (a 1 presión de 1 atm) durante 3 h. Después de que se completara, el catalizador se retiró por filtración sobre Celite™ y los disolventes se retiraron al vacío para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC-semi-prep (procedimiento-TFA), para dar (32 mg = rendimiento del 20 %) de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea; EM (IEN) m/z 462.

Ejemplo de referencia 102: Preparación de 1-{4-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea

Etapas 1: Preparación de 3-(4-Chloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano:

En un matraz de tres bocas equipado con una barra de agitación en una atmósfera de N_2 , se suspendió tropina (1 g, 4,24 mmol) en THF (anhidro) (15 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota BuLi (2 M en THF) (5,53 ml, 1,2 equiv.) y la mezcla se dejó calentar a 25 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió 2,4,-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (996 mg, 4,24, mmol) y se dejó agitar durante toda una noche. Durante el tratamiento, se añadió éter (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Se filtró y los disolventes se retiraron para obtener un aceite incoloro. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida usando CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 (15:1:0,1) dio el producto en forma de un sólido de color blanco (600 mg, rendimiento del 42 %); EM (IEN) m/z 340

Etapas 2: Preparación de 4-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenilamina:

A un tubo de procesamiento de microondas se le añadieron dimetoxietano (4 ml), Na_2CO_3 acuoso (2 molar) (1 ml, 2 mmol, 2 equiv.), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (85 mg, 0,074 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (482 mg, 2,21 mmol, 1,5 equiv.) y el 3-(4-cloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (500 mg, 1,47 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 140 °C durante 60 minutos. Los

disolventes se destilaron y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/acetato de etilo (10:1) y después con CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (10:1:0,1) para dar el producto como un sólido de color blanquecino (300 mg, rendimiento del 51 %); EM (IEN) m/z 369.

5 Etapa 3: Preparación de 1-{4-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea:

10 A una solución en agitación de trifosgeno (60 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió 4-[4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenilamina (100 mg, 0,25 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadieron 4-aminopiridina (70 mg, 0,75 mmol) y NEt₃ (346 µl, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. Los disolventes se retiraron y la mezcla en bruto se purificó por HPLC-semi-prep (procedimiento-NH₃) para dar 1-{4-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea (28 mg, rendimiento del 22 %); EM (IEN)m/z 517.

Ejemplo de referencia 103: Preparación de 4-(3-{4-[4-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-ureido)-benzamida

15 A una solución en agitación de trifosgeno (120 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió 4-[4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,5 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadieron 4-aminobenzamida (204 mg, 1,5 mmol) y NEt₃ (692 µl, 5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. Los disolventes se retiraron y la mezcla en bruto se purificó por HPLC-semi-prep (procedimiento-NH₃) para dar 4-(3-{4-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-ureido)-benzamida (42 mg, rendimiento del 15 %)EM (IEN) m/z 559.

20 **Ejemplo de referencia 104:** Preparación de *terc*-butil éster del ácido 3-({4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piridin-4-il-ureido)-fenil]-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil}-azetidín-1-carboxílico

Etapa 1: Preparación de *terc*-butil éster del ácido 3-[(4-cloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil]-azetidín-1-carboxílico:

25 A una solución de la sal de HCl de *terc*-butil éster del ácido 3-aminometil-azetidín-1-carboxílico (945 mg, 4,24 mmol) y NEt₃ (856 mg, 8,48 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió una suspensión de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (996 mg, 4,24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 1-4 h para llevar la reacción a la finalización. Se añadió gel de sílice (20 g) a la mezcla de reacción y el disolvente se retiró así que el producto se adsorbió sobre el gel de sílice. El tapón de gel de sílice se colocó en la parte superior de una columna para purificar por cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (20:1:0,1) como eluyente. Después de unificar la fracción del producto y la evaporación del disolvente, se obtuvo el producto (750 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color amarillo; EM (IEN) m/z 385

Etapa 2: Preparación de *terc*-butil éster del ácido 3-[(4-(4-amino-fenil)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil]-azetidín-1-carboxílico:

35 A un tubo de procesamiento de microondas se le añadieron dimetoxietano (15 ml), Na₂CO₃ acuoso (2 molar) (4 ml, 8 mmol, 2 equiv.), (Ph₃P)Pd (317 mg, 0,55 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (1,81 g, 8,30 mmol, 1,5 equiv.) y *terc*-butil éster del ácido 3-[(4-cloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil]-azetidín-1-carboxílico (1,3 g, 5,53 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 140 °C durante 60 minutos. Los disolventes se retiraron y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/acetato de etilo (10:1) y después CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (15:1:0,1) para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (1,3 g, rendimiento del 53 %).
EM (IEN) m/z = 442

Etapa 3: Preparación de *terc*-butil éster del ácido 3-({4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piridin-4-il-ureido)-fenil]-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil}-azetidín-1-carboxílico

45 A una solución en agitación de trifosgeno (269 mg, 0,90 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió *terc*-butil éster del ácido 3-[(4-(4-Amino-fenil)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil]-azetidín-1-carboxílico (500 mg, 1,13 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadieron 4-aminopiridina (319 mg, 3,39 mmol) y NEt₃ (1,56 ml, 11,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. Los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio y la mezcla en bruto se purificó por HPLC-prep (procedimiento-TFA) para dar *terc*-butil éster del ácido 3-({4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piridin-4-il-ureido)-fenil]-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil}-azetidín-1-carboxílico (150 mg, rendimiento del 16 %); EM (IEN) m/z 562.

Ejemplo de referencia 105: Preparación de 1-(4-{4-[(azetidín-3-ilmetil)-amino]-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-fenil}-3-piridin-4-il-urea

55 Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 3-({4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piridin-4-il-ureido)-fenil]-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil}-azetidín-1-carboxílico (100 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadió TFA (1 ml). Se agitó durante 16 h a 25 °C y después los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se trató con acetonitrilo/MeOH (1:1) (2 ml) para

obtener un sólido de color blanco, que se recogió por filtración para obtener el producto como una sal de bis-TFA (59 mg, rendimiento del 46 %). EM (IEN) m/z 462.

Ejemplo de referencia 106: Preparación de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Se preparó 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo de acuerdo con Löwik, D.W.P.M. y Lowe, C.R. Eur. J. Org. Chem. 2001,2825-2839.

Etapa 1: Preparación de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

- 10 A una solución de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,49 g, 3,3 mmol) en agua (18 ml) se le añadió una suspensión de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,0 mmol) en acetona (aproximadamente 10 ml). La suspensión se agitó magnéticamente mientras que se añadía carbonato sódico sólido (0,70 g, 6,6 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó durante dos horas mientras que se calentaba en un baño de aceite a 70 - 75 °C. Después de dejarse enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el compuesto del título se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

15 EM (ES⁺) 411,0, 412,3 (M+H) +

Etapa 2: Preparación de 4-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

- 20 Una suspensión de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,4 mmol), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (0,69 g, 3,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,28 g, 0,24 mmol) en una solución 2 M, acuosa de carbonato sódico (3 ml) y 1:1 de etanol/tolueno (12 ml) se irradió en el microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla bifásica se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con una solución acuosa, saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título.

25 EM (ES⁺) 468,1 (M+H) +

Etapa 3: Preparación de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

- 30 Se disolvió 4-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (aprox. 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y después se trató secuencialmente con trifosgeno (0,30 g, 1,0 mmol) y trietilamina (2 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con una solución de 4-aminopiridina (0,53 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, una muestra de la que se purificó HPLC de fase inversa para dar un compuesto del título puro.

EM (ES⁺) 588,2 (M+H) +

- 35 **Ejemplo de referencia 107:** Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

- 40 Se recogió 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (aprox. 1,4 mmol) en diclorometano (20 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de una sal di-TFA sólida, que se recogió por filtración y se secó en vacío doméstico; EM (ES⁺) 488,1 (M+H) +

Ejemplo de referencia 108: Preparación de 1-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

- 45 Se calentó 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-2TFA (115 mg) en 1:1 de ácido fórmico al 98 % y formalina al 37 % (4 ml) a 75 °C durante 90 minutos, después se concentró a sequedad y se purificó en HPLC para dar el compuesto del título en forma de su sal di-TFA; EM (ES⁺) 502,3 (M+H) +

Ejemplo de referencia 109: Preparación de 1-{4-[4-(4-benzilpiperazin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

- 50 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-2TFA (130 mg) en diclorometano (4 ml) y trietilamina (0,10 ml) se trató con benzaldehído (0,10 ml), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (80 mg). La mezcla se concentró a sequedad y se purificó sobre HPLC para dar el compuesto del título como su sal di-TFA; EM (ES⁺) 578,3 (M+H) +.

Ejemplo de referencia 110: Preparación de 1-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea

- 5 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-2TFA (150 mg) en diclorometano (4 ml) y trietilamina (0,12 ml) se trató con 3-piridincarboxaldehído (0,1 ml), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (80 mg). La mezcla se concentró a sequedad y se purificó sobre HPLC para dar el compuesto del título como su sal tri-TFA; EM (ES⁺) 579,3 (M+H) +

Ejemplo de referencia 111: Preparación de 1-{4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

- 10 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-2TFA (230 mg) en diclorometano (4 ml) y trietilamina (1 ml), se trató con cloruro de acetilo. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó en HPLC para dar el compuesto del título como su sal TFA; EM (ES⁺) 530,3 (M+H) +.

Ejemplo de referencia 112: Preparación de 1-(4-{4-[4-(N,N-dimetilglicil)piperazin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea

- 15 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-2TFA (64 mg) en diclorometano (4 ml) y trietilamina (1 ml) se trató con clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (100 mg). La mezcla se calentó con un pistola de calor, después se concentró a sequedad y se purificó en HPLC para dar el compuesto del título en forma de su sal di-TFA; EM (ES⁺) 573,3 (M+H) +.

Ejemplo de referencia 113: Preparación de 1-(4-[4-(4-isonicotinilpiperazin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea

- 20 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-2TFA (100 mg) en diclorometano (4 ml) y trietilamina (1 ml), se trató con cloruro de isonicotinoilo (100 mg). La mezcla se concentró a sequedad y se purificó sobre HPLC para dar el compuesto del título como su sal di-TFA; EM (ES⁺) 593,1 (M+H) +

Ejemplo de referencia 114: Preparación de 4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[4-[(piridin-4-ilcarbamoyl)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de metilo

- 25 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-2TFA (75 mg) en diclorometano (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y trietilamina (1 ml) se trató con cloroformiato de metilo (0,10 ml). La mezcla se concentró a sequedad y se purificó en RP-HPLC para dar el compuesto del título como su sal TFA. EM (ES⁺) 546,3 (M+H) +

Ejemplo de referencia 115: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

- 30 Etapa 1: Preparación de 1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ona:

A agua enfriada con hielo agitada magnéticamente (72 ml) se le añadió una solución de cloruro cianúrico (2,2 g, 12 mmol) en acetona (48 ml), seguido de clorhidrato de monohidrato de piperidona (1,8 g, 12 mmol) en forma de una suspensión en acetona (20 ml) y agua (10 ml). A la mezcla se le añadió una suspensión de hidrogenocarbonato sódico (2,2 g, 24 mmol) en agua (25 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante dos horas. El compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.
EM (ES⁺) 248,8 (M+H)⁺

Etapa 2: Preparación de 1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ona:

- 40 A una solución acuosa de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (66 ml) se le añadió 1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ona (2,7 g, 11 mmol) en forma de una suspensión en acetona (40 ml). A la mezcla se le añadió carbonato sódico sólido (2,5 g, 24 mmol). La suspensión se agitó a 80 °C durante dos horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío; EM (ES⁺) 324,4 (M+H)⁺

Etapa 3: Preparación de 1-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ona:

- 45 Una suspensión de 1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ona (1,0 g, 3,1 mmol), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (1,0 g, 4,7 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,20 g, 0,17 mmol) en una solución 2 M, acuosa de carbonato sódico (3 ml) y 1:1 de etanol/tolueno (12 ml) se irradió en el microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla bifásica se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con una solución acuosa, saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo dorado.
EM (ES⁺) = 381,6 (M+H)⁺

Etapa 4: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-

(piridin-4-il)urea:

Una mezcla de 1-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ona en bruto (aprox. 3,1 mmol) y trietilamina (4 ml) en diclorometano (30 ml) se trató con trifosgeno (0,71 g, 2,4 mmol). Después, la mezcla se trató con una solución de 4-aminopiridina (1,8 g, 19 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de su sal TFA. EM (ES⁺) 501,2 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 116: Preparación de 1-{4-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (56 mg) se recogió en metanol/tetrahidrofurano (1:1,6 ml) y la mezcla se trató a 0 °C con borohidruro sódico (10 mg). Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta un residuo, que después se purificó por HPLC para dar el compuesto del título como su sal TFA.; EM (ES⁺) 503,0 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 117: Preparación de 1-(4-{4-[4-(benzilamino)piperidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (85 mg) en diclorometano (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se trató con benzilamina (0,030 ml), seguido de ácido acético glacial (0,016 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (89 mg). Después de que se completara la reacción, se añadió metanol y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título como su sal di-TFA. EM (ES⁺) 592,3 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 118: Preparación de 1-(4-{4-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), se trató con metilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,16 ml), seguido de ácido acético glacial (0,009 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (51 mg). Después de que se completara la reacción, se añadió metanol y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título como su sal di-TFA; EM (ES⁺) 516,3 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 119: Preparación de 1-(4-{4-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), se trató con etilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,16 ml), seguido de ácido acético glacial (0,009 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (51 mg). Después de que se completara la reacción, se añadió metanol y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título como su sal di-TFA; EM (ES⁺) 530,3 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 120: Preparación de 1-{4-[4-(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}piperidin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

El compuesto del título se preparó por el procedimiento como se indica en el **ejemplo de referencia 118**, haciendo reaccionar 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) con N,N-dimetiletilenediamina (0,026 ml) y se purificó por HPLC y se aisló como su sal tri-TFA; EM (ES⁺) 573,7 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 121: Preparación de 1-{4-[4-(4-morfolin-4-il)piperidin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

Haciendo reaccionar 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) con 1-(2-aminoetil)pirrolidina (0,030 ml) y siguiendo el procedimiento como el que se menciona en el Experimental 118, se aisló el compuesto del título como su sal tri-TFA; EM (ES⁺) 599,8 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 122: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

Haciendo reaccionar 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (40 mg) y 1-metilpiperazina (0,050 ml) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118**, se aisló el compuesto del título después de la purificación HPLC como su sal tri-TFA; EM (ES⁺) 585,9 (M+H)⁺

- Ejemplo de referencia 123:** Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(2-hidroxietilamino)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea
Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) y etanolamina (0,020 ml) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118**, el compuesto del título se aisló su sal di-TFA después de la purificación HPLC. EM (ES⁺) 546,7 (M+H)⁺
- Ejemplo de referencia 124:** Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(2-morfolinoetilamino)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea
Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) y 1-(2-aminoetil)morfolina (0,031 ml) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118**, se aisló el compuesto del título como su sal tri-TFA después de la purificación HPLC; EM (ES⁺) 615,9 (M+H)⁺
- Ejemplo de referencia 125:** Preparación de 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acetato de metilo
Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) y clorhidrato de éster metílico de glicina (20 mg) y trietilamina (10 gotas) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118** el compuesto del título se aisló como su sal di-TFA después de la purificación HPLC; EM (ES⁺) 574,8 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 126:** Preparación de 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acetamida
Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) y clorhidrato de glicinamida (18 mg) y trietilamina (10 gotas) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118** el compuesto del título se aisló como su sal di-TFA después de la purificación HPLC; EM (ES⁺) 559,8 (M+H)⁺
- Ejemplo de referencia 127:** Preparación de 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acetato de *terc*-butilo
Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (60 mg) y clorhidrato de *terc*-butil éster de glicina (33 mg) y trietilamina (10 gotas) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118**, el compuesto del título se aisló como su sal di-TFA después de la purificación HPLC; EM (ES⁺) 616,9 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 128:** Preparación de ácido 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acético
Se trató 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acetato de *terc*-butilo (28 mg) en diclorometano (3 ml) con ácido trifluoroacético (1 ml) y después se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como su sal TFA. EM (ES⁺) 560,2 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 129:** Preparación de 4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina; EM (ES⁺) 399,47 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 130:** Preparación de 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (ES⁺) 519,58 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 131:** Preparación de 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (ES⁺) 519,58 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 132:** Preparación de 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea; EM (ES⁺) 518,59 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 133:** Preparación de 1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (ES⁺) 561,66 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 134:** Preparación de 1-(4-cianofenil)-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (ES⁺) 543,60 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 135:** Preparación de 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea; EM (ES⁺) 533,61 (M+H)⁺
- Ejemplo de referencia 136:** Preparación de 1-[2-(dimetilamino)etil]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-

morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (ES⁺) 513,62 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 137: Preparación de 1-[4-(4-morfolin-4-il-6-quinolin-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea

HRMS: calc. para C₂₈H₂₄N₈O₂ + H⁺, 505,20950; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 505,2098;

5 HRMS: calc. para C₂₈H₂₄N₈O₂ + H⁺, 505,20950; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 505,2095;

Ejemplo de referencia 138: Preparación de 2-(difluorometil)-1-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)-1H-benzimidazol

10 Una solución de cloruro cianúrico (922 mg, 5 mmol) en acetona (5 ml) se añadió a hielo. Después se añadió una solución de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (750 mg, 5 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en acetona acuosa. Después de 20 min el precipitado se recogió para dar 1,0 g de un polvo de color blanco que fue una mezcla 7:3 de 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano y 3,3'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano). El tratamiento de la mezcla (400 mg) con 2-(difluorometil)-1 H-benzo[d]imidazol (146 mg, 0,87 mmol) y K₂CO₃ (967 mg, 7 mmol) en DMF (2,5 ml) durante 18 horas, seguido de la adición de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (150 mg) dio, después de 1 h, 3,3'-(6-(2-(difluorometil)-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano) después de la purificación por HPLC. (M+H) 475.

Ejemplo de referencia 139: Preparación de 2-(difluorometil)-1-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-benzimidazol

20 A una solución en agitación de 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano) (2,61 g, 10 mmol) en acetona/hielo, se le añadieron morfolina (900 mg, 12 mmol) y trietilamina (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido de color blanco separado se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto obtenido fue lo suficientemente puro y se llevó a la siguiente etapa sin purificación. El tratamiento de la mezcla (270 mg, 0,87 mmol) con 2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (146 mg, 0,87 mmol) y K₂CO₃ (967 mg, 7 mmol) en DMF (2,5 ml) durante 18 horas dio 2-(difluorometil)-1-[4-morfolin-4-il-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-benzimidazol después de la purificación por HPLC. (M+H) 445.

Ejemplo de referencia 140: Preparación de 1-[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; pf 212 °C; EM (IEN) m/z 433,3.

Ejemplo de referencia 141: Preparación de 4-({[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo; pf 212 °C; EM (IEN) m/z 490,2.

30 **Ejemplo de referencia 142:** Preparación de 1-[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-f4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 561,6.

Ejemplo de referencia 143: Preparación de 4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

EM (IEN) m/z 575,6

35 **Ejemplo de referencia 144:** Preparación de 1-[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(2-piperidin-1-iletóxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 531,5

Ejemplo de referencia 145: Preparación de (4-{4-[4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbamoil}amino)fenil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoato de metilo; EM (IEN) m/z 650,7

40 **Ejemplo de referencia 146:** Preparación de 1-ciclopropil-3-(4-{4-[4-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbamoil}amino)fenil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 675,8

Ejemplo de referencia 147: Preparación de N',N''-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil]di-4,1-fenilene}bis{1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea}; EM (IEN) m/z 809,9

Ejemplo de referencia 148: Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(4-[(piridin-4-il)carbamoil]amino)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}fenil}urea; EM (IEN) m/z 712,8

45 **Ejemplo de referencia 149:** Preparación de 1-(4-{4-[(2-aminoetil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea

HRMS: calc. para C₂₃H₂₇N₉O₂ + H⁺, 462,23605; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 462,2358.

- Ejemplo de referencia 150:** Preparación de 1-{4-[4-anilino-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea
HRMS: calc. para C27H26N8O2 + H+, 495,22515; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 495,2249.
- 5 **Ejemplo de referencia 151:** Preparación de 4-({[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(2-piperidin-1-iletíl)benzamida
EM (IEN) m/z 308,6; HRMS: calc. para C32H41N9O4 + H+, 616,33543; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 616,3347; HRMS: calc. para C32H41N9O4 + H+, 616,33543; encontrado (IEN, [M+H]+ Calc.), 616,3354;
- 10 **Ejemplo de referencia 152:** Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]urea
EM (IEN) m/z 575,3; HRMS: calc. para C29H34N8O5 + H+, 575,27249; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 575,2722; HRMS: calc. para C29H34N8O5 + H+, 575,27249; encontrado (IEN, [M+H]+ Calc.), 575,2725.
- Ejemplo de referencia 153:** Preparación de 1-(4-{4-[(2-hidroxietyl)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 463,5.
- 15 **Ejemplo de referencia 154:** Preparación de 1-[4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 474,5
- Ejemplo de referencia 155:** Preparación de 1-(4-{4-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]od-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 532,6.
- Ejemplo de referencia 156:** Preparación de 1-(4-{4-[(3-aminopropil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]od-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 476,5.
- 20 **Ejemplo de referencia 157:** Preparación de 1-(4-{4-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 571,7
- Ejemplo de referencia 158:** 1-{4-[4-isopropoxi-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 462,53
- 25 **Ejemplo de referencia 159:** Preparación de 1-{4-[4-isopropoxi-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
Ejemplo de referencia 160: Preparación de 1-[4-[4-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]od-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 438,8
- Ejemplo de referencia 161:** Preparación de 1-[4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 391,5
- 30 **Ejemplo de referencia 162:** Preparación de 4-({[4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 449,2.
- Ejemplo de referencia 163:** Preparación de 1-[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 584,7
- 35 **Ejemplo de referencia 164:** Preparación de 4-({[4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; EM (IEN) m/z 530,63.
- Ejemplo de referencia 165:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-({[4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida; EM (IEN) m/z 518,6
- Ejemplo de referencia 166:** Preparación de 1-[4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 516,6.
- 40 **Ejemplo 167:** Preparación de 1-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea
HRMS: calc. para C31H39N9O4 + H+, 602,31978; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 602,3192;
- Ejemplo de referencia 168:** Preparación de 1-[4-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; HRMS: calc. para C33H44N10O4 + H+, 645,36198; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 645,3615;
- 45 **Ejemplo de referencia 169:** Preparación de 1-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(piperidin-4-ilmetil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 515,6

- Ejemplo de referencia 170:** Preparación de 1-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(2-piperidin-4-iletil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 529,65.
- Ejemplo de referencia 171:** Preparación de 1-{4-[4-(3-metilimidazolidin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 487,5
- 5 **Ejemplo de referencia 172:** Preparación de 1-{4-[4-(3-metiltetrahidropirimidin-1(2H)-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 501,6
- Ejemplo de referencia 173:** Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(2-piperidin-1-iletoksi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 530,6
- 10 **Ejemplo de referencia 174:** Preparación de 1-(4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 521,58
- Ejemplo de referencia 175:** Preparación de 1-(4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 618,7.
- Ejemplo de referencia 176:** Preparación de (4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamato de 2-hidroxietilo; EM (IEN) m/z 489,53.
- 15 **Ejemplo de referencia 177:** Preparación de 1-(4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-metilurea; EM (IEN) m/z 458,52.
- Ejemplo de referencia 178:** Preparación de 1-ciclopropil-3-(4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 484,56.
- 20 **Ejemplo de referencia 179:** Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil]urea
- EM (IEN) m/z 642,4; HRMS: calc. para C₃₄H₄₃N₉O₄ + H⁺, 642,35108; encontrado (IEN-FTMS, [M+H]⁺), 642,3491;
- Ejemplo de referencia 180:** Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(piperidin-3-ilmetoxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 516,61
- 25 **Ejemplo de referencia 181:** Preparación de 1-{4-[4-(4-aminobutoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 490,57
- Ejemplo de referencia 182:** Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(2-piperidin-4-iletoksi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 530,63
- 30 **Ejemplo de referencia 183:** Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 516,61
- Ejemplo de referencia 184:** Preparación de ácido 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico; EM (IEN) m/z 476,53
- Ejemplo de referencia 185:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-metilbenzamida; EM (IEN) m/z 562,6
- 35 **Ejemplo de referencia 186:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 433,5
- Ejemplo de referencia 187:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida; EM (IEN) m/z 548,67
- 40 **Ejemplo de referencia 188:** Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 490,56.
- Ejemplo de referencia 189:** Preparación de 1-(4-{4-morfolin-4-il-6-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea
- HRMS: calc. para C₂₄H₂₆N₈O₃ + H⁺, 475,22006; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 475,2201.
- 45 **Ejemplo de referencia 190:** Preparación de 1-{4-[4-(metilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 432,49.
- Ejemplo de referencia 191:** Preparación de 1-{4-[4-(etilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 446,52

- Ejemplo de referencia 192:** Preparación de 1-{4-[4-(dimetilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 446,52.
- Ejemplo de referencia 193:** Preparación de 1-{4-[4-(isopropilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 460,54
- 5 **Ejemplo de referencia 194:** Preparación de 1-{4-[4-(dietilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 474,57.
- Ejemplo de referencia 195:** Preparación de ácido 4-({[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolín-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico; pf 204 °C; EM (IEN) m/z 476,2;
- 10 **Ejemplo de referencia 196:** Preparación de 1-{4-(4-azetidín-1-il-6-morfolín-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil}-3-f4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea; pf 170 °C; EM (IEN) m/z 558,2.
- Ejemplo de referencia 197:** Preparación de 4-({[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolín-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida
EM (IEN) m/z 280,7;
- 15 **Ejemplo de referencia 198:** Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolín-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida
- Ejemplo de referencia 199:** Preparación de 1-{4-[4-(1-etoxivinil)-6-morfolín-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 447,499.
- Ejemplo de referencia 200:** Preparación de 1-{4-[4-(2-metoxietoxi)-6-morfolín-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea
20 HRMS: calc. para C₂₂H₂₅N₇O₄ + H⁺, 452,20408; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 452,2047;
- Ejemplo de referencia 201:** Preparación de 1-(diethylcarbamoil)-4-({[4-morfolín-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil}amino)piridinio
HRMS: calc. para C₃₀H₃₈N₉O₄ + H⁺, 589,31195; encontrado (IEN, [M+H]⁺), 589,3035;
- 25 **Ejemplo de referencia 202:** Preparación de 1-(4-{4-[etil(metil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 460,54.
- Ejemplo de referencia 203:** Preparación de 1-{4-[4-(sec-butilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 474,57.
- Ejemplo de referencia 204:** Preparación de 1-{4-[4-{[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 492,54.
- 30 **Ejemplo de referencia 205:** Preparación de 1-(4-{4-[bis(2-hidroxi)etil]amino}-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 506,57
- Ejemplo de referencia 206:** Preparación de 1-(4-{4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 499,58.
- 35 **Ejemplo de referencia 207:** Preparación de 1-{4-[4-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 592,71.
- Ejemplo de referencia 208:** Preparación de 1-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-il)fenil]amino}-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 578,68.
- Ejemplo de referencia 209:** Preparación de 1-[4-(4-acetil-6-morfolín-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 419,406
- 40 **Ejemplo de referencia 210:** Preparación de 1-(4-{4-morfolín-4-il-6-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}fenil}urea; EM (IEN) m/z 654,3; HRMS: calc. para C₃₅H₄₃N₉O₄ + H⁺, 654,35108; encontrado (IEN-FTMS, [M+H]⁺), 654,35129;
- Ejemplo de referencia 211:** Preparación de 4-({[4-(2-metoxietoxi)-6-morfolín-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil}amino)benzoato de metilo
45 HRMS: calc. para C₂₅H₂₈N₆O₆ + H⁺, 509,21431; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 509,214.

- Ejemplo de referencia 212:** Preparación de 1-metil-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 397,48.
- Ejemplo de referencia 213:** Preparación de 1-ciclopropil-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 423,52.
- 5 **Ejemplo de referencia 214:** Preparación de 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 427,51.
- Ejemplo de referencia 215:** Preparación de 1-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 460,54.
- 10 **Ejemplo de referencia 216:** Preparación de 1-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea; EM (IEN) m/z 460,54.
- Ejemplo de referencia 217:** Preparación de 1-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 557,70.
- Ejemplo de referencia 218:** Preparación de 1-{4-[(2,2-dimetilhidrazino)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 545,65.
- 15 **Ejemplo de referencia 219:** Preparación de 4-[[4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]-N-pirrolidin-1-ilbenzamida; EM (IEN) m/z 571,69.
- Ejemplo de referencia 220:** Preparación de 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 546,68.
- 20 **Ejemplo de referencia 221:** Preparación de 1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 489,58
- Ejemplo de referencia 222:** Preparación de 1-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 503,61.
- Ejemplo de referencia 223:** Preparación de 1-[4-[4-(1-hidroxietyl)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 421,46.
- 25 **Ejemplo de referencia 224:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 514,59.
- Ejemplo de referencia 225:** Preparación de 4-[[4-(4-etyl-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 462,51
- 30 **Ejemplo de referencia 226:** Preparación de 4-[[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 516,55.
- Ejemplo de referencia 227:** Preparación de ácido 4-[[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico; EM (IEN) m/z 502,53
- Ejemplo de referencia 228:** Preparación de 1-(4-{4-morfolin-4-il-6-[2-(piridin-4-ilamino)etil]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea
- 35 HRMS: calc. para C₂₆H₂₇N₉O₂ + H⁺, 498,23605; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 498,2383;
- Ejemplo de referencia 229:** Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea
- HRMS: calc. para C₃₁H₃₉N₉O₃ + H⁺, 586,32486; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 586,3245;
- 40 **Ejemplo de referencia 230:** Preparación de 1-(4-acetilfenil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea
- HRMS: calc. para C₂₈H₃₁N₇O₄ + H⁺, 530,25103; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 530,2508;
- Ejemplo de referencia 231:** Preparación de 4-[[4-(4-butyl-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida; EM (IEN) m/z 546,676.
- 45 **Ejemplo de referencia 232:** Preparación de 1-[4-(4-butyl-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea
- EM (IEN) m/z 559,4.

- Ejemplo de referencia 233:** Preparación de ácido 4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico; EM (IEN) m/z 448,483
- Ejemplo de referencia 234:** Preparación de 1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea
- 5 HRMS: calc. para C₂₃H₃₀N₈O₃ + H⁺, 467,25136; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 467,2525.
- Ejemplo de referencia 235:** Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea
- HRMS: calc. para C₂₇H₃₁N₉O₃ + H⁺, 530,26226; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 530,2638;
- 10 **Ejemplo de referencia 236:** Preparación de 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 531,1.
- Ejemplo de referencia 237:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida
- Ejemplo de referencia 238:** Preparación de 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 558,711
- 15 **Ejemplo de referencia 239:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea; EM (IEN) m/z 462,554.
- Ejemplo de referencia 240:** Preparación de 4-({[4-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida; EM (IEN) m/z 586,721.
- 20 **Ejemplo de referencia 241:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil]urea; EM (IEN) m/z 586,741.
- Ejemplo de referencia 242:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-metilbenzamida; EM (IEN) m/z 532,649.
- Ejemplo de referencia 243:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-metilbenzamida; EM (IEN) m/z 534,62.
- 25 **Ejemplo de referencia 244:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida; EM (IEN) m/z 520,60.
- Ejemplo de referencia 245:** Preparación de 4-({[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]benzamida; EM (IEN) m/z 520,60.
- 30 **Ejemplo de referencia 246:** Preparación de 1-[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 532,61.
- Ejemplo de referencia 247:** Preparación de 1-{4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 546,63.
- Ejemplo de referencia 248:** Preparación de 4-({[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(2-piperidin-1-iletíl)benzamida; EM (IEN) m/z 560,66.
- 35 **Ejemplo de referencia 249:** Preparación de 1-(4-etenilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 514,3;
- HRMS: calc. para C₂₈H₃₁N₇O₃ + H⁺, 514,25611; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 514,2561.
- Ejemplo de referencia 250:** Preparación de 1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea;
- 40 HRMS: calc. para C₃₂H₄₁N₉O₃ + H⁺, 600,34051; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 600,3405.
- Ejemplo de referencia 251:** Preparación de 4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]benzamida; EM (IEN) m/z 621,77.
- Ejemplo de referencia 252:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}metil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 532,71.
- 45 **Ejemplo de referencia 253:** Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]benzamida; EM (IEN) m/z 649,82.

- Ejemplo de referencia 254:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 544,728.
- Ejemplo de referencia 255:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-formilfenil)urea; EM (IEN) m/z 461,2.
- 5 **Ejemplo de referencia 256:** Preparación de (1R,4R)-5-(4-morfolin-4-il-6-[4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo; pf 192 °C; EM (IEN) m/z 574,3.
- Ejemplo de referencia 257:** Preparación de (1R,4R)-5-[4-(4-[[4-(acetilfenil)carbamoil]amino]fenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo; pf 202 °C; EM (IEN) m/z 615,3;
- 10 **Ejemplo de referencia 258:** Preparación de 1-(4-[4-[(2-metoxietil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 476,54
- Ejemplo de referencia 259:** Preparación de 1-{4-[4-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 476,54.
- Ejemplo de referencia 260:** Preparación de 1-{4-[4-[(1 R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 476,54.
- 15 **Ejemplo de referencia 261:** Preparación de 1-(4-[4-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 490,57.
- Ejemplo de referencia 262:** Preparación de 1-[4-[4-(*tert*-butilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 474,57.
- 20 **Ejemplo de referencia 263:** Preparación de 4-([4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida;
- pf 296-298 °C; EM (IEN) m/z 298,6;
- HRMS: calc. para C31H33N9O4 + H+, 596,27283; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 596,2724;
- HRMS: calc. para C31H33N9O4 + H+, 596,27283; encontrado (IEN, [M+H]+ Calc.), 596,2728.
- 25 **Ejemplo de referencia 264:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-piperazin-1-ilfenil)urea;
- HRMS: calc. para C32H39N9O3 + H+, 598,32486; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 598,3247;
- HRMS: calc. para C32H39N9O3 + H+, 598,32486; encontrado (IEN, [M+H]+ Calc.), 598,3249;
- Ejemplo de referencia 265:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
- 30 HRMS: calc. para C33H41N9O3 + H+, 612,34051; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 612,3402;
- Ejemplo de referencia 266:** Preparación de 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea
- HRMS: calc. para C30H38N8O4 + H+, 575,30888; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 575,3088;
- HRMS: calc. para C30H38N8O4 + H+, 575,30888; encontrado (IEN, [M+H]+ Calc.), 575,3089.
- 35 **Ejemplo de referencia 267:** Preparación de 1-(4-[4-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea
- HRMS: calc. para C25H29N7O4 + H+, 492,23538; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 492,2364.
- Ejemplo de referencia 268:** Preparación de 1-(4-[4-[2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea
- 40 HRMS: calc. para C25H30N8O4 + H+, 507,24628; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 507,2471.
- Ejemplo de referencia 269:** Preparación de 4-([4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)-N-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]benzamida; EM (IEN) m/z 638,773.
- Ejemplo de referencia 270:** Preparación de 1-{4-[4-(4-benzilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 633,821.
- 45 **Ejemplo de referencia 271:** Preparación de 4-([4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)-N-(1-

metilpiperidin-4-il)benzamida; EM (IEN) m/z 545,3.

Ejemplo de referencia 272: Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; EM (IEN) m/z 573,4.

5 **Ejemplo de referencia 273:** Preparación de 1-{4-[4-(6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 504,551.

Ejemplo de referencia 274: Preparación de 1-(4-[4-[3-(dimetilamino)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 462,56.

Ejemplo de referencia 275: Preparación de 1-[4-(4-[3-((1-metiletil)amino)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 476,59.

10 **Ejemplo de referencia 276:** Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 488,60.

Ejemplo de referencia 277: Preparación de 1-(4-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 517,64.

15 **Ejemplo de referencia 278:** Preparación de 1-{4-[4-(3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]propil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 505,63.

Ejemplo de referencia 279: Preparación de 1-{4-[4-(3-hidroxipropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 435,49.

Ejemplo de referencia 280: Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxopropil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 433,47.

20 **Ejemplo de referencia 281:** Preparación de *terc*-butil-7-(4-morfolin-4-il-6-{4-[[piridin-4-ilcarbamoil]amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

HRMS: calc. para C30H37N9O5 + H+, 604,29904; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 604,2993.

Ejemplo de referencia 282: Preparación de 1-{4-[4-(6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

25 HRMS: calc. para C24H26N8O4 + H+, 491,21498; encontrado (IEN, [M+H]+ Obs.), 491,2155.

Ejemplo de referencia 283: Preparación de 1-{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)urea; EM (IEN) m/z 612,759.

Ejemplo de referencia 284: Preparación de 4-[[{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida; EM (IEN) m/z 572,694.

30 **Ejemplo de referencia 285:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 625,78

Ejemplo de referencia 286: Preparación de N-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]piperazin-1-carboxamida; EM (IEN) m/z 506,61

35 **Ejemplo de referencia 287:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea; EM (IEN) m/z 543,63.

Ejemplo de referencia 288: Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[(metilamino)metil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 556,67.

Ejemplo de referencia 289: Preparación de 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 600,73.

40 **Ejemplo de referencia 290:** Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 503,57.

Ejemplo de referencia 291: Preparación de 1-{4-[4-(7-metil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 517,60.

45 **Ejemplo de referencia 292:** Preparación de 1-{4-[4-(7-acetil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 545,61.

- Ejemplo de referencia 293:** Preparación de 1-(4-{4-[7-(metilsulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 581,66.
- Ejemplo de referencia 294:** Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 517,4.
- 5 **Ejemplo de referencia 295:** Preparación de 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 492,2.
- Ejemplo de referencia 296:** Preparación de 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 503.
- 10 **Ejemplo de referencia 297:** Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-(4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 530,701.
- Ejemplo de referencia 298:** Preparación de 1-{4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 544,684.
- Ejemplo de referencia 299:** Preparación de 4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida
- 15 EM (IEN) m/z 517,3;
EM (IEN) m/z 259,2;
- Ejemplo de referencia 300:** Preparación de 4-({[4-(4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo
- pf 218 °C;
- 20 EM (IEN) m/z 477,3.
- Ejemplo de referencia 301:** Preparación de ácido 4-({[4-(4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico
- EM (IEN) m/z 463,3.
- 25 **Ejemplo de referencia 302:** Preparación de *terc*-butil-(1R,4R)-5-{4-[4-({[4-(1-hidroxietil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato
- EM (IEN) m/z 617,4.
- Ejemplo de referencia 303:** Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea
- 30 HRMS: calc. para C₃₃H₄₁N₉O₃ + H⁺, 612,34051; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 612,3402;
HRMS: calc. para C₃₃H₄₁N₉O₃ + H⁺, 612,34051; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 612,3405.
- Ejemplo de referencia 304:** Preparación de 1-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 544,66.
- Ejemplo de referencia 305:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida; EM (IEN) m/z 532,65.
- 35 **Ejemplo de referencia 306:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-({[4-(4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida; EM (IEN) m/z 546,68.
- Ejemplo de referencia 307:** Preparación de N-(1-metilazetidín-3-il)-4-({[4-(4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida; EM (IEN) m/z 530,63.
- 40 **Ejemplo de referencia 308:** Preparación de 1-(4-{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}carbonil)fenil)-3-[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 572,72.
- Ejemplo de referencia 309:** Preparación de 4-({[4-(4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-piridin-4-ilbenzamida; EM (IEN) m/z 538,61.
- Ejemplo de referencia 310:** Preparación de 4-({[4-(4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-piridin-3-ilbenzamida; EM (IEN) m/z 538,61.

- Ejemplo de referencia 311:** Preparación de N-ciclobutil-4-[[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 515,62.
- Ejemplo de referencia 312:** Preparación de 1-{4-[4,6-di-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 583,70.
- 5 **Ejemplo de referencia 313:** Preparación de 1-{4-[4,6-di-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-piperazin-1-ilfenil)urea; EM (IEN) m/z 569,67.
- Ejemplo de referencia 314:** Preparación de 1-{4-[4,6-di-(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 583,70.
- 10 **Ejemplo de referencia 315:** Preparación de 1-(2-fluoroetil)-3-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 561,6.
- Ejemplo de referencia 316:** Preparación de 1-ciclopropil-3-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 555,71.
- Ejemplo de referencia 317:** Preparación de 1-metil-3-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 529,67.
- 15 **Ejemplo de referencia 318:** Preparación de 4-[[4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 634,745.
- Ejemplo de referencia 319:** 1-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea; EM (IEN) m/z 591,72.
- 20 **Ejemplo de referencia 320:** Preparación de 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil]urea
EM m/z 08-301429LMS.
- Ejemplo de referencia 321:** Preparación de 4-[[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida
EM (IEN) m/z 539,4;
EM (IEN) m/z 270,2.
- 25 **Ejemplo de referencia 322:** Preparación de 1-{4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-3-[4-[4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 558,711.
- Ejemplo de referencia 323:** Preparación de 1-(4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-[4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 586,765.
- 30 **Ejemplo de referencia 324:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-[4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 560,727.
- Ejemplo de referencia 325:** Preparación de 1-metil-3-(4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea; EM (IEN) m/z 515,62.
- 35 **Ejemplo de referencia 326:** Preparación de 1-ciclopropil-3-(4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea; EM (IEN) m/z 541,66.
- Ejemplo de referencia 327:** Preparación de 1-(2-fluoroetil)-3-(4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea; EM (IEN) m/z 547,64.
- Ejemplo de referencia 328:** Preparación de 1-(2-hidroxietil)-3-(4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea; EM (IEN) m/z 545,65.
- 40 **Ejemplo de referencia 329:** Preparación de 4-[[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 620,72.
- Ejemplo de referencia 330:** Preparación de 1-(4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-fenilurea; EM (IEN) m/z 577,69.
- Ejemplo 331: Preparación de 1-metil-3-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 529,67.
- 45 **Ejemplo de referencia 332:** Preparación de 1-ciclopropil-3-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 555,71.

Ejemplo de referencia 333: Preparación de 1-(2-fluoroetil)-3-{4-[4-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 561,69.

Ejemplo de referencia 334: Preparación de 4-[[{4-[4-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 634,745.

- 5 **Ejemplo de referencia 335:** Preparación de 1-{4-[4-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea; EM (IEN) m/z 591,72;

Ejemplo de referencia 336: Preparación de 1-(2,3'-bipiridin-4-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

EM (IEN) m/z 566,4; HRMS: calc. para C₃₀H₃₁N₉O₃ + H⁺, 566,26226; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 566,2623.

- 10 **Ejemplo de referencia 337:** Preparación de 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea

EM (IEN) m/z 593,5.

Ejemplo de referencia 338: Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 595,5.

- 15 **Ejemplo de referencia 339:** Preparación de 1-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-3-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

EM (IEN) m/z 593,4.

Ejemplo de referencia 340: Preparación de 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea. EM (IEN) m/z 468,3.

- 20 **Ejemplo de referencia 341:** Preparación de 1-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 531,4.

Ejemplo de referencia 342: Preparación de ácido 4-[[{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzoico, EM (IEN) m/z 511,4.

- 25 **Ejemplo de referencia 343:** Preparación de 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 565,4.

Ejemplo de referencia 344: Preparación de 4-[[{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 525,4.

Ejemplo de referencia 345: Preparación de 1-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 578,745

- 30 **Ejemplo de referencia 346:** Preparación de 1-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 454,1.

Preparación de clorhidrato de (2S,5R)-pirrolidin-2,5-diildimetanol

- 35 Se disolvió ((2S,5R)-1-benzilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (2,2 g, 10 mmol) en etanol/tetrahidrofurano (200 ml, 1:1) y la mezcla se trató con paladio al 10 % sobre carbono (250 mg). La suspensión se agitó a 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno hasta que el consumo de hidrógeno hubo cesado. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierras diatomeas de Celite™, que eluyó etanol. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color dorado que solidificó tras un almacenamiento prolongado. EM (ES⁺) = 132,2 (M+H)⁺

Preparación de ((2S,5R)-1-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol

- 40 Una suspensión de 2,4-dicloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina (2,2 g, 8,0 mmol) en acetona (40 ml) se añadió a agua enfriada con hielo agitada magnéticamente (60 ml). La mezcla se trató con una solución de clorhidrato de (2S,5R)-pirrolidin-2,5-diildimetanol (1,0 g, 6,0 mmol) en acetona/agua (20 ml, 3:1), seguido de una suspensión de hidrogenocarbonato sódico (1,0 g, 12 mmol) en agua (12 ml). Después de 30 minutos de agitación a 0 °C, la mezcla se trató con una cantidad adicional de clorhidrato de (2S,5R)-pirrolidin-2,5-diildimetanol (0,26 g, 1,6 mmol) en agua (3 ml), seguido de hidrogenocarbonato sódico (0,35 g) en agua (5 ml). La suspensión se dejó agitar durante toda una noche mientras se recuperaba la temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló mediante filtración de Büchner, se lavó con agua y se secó en vacío doméstico. La identificación del compuesto por espectrometría de masas se consiguió a través del análisis del producto de reacción de ((2S,5R)-1-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol con morfolina en exceso en etanol. EM (ES⁺) = 417,2 (M + morfolina - Cl)⁺
- 45

Preparación de ((2S,5R)-1-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol

5 Una suspensión de ((2S,5R)-1-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol (0,91 g, 2,5 mmol), clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,37 g, 2,5 mmol) en etanol (13 ml) se trató con trietilamina (1 ml) y se calentó en un reactor de microondas durante 20 minutos a 130 °C. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (metanol/cloroformo) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma dura de color melocotón. EM (ES⁺) = 443,2 (M+H)⁺

Preparación de 8-(4-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

10 Una solución de ((2S,5R)-1-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol (aproximadamente 2,7 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató sucesivamente con *terc*-butil dimetil clorosilano (1,0 g, 6,8 mmol) e imidazol (0,55 g, 8,1 mmol). La suspensión resultante se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el material del título. EM (ES⁺) = 671,4 (M+H)⁺

Preparación de 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina

20 Una suspensión de paladio sobre carbono vegetal (al 10 %, 50 mg) y 8-(4-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,55 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó en un globo de hidrógeno durante toda una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierras diatomeas de Celite™ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color castaño (0,42 g, 80 %). EM (ES⁺) = 642,4 (M+H)⁺

25 **Ejemplo de referencia 347:** Preparación de 1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-il)urea

30 Una solución de 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,16 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató sucesivamente con trietilamina (1,6 mmol, 210 µl) y una solución de trifosgeno (24 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (500 µl). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con una solución de 4-aminopiridina (45 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano caliente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol. Tras completarse la desilación, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando una columna de Phenomenex Prodigy que ejecutó una elución de gradiente de acetonitrilo al 5%/95 % de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % hasta acetonitrilo al 50 % durante 25 minutos. Después de la concentración, el compuesto del título se obtuvo como su sal del ácido trifluoroacético (132 mg). EM (ES⁺) = 533,3 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 348: Preparación de 1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

40 Una solución de 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,16 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató sucesivamente con trietilamina (1,6 mmol, 210 µl) y una solución de trifosgeno (24 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (500 µl). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (61 mg, 0,32 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol. Tras completarse la desilación, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando una columna de Phenomenex Prodigy que ejecutó una elución de gradiente de acetonitrilo al 5%/95 % de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % hasta acetonitrilo al 50 % durante 25 minutos. Después de la concentración, el compuesto del título se obtuvo como su sal del ácido trifluoroacético (100 mg). EM (ES⁺) = 630,4 (M+H)⁺

50 **Ejemplo de referencia 349:** Preparación de 1-(6-cloropiridin-3-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea. HRMS: calc. para C₂₅H₂₇CIN₈O₃ + H⁺, 523,19674; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 523,1975.

Ejemplo de referencia 350: Preparación de 1-(4-{4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 614,8

Ejemplo de referencia 351: Preparación de 1-(4-aminofenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 477,1.

55 **Ejemplo de referencia 352:** Preparación de N-[4-{{4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-

il)fenil]carbamoil]amino)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida

5 La 4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (50 mg, 0,127 mmol) se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y trietilamina (0,120 ml) y se añadió a una solución de trifosgeno (17 mg) en diclorometano (0,5 ml). Se agitó durante 5 minutos, después se añadió N-(4-aminofenil)-N2,N2-dimetilglicinamida (27 mg, 0,14 mmol). Se purificó por Gilson HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA: 31,8 mg (35 %) (M+H) m/z 614,3.

Ejemplo de referencia 353: Preparación de N-[4-([4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)fenil]-2-pirrolidin-1-ilacetamida

10 La 4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (50 mg, 0,127 mmol) se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y trietilamina (0,120 ml) y se añadió a una solución de trifosgeno (17 mg) en diclorometano (0,5 ml). Se agitó durante 5 minutos, después se añadió N-(4-aminofenil)-2-pirrolidin-1-ilacetamida (30 mg, 0,14 mmol). Se purificó por Gilson HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA: 63,1 mg (66 %) (M+H) m/z 640,3.

15 **Ejemplo de referencia 354:** Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible comercialmente en la segunda etapa de sustitución nucleófila aromática. Después de la formación de urea usando metilamina, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 516,3.

20 **Ejemplo de referencia 355:** Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-ciclopropilurea

25 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible comercialmente en la segunda etapa de sustitución nucleófila aromática. Después de la formación de urea usando ciclopropilamina, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 542,3.

Ejemplo de referencia 356: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2-fluoroetil)urea

30 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible comercialmente en la segunda etapa de sustitución nucleófila aromática. Después de la formación de urea usando 2-fluoroetilamina, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 548,3.

Ejemplo de referencia 357: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea

35 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible comercialmente en la segunda etapa de sustitución nucleófila aromática. Después de la formación de urea usando 2-aminoetanol, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 546,3.

Ejemplo de referencia 358: Preparación de 4-(3-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzamida

40 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible comercialmente en la segunda etapa de sustitución nucleófila aromática. Después de la formación de urea usando 4-aminobenzamida, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 621,3.

45 **Ejemplo de referencia 359:** Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-fenilurea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible comercialmente en la segunda etapa de sustitución nucleófila aromática. Después de la formación de urea usando anilina, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 578,3.

50

- Ejemplo de referencia 360:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado en la segunda etapa de sustitución aromática nucleófila. Después de la formación de urea usando etilamina, se trató el intermedio de Boc-piperidina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 453,6.
- 5
- Ejemplo de referencia 361:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N1-(2-(dimetilamino)etil)-N1-metilbenceno-1,4-diamina en la etapa de formación de urea. (M+H) 614,3.
- 10 Los intermedios de benceno-1,4-diamina requeridos para los siguientes compuestos se prepararon como se indican en el Esquema 4.
- Ejemplo de referencia 362:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en la etapa de formación de urea. (M+H) 640,4.
- 15 Preparación de 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina:
Preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.
- Ejemplo de referencia 363:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N1-(2-metoxietil)benceno-1,4-diamina en la etapa de formación de urea. (M+H) 587,3.
- 20 Preparación de N1-(2-metoxietil)benceno-1,4-diamina:
Preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.
- Ejemplo de referencia 364:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 2-(4-aminofenilamino)etanol en la etapa de formación de urea. (M+H) 573,3.
- 25 Preparación de 2-(4-aminofenilamino)etanol:
Preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.
- Ejemplo de referencia 365:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N1-(1-metilpiperidin-4-il)benceno-1,4-diamina en la etapa de formación de urea. (M+H) 626,3.
- 30 Preparación de N1-(1-metilpiperidin-4-il)benceno-1,4-diamina:
Preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.
- Ejemplo de referencia 366:** Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminobenzil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperidina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 612,3.
- 40 **Ejemplo de referencia 367:** Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 571,3.
- 45

- Ejemplo de referencia 368:** Preparación de 1-(4-(aminometil)fenil)-3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-aminobenzilcarbamato de *terc*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, el intermedio de Boc-amina se trató con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 543,3.
- 5
- Ejemplo de referencia 369:** Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 597,3.
- 10
- Ejemplo de referencia 370:** Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. (M+H) 656,4.
- 15
- Los intermedios de 4-(alcoxi)anilina requeridos para los siguientes compuestos se prepararon como se indica en el Esquema 5.
- Ejemplo de referencia 371:** Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. (M+H) 627,3.
- 20
- Preparación de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina:
Preparado a partir de 4-fluoronitrobenzoceno y el alcohol apropiado como se muestra en el Esquema 5.
- Ejemplo de referencia 372:** Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 2-(4-aminofenoxi)etanol en la etapa de formación de urea. (M+H) 574,3.
- 25
- Preparación de 2-(4-aminofenoxi)etanol:
Preparado a partir de 4-fluoronitrobenzoceno y el alcohol apropiado como se muestra en el Esquema 5.
- Ejemplo de referencia 373:** Preparación de N-(4-(3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N-(4-aminofenil)-2-(dimetilamino)acetamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 614,3.
- 30
- Ejemplo de referencia 374:** Preparación de N-(4-(3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N-(4-aminofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 669,4.
- 35
- Ejemplo de referencia 375:** Preparación de N-(4-(3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N-(4-aminofenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 640,3.
- 40
- Ejemplo de referencia 376:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 461,2.
- 45
- Ejemplo de referencia 377:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-4-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 461,2.

Ejemplo de referencia 378: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 558,3.

5 **Ejemplo de referencia 379:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 572,3.

10 **Ejemplo de referencia 380:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminobenzil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 558,3.

15 **Ejemplo de referencia 381:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 517,3.

Ejemplo de referencia 382: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(aminometil)fenil)urea

20 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-aminobenzilcarbamato de *tert*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, el intermedio de Boc-amina se trató con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 489,3.

Ejemplo de referencia 383: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea

25 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 543,3.

Ejemplo de referencia 384: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)urea

30 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. (M+H) 573,3.

Ejemplo de referencia 385: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. (M+H) 547,3.

35 Preparación de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina:

Preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno y el alcohol apropiado como se muestra en el Esquema 5.

Ejemplo de referencia 386: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)urea

40 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 559,3.

Ejemplo de referencia 387: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)urea

45 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, el intermedio de Boc-amina se trató con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 544,3.

Ejemplo de referencia 388: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en la etapa de formación de urea. (M+H) 586,4.

- 5 **Ejemplo de referencia 389:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropil(metil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 572,3.

- 10 **Ejemplo de referencia 390:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropil(metil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 531,3.

Ejemplo de referencia 391: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropil(metil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea

- 15 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. (M+H) 561,3.

Ejemplo de referencia 392: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea (Esquema 6).

Etapas 1: Preparación de 8-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano:

- 20 Se preparó una solución de 2,4-dicloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina (1,25 g, 4,61 mmol) en acetona (20 ml) y agua enfriada con hielo (20 ml). A esta se le añadió gota a gota durante 10 minutos una suspensión de clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,655 g, 4,38 mmol) y bicarbonato sódico (0,775 g, 9,22 mmol) en acetona (15 ml) y agua (15 ml). La solución resultante de color castaño se dejó agitar a 0 °C durante 2 horas, después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión de color pardo claro se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-1,5 % en cloruro de metileno para proporcionar 8-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,89 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) 348,1.

Etapas 2: Preparación de 8-(4-(4-nitrofenil)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano:

- 30 Se preparó una solución de 8-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,450 g, 1,29 mmol) en acetona (5 ml) y agua (10 ml). A esta se le añadió carbonato sódico (0,274 g, 2,59 mmol), seguido de tiomorfolina (0,134 ml, 1,42 mmol). La suspensión resultante de color castaño claro se dejó agitar a 60 °C durante 2,5 horas. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 8-(4-(4-nitrofenil)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,455 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. HRMS 415,1546 (M+H, calc.), 415,1526 (M+H, obs.).

- 35 Etapas 3: Preparación de 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina:

- Se preparó una suspensión de 8-(4-(4-nitrofenil)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,418 g, 1,01 mmol) en piridina (3 ml) y DMF (6 ml). Después, se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (0,569 g, 2,52 mmol) y la suspensión de color blanquecino se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en el cual la suspensión era de color amarillo claro. La suspensión se filtró, se lavó con metanol y se concentró. La CLEM indicó que la reacción no había terminado. El producto en bruto se disolvió en DMF (6 ml) y piridina (3 ml) y se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) adicional (0,569 g, 2,52 mmol). La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, después se filtró. El precipitado se lavó con metanol y el filtrado se concentró para proporcionar 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,195 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. (M+H) 385,1.

- 45 Etapas 4: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea:

- El procedimiento de formación de urea usando trifosgeno y trietilamina en cloruro de metileno, descrito en el Esquema 1, se utilizó usando piridin-3-amina disponible en el mercado como el componente de amina. La purificación por (acetoniitrilo al 5-95 % en agua durante 20 minutos, tampón de TFA al 0,05 %, columna de Waters Atlantis) proporcionó 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea (0,032 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) 505,2.

- 50

- Ejemplo de referencia 393:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 6, usando piridin-4-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 28 mg (54%); (M+H) 505,2.
- 5 **Ejemplo de referencia 394:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 6, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 44 mg (73%); (M+H) 602,3.
- 10 **Ejemplo de referencia 395:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 6, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 19 mg (34%); (M+H) 561,3.
- Ejemplo de referencia 365:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea
15 Preparado como se muestra en el Esquema 6, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 35 mg (59%); (M+H) 591,3.
- Ejemplo de referencia 397:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea
20 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-4-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 44 mg (75 %); (M+H) 491,2.
- Ejemplo de referencia 398:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 46 mg (79 %); (M+H) 491,2.
- 25 **Ejemplo de referencia 399:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 57 mg (81%); (M+H) 588,3.
- 30 **Ejemplo de referencia 400:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 56 mg (79 %); (M+H) 589,3.
- Ejemplo de referencia 401:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea
35 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 28 mg (43%); (M+H) 547,3.
- Ejemplo de referencia 402:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea
40 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 50 mg (72 %); (M+H) 577,3.
- Ejemplo de referencia 403:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)urea
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 41 mg (57 %); (M+H) 603,3.
- 45 **Ejemplo de referencia 404:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea (Esquema 7)
Etapa 1: Preparación de 8-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: Preparado como se muestra en el Esquema 6, descrito en el **Ejemplo de referencia 392**, Etapa 1.

Etapa 2: Preparación de 8-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano:

5 Se cargó un vial de microondas con 8-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,440 g, 1,27 mmol). Después, se añadió tolueno (6 ml) y la solución se roció con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,088 g, 0,076 mmol) y tributil(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)estannano (0,567 g, 1,52 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 40 minutos a través de microondas. Se añadieron tributil(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)estannano (0,283 g, 0,76 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,022 g, 0,019 mmol) y la suspensión se calentó a 110 °C por microondas durante 90 minutos adicionales. Después, se enfrió la suspensión a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite™. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-2 % en cloruro de metileno, para proporcionar 8-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,430 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. HRMS 396,1666 (M+H, calc.), 396,1668 (M+H, obs.).

15 Etapa 3: Preparación de 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina:

20 Una mezcla de polvo de hierro (0,071 g, 1,27 mmol) en ácido acético (2 ml), se calentó a 55 °C durante 15 minutos. Después, se añadió agua (2 ml) y el baño de aceite se retiró. Después, se añadió una solución de 8-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,100 g, 0,253 mmol) en acetato de etilo (2 ml) a esta solución caliente durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a TA y se dejó agitar durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo por decantación (4X) en un embudo de sep. que contenía carbonato sódico acuoso, saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,068 g, 74 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. (M+H) 366,4.

25 Etapa 4: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea:

30 El procedimiento de formación de urea usando trifosgeno y trietilamina en cloruro de metileno, descrito en el Esquema 1, se utilizó usando piridin-4-amina disponible en el mercado como el componente de amina. La purificación por (acetonitrilo al 5-95 % en agua durante 20 minutos, tampón de TFA al 0,05 %, columna de Waters Atlantis) proporcionó 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea (0,034 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. (M+H) 486,2.

Ejemplo de referencia 405: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 44 mg (82 %); (M+H) 583,3.

35 **Ejemplo de referencia 406:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7; síntesis representativa descrita a continuación.

Preparación de 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina:

40 Se preparó una solución de 8-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (preparado como se describe en el Ejemplo DJR-51, Etapa 2) (0,260 g, 0,658 mmol) en acetato de etilo (5 ml), metanol (5 ml) y cloruro de metileno (2 ml - añadido debido a la pobre solubilidad del MP en EA/metanol) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,078 g, 30 % en peso). El matraz se purgó con gas hidrógeno (globo) y se dejó agitar a presión positiva de hidrógeno durante 16 horas. Se añadió paladio sobre carbono adicional (0,039 g) y la suspensión se purgó con gas hidrógeno (globo) y se agitó durante 3 horas adicionales. El matraz se purgó con gas hidrógeno durante 1 hora adicional. La suspensión se filtró a través de Celite™, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para proporcionar 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,220 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. HRMS 368,2080 (M+H, calc.), 368,2085 (M+H, obs.).

50 Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea:

55 El procedimiento de formación de urea usando trifosgeno y trietilamina en cloruro de metileno, descrito en el Esquema 1, se utilizó usando piridin-4-amina disponible en el mercado como el componente de amina. La purificación por (acetonitrilo al 5-95 % en agua durante 20 minutos, tampón de TFA al 0,05 %, columna de Waters Atlantis) proporcionó 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea (0,0461 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) 488,2.

Ejemplo de referencia 407: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 54 mg (79 %); (M+H) 585,3.

5 **Ejemplo de referencia 408:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 49 mg (73 %); (M+H) 572,3.

10 **Ejemplo de referencia 409:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 21 mg (33%); (M+H) 544,3.

Ejemplo de referencia 410: Preparación de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea:

15 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-4-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 45 mg (70%); (M+H) 489,2.

Ejemplo de referencia 411: Preparación de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea:

20 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 60 mg (95%); (M+H) 489,2.

Ejemplo de referencia 412: Preparación de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 69 mg (90%); (M+H) 586,3.

25 **Ejemplo de referencia 413:** Preparación de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 73 mg (94%); (M+H) 600,3.

30 **Ejemplo de referencia 414:** Preparación de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 56 mg (75%); (M+H) 571,3.

Ejemplo de referencia 415: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea:

35 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 44 mg (66%); (M+H) 503,2.

Ejemplo de referencia 416: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea:

40 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-4-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 35 mg (53%); (M+H) 503,2.

Ejemplo de referencia 417: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 58 mg (62%); (M+H) 600,3.

45

- Ejemplo de referencia 418:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea:
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 41 mg (45%); (M+H) 585,5.
- 5 **Ejemplo de referencia 419:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea:
Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 43 mg (47%); (M+H) 589,3.
- 10 **Ejemplo de referencia 420:** Preparación de (R)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea:
Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 45 mg (77%); (M+H) 476,2.
- Ejemplo de referencia 421:** Preparación de (R)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:
15 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 53 mg (75%); (M+H) 573,3.
- Ejemplo de referencia 422:** Preparación de (R)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)urea:
20 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 63 mg (90%); (M+H) 559,3.
- Ejemplo de referencia 423:** Preparación de 1-(4-(4-((R)-3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((S)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:
25 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 60 mg (71%); (M+H) 573,3.
- Preparación de 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo:
Preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.
- 30 **Ejemplo de referencia 424:** Preparación de 1-(4-(4-((R)-3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((R)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:
Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 68 mg (90%); (M+H) 573,3.
- Preparación de 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo:
35 Preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.
- Ejemplo de referencia 425:** Preparación de 1-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-3-(4-(4-((R)-3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea:
Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-aminofenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3,5-cis)-*terc*-butilo en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 67 mg (77%); (M+H) 587,3.
- 40 Preparación de 4-(4-aminofenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3,5-cis)-*terc*-butilo:
Preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.
- Ejemplo de referencia 426:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-sulfoximorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:
45 Preparado como se muestra en el Esquema 6. Se preparó una solución de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea (0,020 g, 0,033 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se añadió oxone (0,020 g, 0,033 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica

se lavó con salmuera, se secó y se concentró, después se purificó por HPLC (acetonitrilo al 5-95 % en agua durante 20 minutos, tampón de TFA al 0,05 %, columna de Waters Atlantis) para proporcionar la sal TFA del sulfóxido de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-sulfoximorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea (0,0029 g, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. (M+H) 618,4.

- 5 **Ejemplo de referencia 427:** Preparación de (R)-1-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 34 mg (51%); (M+H) 562,3.

- 10 **Ejemplo de referencia 428:** Preparación de (R)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 66 mg (93%); (M+H) 587,3.

Ejemplo de referencia 429: Preparación de (R)-1-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea:

- 15 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 66 mg (91%); (M+H) 601,4.

Preparación de 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina:

Preparado a partir de 4-fluoronitrobenzeno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.

- 20 **Ejemplo de referencia 430:** Preparación de -(R)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 69 mg (95%); (M+H) 601,4.

Ejemplo de referencia 431: Preparación de (R)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea:

- 25 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 38 mg (52%); (M+H) 601,3.

Los intermedios de (4-aminofenil)(piperazin-1-il)metanona preparados como se muestra en el Esquema 8, se usaron para elaborar los siguientes compuestos.

- 30 **Ejemplo de referencia 432:** Preparación de (R)-1-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)fenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando (4-aminofenil)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 68 mg (89%); (M+H) 629,3.

Preparación de (4-aminofenil)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona:

Preparado a partir de cloruro de 4-nitrobenzoilo y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 8.

- 35 **Ejemplo de referencia 433:** Preparación de (R)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 69 mg (99%); (M+H) 574,3.

- 40 **Ejemplo de referencia 434:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 32 mg (43%); (M+H) 599,3.

Ejemplo de referencia 435: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)urea:

- 45 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 51 mg (66%); (M+H) 613,4.

Ejemplo de referencia 436: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 11 mg (14%); (M+H) 611,3.

5 Preparación de 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina:

Preparado a partir de 4-fluoronitrobenzoceno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.

Ejemplo de referencia 437: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)urea:

10 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 28 mg (36%); (M+H) 613,4.

Ejemplo de referencia 438: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 36 mg (46%); (M+H) 613,3.

15 **Ejemplo de referencia 439:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando (4-aminofenil)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 41 mg (50%); (M+H) 641,3.

20 Los siguientes compuestos de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-urea se prepararon como se muestra en el Esquema 9.

Ejemplo de referencia 440: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Etapa 1: Preparación de (R)-4-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina:

25 Se preparó una solución de 2,4-dicloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina (1,25 g, 4,61 mmol) y bicarbonato sódico (0,775 g, 9,22 mmol) en acetona (20 ml) y agua enfriada con hielo (20 ml). A esta se le añadió gota a gota durante 5 minutos (R)-3-metilmorfolina (0,466 g, 4,61 mmol). La solución resultante de color castaño se dejó agitar a 0 °C durante 2 horas, después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión de color pardo claro se filtró y se lavó con agua para proporcionar (R)-4-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina (1,40 g, 90 %) en forma de un sólido de color pardo claro. HRMS 336,0857 (M+H, calc.), 336,0845 (M+H, obs.).

30 Etapa 2: Preparación de 8-(4-((R)-3-metilmorfolino)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano:

35 Se preparó una solución de (R)-4-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina (0,94 g, 2,80 mmol) en acetona (10 ml) y agua enfriada con hielo (10 ml). A esta se le añadió gota a gota durante 10 minutos una suspensión de clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,419 g, 2,80 mmol) y bicarbonato sódico (0,470 g, 5,60 mmol) en acetona (10 ml) y agua (10 ml). La solución resultante de color castaño se dejó agitar a 0 °C durante 2 horas, después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión de color pardo claro se filtró y se lavó con agua para proporcionar 8-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,964 g, 83 %) en forma de un sólido de color pardo. HRMS 413,1931 (M+H, calc.), 413,1936 (M+H, obs.).

40 Etapa 3: Preparación de 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)anilina:

45 Se preparó una solución de 8-(4-((R)-3-metilmorfolino)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,915 g, 2,22 mmol) en acetato de etilo (10 ml), metanol (10 ml) y cloruro de metileno (5 ml - añadido debido a la pobre solubilidad del MP en EA/metanol) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,270 g, 30 % en peso). El matraz se purgó con gas hidrógeno (globo) y se dejó agitar a presión positiva de hidrógeno durante 16 horas. La suspensión se filtró a través de Celite™, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para proporcionar 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,587 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) 383,3.

Etapa 4: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)urea:

50 El procedimiento de formación de urea usando trifosgeno y trietilamina en cloruro de metileno, descrito en el

Esquema 1, se utilizó usando 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado como el componente de amina. La purificación por (acetonitrilo al 5-95 % en agua durante 20 minutos, tampón de TFA al 0,05 %, columna de Waters Atlantis) proporcionó 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)urea (0,0761 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. (M+H) 614,3.

- 5 **Ejemplo de referencia 441:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 9, usando 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 82 mg (100%); (M+H) 628,4.

- 10 **Ejemplo de referencia 442:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 9, usando 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 32 mg (39%); (M+H) 626,3.

Ejemplo de referencia 443: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)urea:

- 15 Preparado como se muestra en el Esquema 9, usando 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 77 mg (93%); (M+H) 628,4.

Ejemplo de referencia 444: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea:

- 20 Preparado como se muestra en el Esquema 9, usando (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 43 mg (52%); (M+H) 628,3.

Ejemplo de referencia 445: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 9, usando (4-aminofenil)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 72 mg (84%); (M+H) 656,4.

- 25 **Ejemplo de referencia 446:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 9, usando 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 74 mg (94%); (M+H) 601,3.

- 30 **Ejemplo de referencia 447:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 80 mg (99%); (M+H) 602,3.

Ejemplo de referencia 448: Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)urea:

- 35 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 74 mg (88 %); (M+H) 616,4.

Ejemplo de referencia 449: Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)urea:

- 40 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 80 mg (96 %); (M+H) 616,4.

Ejemplo de referencia 450: Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 79 mg (95%); (M+H) 616,3.

- 45 **Ejemplo de referencia 451:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando (4-aminofenil)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 18 mg (20%); (M+H) 644,4.

Ejemplo de referencia 452: Preparación de 4-(3-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N,N-dimetilbenzamida:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-amino-N,N-dimetilbenzamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 43 mg (57%); (M+H) 561,3.

5 **Ejemplo de referencia 453:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 61 mg (79 %); (M+H) 573,3.

10 **Ejemplo de referencia 454:** Preparación de 4-(3-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzamida:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-aminobenzamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 22 mg (21 %); (M+H) 530,2.

Ejemplo de referencia 455: Preparación de 4-(3-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N,N-dimetilbenzamida:

15 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-amino-N,N-dimetilbenzamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 22 mg (21 %); (M+H) 558,3.

Ejemplo de referencia 456: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)urea:

20 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 41 mg (36 %); (M+H) 584,3.

Preparación de (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona:

Preparado a partir de cloruro de 4-nitrobenzoilo y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 8.

Ejemplo de referencia 457: Preparación de 4-(3-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida:

25 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 36 mg (32 %); (M+H) 601,3.

Preparación de 4-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida:

Preparado a partir de cloruro de 4-nitrobenzoilo y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 8.

30 **Ejemplo de referencia 458:** Preparación de 4-(3-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N-(2-(metilamino)etil)benzamida

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 2-(4-aminobenzamido)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, el intermedio de Boc-amina se trató con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 25 mg (22 %); (M+H) 587,3.

Preparación de 2-(4-aminobenzamido)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo:

35 Preparado a partir de cloruro de 4-nitrobenzoilo y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 8.

Ejemplo de referencia 459: Preparación de 4-(3-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 10 mg (9 %); (M+H) 615,3.

40 Preparación de 4-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida:

Preparado a partir de cloruro de 4-nitrobenzoilo y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 8.

Ejemplo de referencia 460: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)urea:

45 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando (4-aminofenil)(morfolino)metanona en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 25 mg (21 %); (M+H) 600,3.

Preparación de (4-aminofenil)(morfolino)metanona:

Preparado a partir de cloruro de 4-nitrobenzoilo y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 8.

Ejemplo de referencia 461: Preparación de 1-(4-(2-aminoetilamino)fenil)-3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea:

- 5 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N1-(2-aminoetil)benzeno-1,4-diamina protegida con di-Boc en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, el intermedio de di-Boc-amina se trató con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; x mg (x %); HRMS 572,3092 (M+H, calc.), 572,3098 (M+H, obs.).

Preparación de N1-(2-aminoetil)benzeno-1,4-diamina protegida con di-Boc:

- 10 Preparado a partir de 4-fluoronitrobenzeno y la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.

Ejemplo de referencia 462: Preparación de 4-([4-(4-((metilcarbamoil)amino)fenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzamida

Etapa 1: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de fenilo

- 15 A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (25,0 g, 114 mmol) y piridina (4 ml, 57 mmol) en diclorometano seco (250 ml), se le añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (12 ml, 114 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (2 x 70 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para conseguir el producto en bruto. Después, el producto en bruto se disolvió en éter dietílico (15 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 10 min y después se añadió pentano (30 ml). El sólido resultante se filtró y se lavó con pentano para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenilcarbamato de fenilo (26 g, rendimiento del 88%).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,811 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,0 (s, 1H), 1,3 (s, 12H).

Etapa 2: Preparación de 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea

- 25 Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de fenilo (26 g, 76,6 mmol), metilamina 2,0 M/THF (265 ml, 530 mmol) en 150 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después el exceso de disolvente se retiró por destilación de la mezcla de reacción; el residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5-60 % en éter de pet. como un eluyente, para dar 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea (20 g, rendimiento del
- 30 88 %) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,7(d, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,7 (s, 1 H), 5,0 (s, 1 H), 2,8 (s, 3H), 1,2 (s, 12H).

Etapa 3: Preparación de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina

- 35 Se añadió morfolina (9,5 ml, 108 mmol) a una solución de cloruro cianúrico (20 g, 108 mmol) en cloroformo (10 ml) y se agitó a -5 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 malla) usando acetato de etilo al 5 % en éter de pet. como un eluyente para dar 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina (10 g, rendimiento del 39%).

Etapa 4: Preparación de 1-(4-(4-cloro-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il) fenil)-3-metilurea

- 40 Una mezcla del compuesto 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina (10 g, 42,7 mmol), Pd (PPh₃)₄ (2,46 g, 2,1 mmol), 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea (11,7 g, 42,4 mmol) y Na₂CO₃ 1 N (168 ml, 168 mmol) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (400 ml) se calentó a 65 °C durante 8 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 malla) usando acetato de etilo al 20-60 % en éter de pet. como un eluyente. Para dar 1-(4-(4-cloro-6-morfolin-1,3, 5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea (5,0 g, rendimiento del 34%).
- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,4 (a, 1 H), 8,2 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 6,6 (a, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (m, 6H), 2,8 (s, 3H).

Etapa 5: Preparación de 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea

- 50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del **Ejemplo de referencia 462** etapa 4, usando 1-(4-(4-cloro-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Rendimiento 2 g, rendimiento del 45 %.

Etapa 6: Preparación de 4-carbamoilfenilcarbamato de fenilo

A una solución de 4-aminobenzamida (5,0 g, 36,7 mmol) y piridina (2,9 g, 36,7 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) a -10 °C, se le añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (6,9 g, 44,1 mmol), se agitó a -10 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua (2 x 70 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en éter dietílico (15 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos y después se añadió pentano (30 ml), el sólido resultante se filtró y se lavó con pentano para dar 4-carbamoilfenilcarbamato de fenilo (7,2 g, rendimiento del 77%).

Etapa 7: Preparación de 4-([4-(4-[(metilcarbamoil)amino]fenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino)benzamida

A una solución de 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il) fenil)-3-metilurea (0,6 g, 1,5 mmol) y trietilamina (4-5 ml) en DMF seca (10 ml), se le añadió 4-carbamoilfenilcarbamato de fenilo (1,15 g, 4,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 90 °C durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y el sólido resultante se filtró para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 4-([4-(4-[(metilcarbamoil)amino]fenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino)benzamida (45 mg, rendimiento del 5,3%).

Ejemplo de referencia 463: Preparación de 1-{4-[4-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)-6-{4-[(metilcarbamoil) amino] fenil]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea

Etapa 1: Preparación de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-3,5-dimetilmorfolina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del **Ejemplo de referencia 462** etapa 3, usando cloruro cianúrico y 3,5-dimetilmorfolina. Rendimiento 5g, rendimiento del 35 %.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,6 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 1,2 (d, 6H).

Etapa 2: Preparación de 1-(4-(4-cloro-6-(3,5-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il) fenil)-3-metilurea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de **referencia 462** etapa 4, usando 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-3,5-dimetilmorfolina y 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea. Rendimiento 1,15g, rendimiento del 16 %.

Etapa 3: Preparación de 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(3,5-dimetil morfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de **referencia 462** etapa 4, usando 1-(4-(4-cloro-6-(3,5-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Rendimiento 2 g, rendimiento del 86 %.

Etapa 4: Preparación de piridin-3-ilcarbamato de fenilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de **referencia 462** etapa 6, usando 3-aminopiridina y cloroformiato de fenilo. Rendimiento 7g, rendimiento del 62 %.

Etapa 5: Preparación de 1-{4-[4-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)-6-{4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il] fenil}-3-piridin-3-ilurea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo **referencia 462** etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(3,5-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y piridin-3-ilcarbamato de fenilo. Rendimiento 77 mg, rendimiento del 6 %.

EJEMPLO de referencia 464: Preparación de 4-([4-[4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino)benzamida

Etapa 1: Preparación de 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de **referencia 462**, etapa 3, usando cloruro cianúrico y 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano. Rendimiento 10g, rendimiento del 47 %.

Etapa 2: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de **referencia 462**, etapa 4, usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano y 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea. Rendimiento 5g, rendimiento del 29 %.

Etapa 3: Preparación de 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 4, usando 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Rendimiento 2,8g, rendimiento del 49 %.

Etapa 4: Preparación de 4-(((4-[4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y 4-carbamoilfenilcarbamato de fenilo. Rendimiento 90mg, rendimiento del 13 %.

EJEMPLO de referencia 465 Preparación de 3-(((4-[4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida

Etapa 1: Preparación de 3-carbacarbamoilfenilcarbamato de fenilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 6, usando 3-aminobenzamida y cloroformiato de fenilo. Rendimiento 7g, rendimiento del 74 %.

Etapa 2: Preparación de 3-(((4-[4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y 3-carbamoilfenilcarbamato de fenilo. Rendimiento 90mg, rendimiento del 13 %.

EJEMPLO de referencia: 466: Preparación de 3-(((4-[4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y 3-carbamoilfenilcarbamato de fenilo. Rendimiento 51 mg, rendimiento del 4 %.

EJEMPLO de referencia 467: Preparación de 1-metil-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-3-ilcarbamoil) amino] fenil]-1,3,5-triazin-2-il) fenil] urea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y piridin-3-ilcarbamato de fenilo. Rendimiento 77 mg, rendimiento del 6 %.

Ejemplo de referencia 468: Preparación de 1-metil-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea

Etapa 1: Preparación de piridin-4-ilcarbamato de fenilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462 etapa 6, usando 4-aminopiridina y cloroformiato de fenilo. Rendimiento 6g, rendimiento del 534%.

Etapa 2: Preparación de 1-metil-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y piridin-4-ilcarbamato de fenilo. Rendimiento 75mg, rendimiento del 3,9 %.

Ejemplo de referencia 469: Preparación de 3-(((4-[4-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)-6-{4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 7 usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(3,5-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y 3-carbamoilfenilcarbamato de fenilo. Rendimiento 56mg, rendimiento del 4,1 %.

Ejemplo de referencia 470: Preparación de 4-(((4-[4-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)-6-{4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(3,5-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y 4-carbamoilfenilcarbamato de fenilo. Rendimiento 70mg, rendimiento del 12,8 %.

Ejemplo de referencia 471: Preparación de 1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 462, etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y piridin-4-ilcarbamoato de fenilo. Rendimiento 51 mg, rendimiento del 4 %.

Ejemplo de referencia 472: Preparación de 1-{4-[4-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)-6-{4-[(metilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo referencia 462 etapa 7, usando 1-(4-(4-(4-aminofenil)-6-(3,5-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-metilurea y piridin-4-ilcarbamoato de fenilo. Rendimiento 15mg, rendimiento del 0,8 %.

Ejemplo de referencia 473: Preparación de N-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-2,2-difluoroacetamida
Etapa 1: Preparación de 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)dimorfolina

Etapa 1: Preparación de 4, 4'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)dimorfolina

Una solución de morfolina (8,71 g, 100 mmol) en 100 ml de metileno se añadió gota a gota a una mezcla de cloruro cianúrico (9,22 g, 50,0 mmol) y trietilamina (10,1 g, 100 mmol) en 200 ml de cloruro de metileno a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró para retirar la sal clorhidrato de trietilamina. El filtrado se concentró para dar 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)dimorfolina (14,2 g, rendimiento del 100) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 2,43 min; EM 286, 288 [M+H].

Etapa 2: Preparación de 4-(4, 6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina

Una mezcla de 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)dimorfolina (1,40 g, 4,90 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,62 g, 11,9 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (282 mg, 0,240 mmol) en una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (10 ml, 20 mmol) y 40 ml de DME se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO, columna de gel de sílice de 120 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 %/Hexano) para dar 4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,68 g, rendimiento del 40 %). HPLC: Tr = 2,09 min; EM 343 [M+H].

Etapa 3: Preparación de N-[4-(4, 6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-2,2-difluoroacetamida

A una mezcla de ácido 2,2-difluoroacético (20 mg, 0,21 mmol), HBTU (76 mg, 0,2 mmol) y DIEA (52 mg, 0,40 mmol) en 2 ml de DMF, se le añadió 4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina (40 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a 60 °C 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar N-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-2,2-difluoroacetamida (23 mg, rendimiento del 46 %). HPLC: Tr = 2,19 min; EM 421 [M+H].

Ejemplo de referencia 474: Preparación de N-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina

Una mezcla de 4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)anilina (40 mg, 0,12 mmol), imidazolidin-2-iona (15 mg, 0,15 mmol) y cloruro de mercurio (II) (40 mg, 0,15 mmol) en 2 ml de DMF, se agitó a 140 °C 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite™. La filtración se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar N-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina (9,0 mg, rendimiento del 22%). HPLC: Tr = 1,74min; EM 411 [M+H].

Ejemplo de referencia 475: Preparación de 2,4-dimorfolin-4-il-6-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-1,3,5-triazina

Etapa 1: Preparación de 4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)benzotrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 473, etapa 2, usando 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)dimorfolina y ácido 4-cianofenil-borónico. Rendimiento 86 mg, rendimiento del 50 %; HPLC: Tr = 2,60min; EM 353 [M+H].

Etapa 2: Preparación de 2,4-dimorfolin-4-il-6-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-1,3,5-triazina

Una mezcla de 4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)benzotrilo (11 mg, 0,031 mmol), azida sódica (5,5 mg, 0,085 mmol) y clorhidrato de trietilamina (6,0 mg, 0,043 mmol) en 2 ml de DMF se agitó a 120 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 2,4-dimorfolin-4-il-6-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-1,3,5-triazina. Rendimiento 12mg, rendimiento del 97 %; HPLC: Tr = 2,09 min; EM 394 [M-H].

Ejemplo de referencia 476: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-metilurea

Etapa 1: Preparación de 1-metil-3-[4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-[1,3, 2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea

Una mezcla de 2-(4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (750 mg, 3,06 mmol), metilamina 2,0 M/THF (2,3 ml, 4,60 mmol) en 50 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea. (760 mg, rendimiento del 90 %). Tr = 2,21 min; 277 [M+H].

Etapa 2: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-metilurea

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 473, etapa 2, usando 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)dimorfolina y 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea. Rendimiento 13mg, rendimiento del 11 %; HPLC: Tr = 1,98min; EM 400 [M+H].

Ejemplo de referencia 477: Preparación de 2-[4-(4, 6-dimorfolin-4-il-1,3, 5-triazin-2-il)fenil]-N-piridin-3-ilacetamida

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(4-(4, 6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il) fenil)acético

Una mezcla de 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)dimorfolina (285 mg, 1,0 mmol), ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (315 mg, 1,2mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0,05 mmol) en una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3 ml, 8 mmol) y 20 ml de DME se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se extrajo con NaOH 1 N (50 ml, tres veces). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron a pH=6. Después, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml, tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato sódico saturado y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar ácido 2-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)acético (68 mg, rendimiento del 18 %). HPLC: Tr = 2,04min; EM 386 [M+H].

Etapa 2: Preparación de 2-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-N-piridin-3-ilacetamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 473, etapa 3, usando ácido 2-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)acético y 3-aminopiridina. Rendimiento 21 mg, rendimiento del 44 %; HPLC: Tr = 1,91 min; EM 462 [M+H].

Preparación de ((2S,5R)-1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol

Una suspensión de ((2S,5R)-1-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol (1,3 g, 2,7 mmol), clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,51 g, 3,4 mmol) en etanol (15 ml) se trató con trietilamina (1,35 ml, 10 mmol) y se calentó con una pistola de calor brevemente hasta reflujo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (metanol/cloroformo) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma dura de color melocotón. EM (ES⁺) = 443,2 (M+H)⁺

Preparación de 3-(4-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

Una solución de ((2S,5R)-1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol (1,5 g, 3,4 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató sucesivamente con dimetil clorosilano de terc-butilo (1,3 g, 8,5 mmol) e imidazol (0,69 g, 10 mmol). La suspensión resultante se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo en bruto (un sólido de color melocotón) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES⁺) = 671,4 (M+H)⁺

Preparación de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina

Una suspensión de paladio sobre carbono vegetal (al 10 %, 100 mg) y 3-(4-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano en bruto (3,4 mmol máximo) en tetrahidrofurano (30 ml), se agitó durante 8 horas en 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierras diatómicas de Celite™ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja. EM (ES⁺) = 642,4 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 667: Preparación de 1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea

Una solución de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,24 g, 0,37 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató sucesivamente con trietilamina (500 µl) y una solución de trifosgeno (56 mg) en diclorometano (1 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con una

- solución de 4-aminopiridina (70 mg) en tetrahidrofurano caliente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a sequedad. La mitad del residuo en bruto se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol. Tras completarse la desilación, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando una columna de Phenomenex Prodigy que ejecutó una elución de gradiente de acetonitrilo al 5 %/95 % de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % hasta acetonitrilo al 50 % durante 25 minutos. Después de la concentración, el compuesto del título se obtuvo como su sal del ácido trifluoroacético (75 mg). EM (ES⁺) = 533,3 (M+H)⁺
- 5 **Ejemplo de referencia 668:** Preparación de 1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
- 10 Una solución de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,25 g, 0,39 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató sucesivamente con trietilamina (500 µl) y una solución de trifosgeno (59 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (150 mg). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol. Tras completarse la desilación, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando una columna de Phenomenex Gemini que ejecutó una elución de gradiente de acetonitrilo al 5 %/55 % de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % hasta acetonitrilo al 50 % durante 15 minutos. Después de la concentración, el compuesto del título se obtuvo como su sal del ácido trifluoroacético (130 mg). EM (ES⁺) = 630,4 (M+H)⁺
- 15 **Ejemplo de referencia 823** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
- 20 A una solución de cloruro cianúrico (0,368 g, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano, HCO₂H (0,718 g, 4,1 mmol), seguido de la adición de Et₃N (0,98 ml, 7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 h y después se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso (3X) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar 9,9'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano) en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, rendimiento del 95 %).
- 25 A un vial de 10 ml se le añadieron 9,9'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano) (150 mg, 0,406 mmol), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (133 mg, 0,61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg), tolueno (1 ml), EtOH (1 ml) y una solución acuosa, 2 M de Na₂CO₃ (0,305 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 20 minutos en un horno de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se sometió a separación HPLC para dar 4-(4,6-di(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina en forma de un sólido de color blanco (120 mg).
- 30 A una solución de 4-(4,6-di(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (120 mg, 0,281 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió Et₃N (0,237 ml, 1,69 mmol) y trifosgeno (42 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (107 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a separación HPLC para dar el compuesto del título (sal 1TFA) EM (IEN) m/z 644,3306.
- 35 Preparación de 6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (6S)-terc-butilo (Esquema 10)
- 40 Etapa 1: 2,5-dimetil 1 H-pirrol-1,2,5(2H,5H)-tricarboxilato de (2R',5S')-1-terc-butilo (cis-diéster) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la referencias: *Organic Letters* 2004, 6(18), 3055-8.
- Etapa 2: Reducción de cis-diéster a 2,5-bis(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (2R',5S')-terc-butilo (cisdiol)
- 45 A una solución de 2,5-dimetil 1 H-pirrol-1,2,5(2H,5H)-tricarboxilato de (2R',5S')-1-terc-butilo (6,6 g, 23,1 mmol) en THF (100 ml) se le añadió lentamente una solución de LiBH₄ (2 M en THF, 34,7 ml, 69,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se enfrió a 0 °C de nuevo. Se añadió una solución de HCl (1 M, 30 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó durante 10 minutos antes de diluirse con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex:MeOH (50:50:10) para dar el cis-diol (3,8 g, 72 %).
- 50 Etapa 3: Preparación de 2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (2R',5S')-terc-butilo
- 55 A una solución del cis-diol (3,57 g, 15,6 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron TBSCI (5,16 g, 34,3 mmol) e imidazol (3,18 g, 46,7 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 minutos en un horno de microondas (150 vatios). Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se dejó en agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y la

fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex (10:90) para dar el compuesto del título (7,12 g, 98 %).

5 Etapa 4: Síntesis de 2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-terc-butilo (trans-alcohol)

10 A una solución de 2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (2R',5S')-terc-butilo (4,8 g, 10,5 mmol) en THF (50 ml) se le añadió lentamente una solución de BH₃ DMS (2 M en THF, 6,97 ml, 13,9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se enfrió a 0 °C de nuevo. Se añadió una solución de NaOH (5 M, 12,6 ml, 63,2 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de H₂O₂ (30 %, 6,33 ml, 62,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas antes de diluirse con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex (30:70) para dar el compuesto del título (3,8 g, 77%).

15 Etapa 5: Protección bencílica del trans alcohol

20 A una solución de 2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-terc-butilo (2,515 g, 5,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (60 %, 0,423 g, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadieron bromuro de bencilo (1,085 g, 6,3 mmol) y TBAI (0,195 g, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl (20 ml). Se concentró al vacío y el residuo se dejó en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc:Hex (10:90) para dar 3-(benciloxi)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-terc-butilo (3,0 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

25 Etapa 6: Síntesis de 3-(benciloxi)-2,5-bis(hidroxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-terc-butilo (benciloxi diol)

30 A una solución de 3-(benciloxi)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-terc-butilo (3,0 g, 5,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió lentamente una solución de TBAF (1 M en THF, 21,8 ml, 21,8 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 y se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl (10 ml). Se concentró al vacío y el residuo se trató con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex:MeOH (50:50:50) para dar el compuesto del título (1,15 g, 62,5 %).

35 Etapa 7: Síntesis de 6-(benciloxi)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (6S')-terc-butilo por ciclación

40 A una solución de 3-(benciloxi)-2,5-bis(hidroxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-terc-butilo (1,15 g, 3,4 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (60 %, 0,409 g, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de p-TsCl (0,65 g, 3,4 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente a la mezcla. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl (20 ml). Se concentró al vacío y el residuo se dejó en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex (20:80) para dar el compuesto del título (716 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

45 Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon por los procedimientos precedentes.

Tabla 1

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
478	1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	615,5

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
479	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-morfolin-4-il-6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	589,6
480	1-{4-[4-(5-hidroxi-3-oxa-7-azabicyclo[4.1.1]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	505,3 253,2 273,8
481	1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridazin-4-ilurea	464,2 253,1
482	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(oxetan-3-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	575,5
483	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridazin-4-ilurea	490,6
484	1-(4-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	602,5
485	1-(4-[[3S]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	602,6
486	1-[4-(4-isopropil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	545,1 293,5 273
487	1-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-pirimidin-5-ilfenil)urea	497,3
488	1-(4-{4-[(2,2-dimetoxietil)amino]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea	481,2 241,1 261,6
489	1-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-piridin-4-ilfenil)urea	496,3 248,6 269,1
490	1-(4-yodofenil)-3-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	545,1
491	1-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-{4-(1-metiletil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)urea	573,4 287,2
492	1-[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-{4-(1-metiletil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)urea	586,6
493	1-{4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]fenil}-3-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	540,5
494	3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]azetidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	549,6
495	1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	616,4 308,7
496	1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-nitrofenil)urea	507,1
497	1-(4-aminofenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	477,1 259,6
498	N-[4-[[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil]-4-metilpiperazin-1-carboxamida	603,2 302,1 322,6
499	4-(dimetilamino)-N-[4-[[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil]piperidin-1-carboxamida	631,3

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
500	1-[2-(dimetilamino)etil]-3-[4-({[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-metilurea	605,3
501	1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-((2-pipendin-1-iletel)carbamoil}amino)fenil)urea	631,3
502	N-[4-({[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)fenil]-4-metil-1,4-diazepan-1-carboxamida	617,3
503	N-[4-({[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)fenil]-4-etilpiperazin-1-carboxamida	617,3
504	1-{4-((dimetilcarbamoil}amino)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	548,3
505	1-[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil]urea	613,4
506	4-[[{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida	587,4
507	1-[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-[[4-(metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea	585,3
508	4-[[{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	573,3
509	N-[4-({[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	668,4
510	1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	615,5
511	1-[4-[[4-(metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	587,3
512	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino]benzamida	575,3
513	4-K{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil}amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)benzamida	601,3
514	4-K{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil}amino]-N-(2-piperidin-1-iletel)benzamida	615,3
515	1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-{{[4-(1-metiletel)piperazin-1-il]carbonil}fenil]urea	616,3 308,6 329,2
516	1-(4-[[{3S}-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	627,7
517	1-(4-[[{3S}-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-[4-morfolin-	449,4
518	4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	616,4
519	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-{{3S}-tetrahidrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino]benzamida	616,4
520	4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-{{3S}-tetrahidrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino]-N-(2-piperidin-1-iletel)benzamida	616,4

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
521	4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida	616,4
522	1-(4-[[4-(1-metiletíl)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-(4-(4-morfolin-4-il-6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea	616,4
523	1-(4-[[4-(1-metiletíl)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-(4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea	616,4
524	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzamida	616,4
525	ácido 4-[[4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico	477,3
526	1-[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	565,4
527	ácido 4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico	511,4
528	4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	525,4
529	1-[4-[4-(dimetilamino)pipendm-1-il]fenil]-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	531,4
530	1-[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea	468,3
531	1-[4-[4-(dimetilamino)pipendm-1-il]fenil]-3-[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	593,4
532	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	595,5
533	1-[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea	593,5
534	1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]fenil]urea	594,5
535	1-[4-[4-(dimetilamino)pipendin-1-il]fenil]-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	579,5
536	1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea	531,1
537	1-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea	454,1
538	metil 4-[[4-(4-morfolin-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzoato	511
539	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzamida	581,2
540	4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	548
541	ácido 4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzoico	497

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
542	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	581,3
543	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	579,2
544	1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	661,5
545	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida	567,2
546	4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	604,4
547	1-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	621,5
548	4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)benzamida	607,5
549	ácido 4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzoico	534,5
550	N-(2-metoxietil)-4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	568,2
551	N-(2-metoxietil)-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida	554,2
552	4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)benzamida	593,5
553	1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]urea	567,6
554	N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	595,4
555	1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]urea	578,1
556	N-[3-(dimetilamino)propil]-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida	581,4 291,2
557	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	460,2 230,6
558	ácido 4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico	503,4
559	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	585,5
560	4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	517,2
561	N-(2-metoxietil)-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	560,3
562	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	587,3 294,1

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
563	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	573,1
564	4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida	618,4 309,7
565	1-(4-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	616,4 329,2 308,7
566	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	477,2
567	4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	534,4
568	1-(4-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	613,4 307,2
569	ácido 4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico	520,3
570	N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	587,3 294,2
571	1-(4-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]urea	587,5
572	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	590,3 295,6
573	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	602,3 322,2 301,7
574	N-(2-metoxietil)-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	577,2
575	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	599,3 300,2 320,7
576	1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	593,3 317,7 521,3
577	ácido 3-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico	511,2
578	3-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	525,2
579	1-(3-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	521,3
580	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	595,3 298,2
581	3-[[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	463,5
582	3-[[4-(4-morfolin-4-il-6-tiofen-2-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	517,2
583	N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	581,3 291,1

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
584	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-([4-(4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino]benzamida	604,4 302,7
585	ácido 3-([4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzoico	449,4
586	3-([4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzoato de metilo	511,4
587	1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{3-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}fenil]urea	594,6
588	N-[2-(dimetilamino)etil]-3-([4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)-N-metilbenzamida	533,3 267,1
589	1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea	531,3 266,1 286,7
590	ácido 3-([4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzoico	497,3
591	4-([4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzoato de metilo	518,3
592	1-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea	461,3
593	ácido 4-([4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzoico	504,3
594	4-([4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzoato de metilo	504,5
595	1-(4-([4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	604,5
596	1-{4-([4-etilpiperazin-1-il]carbonil)fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	600,5
597	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	586,5
598	1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	614,5
599	ácido 4-([4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzoico	490,5
600	1-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea	447,5
601	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzamida	474,6
602	1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	600,4 300,7
603	1-(4-([4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	600,4 300,7
604	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-([4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzamida	574,6

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
605	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-([4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzamida	588,3 294,6
606	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	586,3 293,7 286,7
607	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	572,3
608	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzamida	560,1 280,6
609	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	491,2 266,6 246,1
610	N-[3-(dimetilamino)propil]-4-([4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzamida	588,3 294,6
611	N-(2-metoxietil)-4-([4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzamida	561,4 281,2
612	1-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]urea	543,3
613	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	630,6
614	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-{4-(1-metiletil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)urea	644,7
615	4-([4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil)amino)benzoato de metilo	534,3
616	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}carbonil}fenil)urea	644,6
617	1-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	602,3 322,2 301,7
618	1-(4-{4-(1-metiletil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)-3-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	630,4 315,7
619	ácido 4-([4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil)amino)benzoico	520,2
620	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	616,4 308,7 329,2
621	N-[3-(dimetilamino)propil]-4-([4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil)amino)benzamida	604,6
622	4-([4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil)amino)-N-(2-pirrolidin-1-iletel)benzamida	616,5
623	1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	616,4 308,7 329,2
624	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-{4-(dipropilamino)piperidin-1-il}carbonil}fenil)urea	700,6 350,8
625	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	630,5 315,7

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
626	ácido 4-[[4-(4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoico	534,3
627	1-{4-[(4-butilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea	658,6
628	4-[[4-(4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoato de metilo	548,2
629	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-butilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	658,5 329,7
630	1-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea	644,5
631	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[[4-(2-metilpropil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)urea	658,5
632	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[[4-(1-metilpropil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)urea	658,6
633	4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamida	659,6
634	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-(4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzamida	604,5
635	4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)benzamida	626,5
636	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-propilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}urea	643,4 322,2
637	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]urea	601,5
638	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-propilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	643,5
639	4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]-N-(2-metoxietil)benzamida	591,6
640	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(4-triciclo[3.3.1,13,7]dec-1-ilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	596,7
641	4-[[4-(4-{4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoato de metilo	590,5
642	N,N-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxamida	533,6
643	N,N-dimetil-4-(4-{4-[[4-(4-metilpiperazm-1-il)carbonil]fenil]carbamoil]amino]fenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxamida	658,3 329,7
644	N,N-dimetil-4-{4-morfolin-4-il-6-[4-({4-(piridazin-4-ilcarbamoil)fenil]carbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxamida	653,3

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
645	N,N-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(4-propilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}carbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxamida	685,6
646	ácido 4-[(4-{4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil}carbamoil]amino}benzoico	576,2
647	4-(4-{4-[(4-{2-metoxietil}carbamoil)fenil}carbamoil]amino]fenil}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida	633,3 317,1
648	4-[4-(4-[(4-{2-(dimetilamino)etil}(metil)carbamoil)fenil}carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida	660,3 330,7
649	4-(4-{4-[(4-{4-(etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}carbamoil)amino]fenil}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida	672,6
650	1-(4-{4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	554,2
651	4-[(4-{4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino}benzoato de metilo	611,2
652	ácido 4-[(4-{4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino}benzoico	597,7
653	N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[(4-{4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino}benzamida	681,2 341,1
654	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(4-{4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino}benzamida	667,3 334,2
655	ácido 4-[(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino}benzoico	561,5
656	4-[(4-{4-[4-(acetilamino)piperidin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino}benzoato de metilo	575,4
657	1-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	643,6
658	N-[1-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-il]acetamida	518,5
659	ácido 4-[(4-{4-[4-(acetilamino)piperidin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino}benzoico	561,5
660	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino}benzamida	631,5
661	N-[1-(4-[(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}carbamoil]amino)fenil]carbonil]piperidin-4-il]acetamida	685,6
662	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}urea	657,4 329,2 219,8
663	1-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[(4-(1-metiletil)piperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	671,4 336,2 224,5
664	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil]fenil}urea	617,5

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
665	1-{4-[(4-butilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea	685,6
666	N-[4-({4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil}carbamoil)amino]fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	
667	1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-il)urea	533,3
668	1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	630,4
669	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-il)urea	489,3
670	4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil)amino]benzamida	531,2
671	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-il)urea	489,5
672	1-(4-fluorofenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	506,5
673	1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	518,5
674	1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	532,5
675	4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil)amino]benzoato de 2-(dietilamino)etilo	631,6
676	1-(4-metilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	502,5
677	1-(4-cianofenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	513,5
678	1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	586,6
679	1-isopropil-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	454,5
680	1-(2-hidroxietil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	456,5
681	4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina	369,2
682	{3-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol	384,4
683	3-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenol	370,4
684	5-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina	409,4
685	1-{4-[4-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea	502,5

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
686	1-(4-{4-[(4-metilpiperazm-1-il)amino]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-fenilurea	490,5
687	1-(4-{4-[(1-metilpipendin-4-il)oxi]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	491,5
688	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(piperidin-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	477,5
689	4-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de etilo	549,5
690	N-etil-4-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridm-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxamida	548,5
691	4-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	577,3
692	4-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]piperidin-1-sulfonamida	556,5
693	4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]od-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzoato de metilo	546,3
694	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzamida	602,4
695	N,N-dimetil-4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]od-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzamida	559,2
696	N-metil-4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzamida	545,2
697	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	614,3
698	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzamida	616,4
699	N-(2-hidroxietil)-4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]od-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzamida	575,4
700	N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzamida	616,4
701	N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzamida	602,4
702	N-(2-morfolin-4-iletel)-4-[(4-{4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamoil)amino]benzamida	644,4
703	1-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	628,4
704	4-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina	399,3
705	1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	519,7
706	1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea	519,2

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
707	1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea	518,2
708	1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	561,3
709	1-(4-cianofenil)-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	543,2
710	1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea	533,7
711	1-[2-(dimetilamino)etil]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	513,7
712	1-[4-(4-morfolin-4-il-6-quinolin-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea	505,7
713	1-(dietilcarbamoil)-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]piridinio	588,3
714	1-{4-[4-(2-metoxietoxi)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	452,6
715	4-[[4-[4-(2-metoxietoxi)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	509,4
716	4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina	395,3
717	1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea	515,8
718	1-(4-{4-morfolin-4-il-6-[2-(piridin-4-ilamino)etil]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	498,6
719	1-(4-acetilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	530,4
720	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)-N-metilbenzamida	535,5
721	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)benzamida	521,5
722	4-([4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]benzamida	521,5
723	1-[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	533,5
724	1-{4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	547,5
725	4-([4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)-N-(2-piperidin-1-ilet)benzamida	561,5
726	1-(4-etenilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	514,3
727	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	601,1

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
728	1-(4-{4-[2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	508
729	1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	575,5
730	1-(4-{4-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	492,9
731	1-(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	463,4
732	1-[4-(4-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	477,4
733	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-pirrolidin-1-il)propil]-1,3,5-triazin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea	489,4
734	1-(4-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	518,4
735	1-{4-[4-{3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]propil}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]-3-piridin-4-ilurea	506,5
736	1-{4-[4-(3-hidroxi)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea	436,3
737	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxopropil)-1,3,5-triazin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea	434,3
738	4-[4-(6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina	371,3
739	7-[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	484,4
740	1-{4-[4-(6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea	491,3
741	7-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	604,4
742	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea	504,4
743	1-{4-[4-(7-metil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea	518,4
744	1-{4-[4-(7-acetil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea	546,4
745	1-(4-{4-[7-(metilsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	582,5
746	1-(2-cloropiridin-4-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	523,3
747	1-(2,3'-bipiridin-4-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	566,4
748	N-[4-morfolin-4-il-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il]glicinato de <i>terc</i> -butilo	417,2

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
749	1-(6-cloropiridin-3-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	523,3
750	N-[4-morfolin-4-il-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il]glicina	361,3
751	1,3-bis{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	763,5
752	1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	642,4
753	N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzamida	657,4
754	1-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	642,4
755	1-{4-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	668,4
756	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]urea	600,4
757	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}urea	684,4
758	4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida	628,4
759	4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]-N-(2-piperidin-1-iletíl)benzamida	642,4
760	1-[4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	682,5
761	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}urea	668,5
762	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)fenil]urea	617,3
763	1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	601,4
764	ácido 4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzoico	532,3
765	1-[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea	505,3
766	1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridm-3-il]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	587,4
767	1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	658,4
768	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]-N-metilbenzamida	632,4
769	1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	630,4

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
770	4-[[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	562,3
771	ácido 4-[[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico	548,3
772	1-[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]urea	616,3
773	1-[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea	658,3
774	4-[[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)benzamida	644,3
775	4-[[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-piperidin-1-iletel)benzamida	658,4
776	1-[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil]urea	684,4
777	1-[4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)fenil]-3-[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	698,4
778	4-[[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-piridin-2-iletel)benzamida	652,4
779	4-[[4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-piridin-4-iletel)benzamida	652,4
780	N-[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]bencenosulfonamida	413,2
781	N-(4-morfolin-4-il-6-[4-[(piridin-4-ilcarbamoil]amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)bencenosulfonamida	533,4
782	N-[4-[4-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]bencenosulfonamida	630,3
783	N-(4-[4-([4-2-(dimetilamino)etoxil]fenil]carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)bencenosulfonamida	619,3
784	N-(4-[4-([4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)bencenosulfonamida	658,3
785	N-[4-morfolin-4-il-6-[4-([4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]carbamoil]amino)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]bencenosulfonamida	644,4
786	N-[4-(4-[[4-[(4-dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil]carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]bencenosulfonamida	686,4
787	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	660,4
788	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	646,4
789	4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo	590,3

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
790	ácido 4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonyl)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoico	576,2
791	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	503,2
792	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	628,5
793	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	614,5
794	1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	656,5
795	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	630,4
796	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	616,4
797	N-(2-metoxietil)-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	603,4
798	4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)benzamida	642,4
799	4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-piperidin-1-iletel)benzamida	656,4
800	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil}urea	682,5
801	N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	656,6
802	N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	616,5
803	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	628,3
804	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	642,5
805	1-(4-[[4-(1-metiletel)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	656,3
806	1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	644,5
807	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	489,2
808	1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	506,2
809	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(1 H-pirazol-3-il)urea	478,2
810	1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	642,2

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
811	1-(4-{[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	642,5
812	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	628,2
813	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	614,2
814	1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	600,3
815	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	602,5
816	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida	616,3
817	2- <i>terc</i> -butoxi-4-morfolin-4-il-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina	360,1
818	1-(4-{4-[(6S)-6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	505,2
819	1-(4-{4-[6-(benciloxi)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	595,2
820	1-(4-{4-[(6R)-6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	505,2
821	1-(4-{4-[(6R)-6-(benciloxi)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea	595,2
822	1-{4-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	649,1
823	1-[4-(4,6-di-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea	644,3306
824	1-(4-[[3S]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	628,5, 314,8, 356,8
825	1-(4-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	628,5, 314,8, 356,8
826	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-il-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	519,1280,5, 260
827	1-{4-[(4-butilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	
828	1-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-(1-metiletil)piperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	671,4; 336,2; 224,5;
829	1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	657,4; 329,2; 219,8;
830	1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	587,6; 314,8; 294,3;
831	1-(4-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
832	1-(4-(((3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea	
833	1-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	615,5; 308,3; 328,8;
834	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzamida	589,5; 295,3;
835	1-{4-[4-(azetidín-3-ilo)6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea	449,1; 225,1;
836	N-(1-metiletil)-3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil]amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]azetidín-1-carboxamida	534,4; 267,7;
837	N-{1-[4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil}carbonil]piperidin-4-il}acetamida	658,5; 329,8;
838	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil]fenil)urea	658,8; 329,8;
839	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonil)fenil]urea	629,7; 315,3;
840	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]fenil}urea	
841	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-(((3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)urea	
842	1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-(((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)urea	
843	1-(4-(((3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)-3-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	657,6; 329,3; 233,6;
844	1-(4-(((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)-3-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	657,5; 329,3;
845	1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(2-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	
846	1-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]urea	
847	1-(4-(((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)-3-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea	
848	1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	616,3; 638,3; 654,3;
849	1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-(((3R)-3-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)urea	
850	1-(4-(((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)-3-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	
851	1-(4-(((3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)-3-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	
852	1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-(((3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il)carbonil)fenil)urea	

(continuación)

Ejemplo / Ejemplo de referencia	Nombre	EM (IEN) m/z
853	1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]urea	
854	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida	
855	1-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea	
856	1-(4-[[{(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil]-3-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	
857	N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[[{(4-[4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida	
858	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{(4-[4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida	
859	1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-(4-[4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	
860	N-(2-metoxietil)-4-[[{(4-[4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida	
861	1-[4-(1,4-diazepan-1-ilcarbonil)fenil]-3-(4-[4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea	643,4;
862	1-(4-[4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-(4-[[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]carbonil]fenil]urea	
863	1-(4-[[{(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	
864	1-(4-[[{(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	
865	1-{4-[4-(morfolin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[[{(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea	
866	1-(4-[[{(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4-(morfolin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	
867	1-(4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4-(morfolin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	
868	1-(4-[[{(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	
869	1-(4-[[{(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea	

Evaluación biológica**Procedimientos de ensayo de mTOR cinasa**

Los ensayos con mTOR humano (véase Toral-Barza, y col. Biochem Biophys. Res. Commun. 24 de junio de 2005;332(1):304-10) con enzima purificada se llevan a cabo en placas de 96 pocillos mediante el formato DELFIA del modo siguiente. En primer lugar, se disuelven las enzimas en tampón de ensayo de cinasa (HEPES 10 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, β-glicerofosfato 50 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 0,5 mM, microcystin LR 0,25 mM y 100 mg/ml de BSA). En cada pocillo, se mezclan brevemente 12 μl de la enzima diluida con 0,5 μl de inhibidor de ensayo o de

5 dimetilsulfóxido (DMSO) de vehículo de control. La reacción de cinasa se inicia añadiendo 12,5 µl de tampón de ensayo de cinasa que contiene ATP y His6-S6K para dar un volumen de reacción final de 25 µl que contiene 800 ng/ml de FLAG-TOR, ATP 100 mM y His6-S6K 1,25 mM. La placa de reacción se incuba durante 2 horas (lineal a 1-6 horas) a temperatura ambiente con agitación suave y después se termina añadiendo 25 µl de tampón de parada (HEPES 20 mM (pH 7,4), EDTA 20 mM, EGTA 20 mM). La detección DELFIA de His6-S6K fosforilada (Thr-389) se lleva a cabo a temperatura ambiente usando un anticuerpo monoclonal anti-P(T389)-p70S6K (1A5, Cell Signaling) marcado con europio-N1-ITC (Eu) (10,4 Eu por anticuerpo, PerkinElmer). El tampón de ensayo DELFIA y la solución potenciadora pueden adquirirse en PerkinElmer. Se transfieren 45 µl de la mezcla de reacción de cinasa terminada a una placa MaxiSorp (Nunc) que contiene 55 µl de PBS. Se deja que His6-S6K se una durante 2 horas, tras las cuales se aspiran los pocillos y se lavan una vez con PBS. Se añaden 100 µl de tampón de ensayo DELFIA con 40 ng/ml de anticuerpo Eu-P(T389)-S6K. Se continúa la unión del anticuerpo durante 1 hora con agitación suave. Después, se aspiran los pocillos y se lavan 4 veces con PBS que contiene Tween-20 al 0,05% (PBST). Se añaden 100 µl de la solución potenciadora DELFIA a cada pocillo y se leen las placas en un lector de placas modelo Victor de PerkinElmer. Los datos obtenidos se usan para calcular la actividad enzimática y la inhibición enzimática por los inhibidores potenciales.

Protocolos de ensayos de polarización de fluorescencia de PI3K-alfa y PI3K-gamma

20 El tampón de reacción fue HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, CHAPS al 0,05%; y βME al 0,01% (añadido reciente). El tampón de parada/detección fue HEPES 100 mM, pH 7,5, EDTA 4 mM, CHAPS al 0,05%; ATP 20 mM en agua; PIP2 (diC8, Echelon, Salt Lake City Utah n.º de cat. P-4508) 1 mM en agua (PM=856,5). El GST-GRP estaba a 1,75 mg/ml o 1,4 mg/ml en glicerol al 10%. El detector rojo (TAMRA) estaba a 2,5 µM. Se usaron placas fluorescentes negras de polipropileno de 384 pocillos para los ensayos de PI3K.

25 El ensayo se ejecuta colocando 5 µl de enzima diluida por pocillo, después, se añaden 5 µl de compuesto diluido (o 9,5 µl de enzima y después 0,5 µl de compuesto en DMSO) y se mezcla. Después, se añaden 10 µl de sustrato para iniciar la reacción. Las muestras se incuban durante 30-60 minutos, después, la reacción se detiene añadiendo 20 µl de mezcla de parada/detector. Se diluye PI3K con tampón de reacción (por ejemplo, 5 µl o 7,5 µl de PI3K en 620 µl de tampón de reacción) y se usan 5 µl de enzima diluida por pocillo. Se añade a cada uno una porción de 5 µl de tampón de reacción o de fármaco diluido en tampón (por ejemplo, 4 µl/100 de tal forma que el DMSO está al 1% en la reacción). Se pipetea hacia arriba y hacia abajo para mezclar las muestras. Como alternativa, la enzima puede diluirse en 1215 µl. En este caso, se añaden 9,8 µl por pocillo y se añaden 0,2 µl de compuesto en DMSO.

30 Para preparar 1 ml de solución de sustrato, se mezclan 955 µl de tampón de reacción, 40 µl de PIP2 y 2,5 µl de ATP. Se añaden 10 µl de sustrato a cada pocillo para iniciar la reacción. Esto da como resultado PIP2 20 µM PIP2 y ATP 25 µM por reacción. La mezcla de parada/detector se prepara mezclando 4 µl de detector Rojo y 1,6 µl o 2,0 µl de GST-GRP con 1 ml de tampón de parada, lo que da como resultado sonda 10 nM y GST-GRP 70 nM. Se añaden 20 µl de mezcla de parada/detector a cada pocillo para detener la reacción. Las placas se leen tras 30-90 minutos, manteniendo las soluciones de sonda Roja en la oscuridad. Para el instante cero, se añade mezcla de parada/detector a la enzima justo antes de añadir el sustrato. Para un control adicional, se añade mezcla de parada/detector al tampón (sin enzima) y sustrato o a solo tampón (sin sustrato). Las preparaciones de PI3K agrupadas tenían una concentración de proteína de 0,25 mg/ml. La reacción recomendada tiene 0,06 µl por cada 20 µl (0,015 µg/20 µl) o 0,01125 µg/15 µl o 0,75 µg/ml.

40 Las placas se leen en máquinas con filtros para TAMRA. Las unidades son mP sin controles de enzima, apertura de lectura de 190-220 unidades mP. La enzima completamente activa reduce la polarización de fluorescencia hasta 70-100 mP después de 30 minutos. Un compuesto activo eleva los valores de mP la mitad que los controles o hasta 120-150 unidades mP.

Procedimientos de ensayo de crecimiento de cultivo celular *in vitro*

45 Las líneas celulares usadas son líneas celulares de tumor de mama humanas MDA-MB-361, de próstata humanas PCT-mm2 y de próstata humana LNCap. Las células se siembran en placas de cultivo de 96 pocillos a aproximadamente 3000 células por pocillo. Un día después de la siembra, se añaden diversas concentraciones de inhibidores de PI3K en DMSO a las células (la concentración final de DMSO en los ensayos celulares es del 0,25%). Tres días después del tratamiento farmacológico, se determinan las densidades de células viables mediante conversión metabólica mediada por células del colorante MTS, un indicador bien establecido de proliferación celular *in vitro*. Los ensayos de crecimiento celular se llevan a cabo usando kits adquiridos de Promega Corporation (Madison, WI), siguiendo el protocolo proporcionado por el vendedor. La medida de la absorbancia a 490 nm genera los resultados del ensayo MTS. El efecto del compuesto en la proliferación celular se evalúa en relación al crecimiento de células de control no tratadas. La concentración del fármaco que confiere una inhibición del crecimiento del 50% se determina como la CI₅₀ (µM).

Ensayo de hSMG-1 cinasa

El ensayo de SMG-1 cinasa humana (hSMG-1) emplea la proteína recombinante hSMG-1 preparada en células HEK293 transfectadas de manera transitoria y un sustrato de proteína de fusión GST-p53 (aa 1-70) derivada del gen

5 supresor tumoral celular p53. El ensayo rutinario se lleva a cabo en un formato de placa de 96 pocillos del modo siguiente. En primer lugar, se disolvieron las enzimas en tampón de ensayo de cinasa (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 10 50 mM, DTT 0,2 mM, β -glicerofosfato 50 mM, microcystin LR 0,5 μ M, $MnCl_2$ 10 mM). En cada pocillo, se mezclaron brevemente 12 μ l de la enzima diluida con 0,5 μ l de inhibidor de ensayo o de dimetilsulfóxido (DMSO) de vehículo de control. La reacción de cinasa se inició añadiendo 12,5 μ l de tampón de ensayo de cinasa que contiene ATP y GST-p53 para dar un volumen de reacción final de 25 μ l que contenía 400-800 ng/ml de FLAG-hSMG-1,0. 5 μ g de GST-p53 y 10 μ M ATP. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1,0 horas antes de terminarse mediante la adición de 25 μ l de solución de parada. Después, se transfirió la mezcla de ensayo a placas FluoroNunc con superficie MaxiSorp (Nunc, n.º 439454). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h (4 °C durante una noche) para lograr una unión eficaz de la proteína de sustrato a la placa. Se aspiraron las placas, se lavaron con PBS. Las proteínas de fosfo-sustrato se detectaron incubando durante 1 hora con 125 ng de anticuerpo secundario anti-ratón marcado con europio (PerkinElmer, AD2027) y el anticuerpo monoclonal primario fosfo(S15)-p53 (Cell Signaling n.º 9286) en 100 μ l de tampón de ensayo DELFIA (PerkinElmer, n.º 1244-111). Después, se lavaron las placas y se incubaron durante 0,5 horas con 100 μ l de solución potenciadora DELFIA (PerkinElmer n.º 1244-105). Los resultados del ensayo DELFIA se registran en un lector de placas Victor (PerkinElmer). Los datos obtenidos se usaron para calcular la actividad enzimática y la inhibición enzimática por los inhibidores potenciales.

La tabla 2 muestra los resultados de los ensayos de cinasa de PI3K- α , PI3K- γ y mTOR descritos.

Tabla 2

Ejemplo / Ejemplo de referencia	CI ₅₀ de PI3K α , nM	CI ₅₀ de PI3K γ , nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
1	3	29	0,0013
2	2	35	0,001
3	3	27	0,00385
4	2	23	0,0017
5	17	438	0,0063
6	6	53	0,006
7	>10000	>100000	>4,0000
8	20	220	0,008
9	10	65	0,004
10	75	289	0,068
11	61	528	0,00925
12	248	815	0,011
13	51	879	0,0115
14	25	154	0,00845
15	23	177	0,0025
16	>10.000	>100000	0,01205
17	8	90	0,01395
18	9	71	0,036
19	23	206	0,039
20	41	258	0,0305
21	22	92	0,00175
22	12	142	0,00475

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3K α , nM	CI ₅₀ de PI3K γ , nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
23	18	51	0,00205
24	22	99	0,0027
25	58	105	0,00405
26	680	10.000	0,0025
27	1230	>10.000	0,00415
28	54	5550	0,00095
29	2690	>10.000	0,0028
30	2120	>10.000	0,00265
31	142	3520	0,00049
32	45	2540	0,00029
33	NA	NA	0,091
34	9	95	0,00049
35	6	54	0,00021
36	17	150	0,00051
37	39	155	0,00195
38	7	91	0,00028
39	14	75	0,00032
40	21	136	0,00066
41	69	122	0,0013
42	86	290	0,00335
43	28	35	0,00165
44	NA	NA	0,0135
45	NA	NA	0,0036
46	208	4920	0,024
47	13	52	0,0016
48	6	40	0,0018
49	3	21	0,01
50	1	21	0,002
51	1	15	0,0019
52	2	38	0,001
53	45	403	0,024
54	10	88	0,00475

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3K α , nM	CI ₅₀ de PI3K γ , nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
55	205	1580	0,05
56	122	444	0,015
57	8	74	0,0165
58	13	85	0,0025
59	3	30	0,00105
60	5	36	0,0018
61	9	32	0,00076
62	2	24	0,00068
63	5	36	0,00195
64	1457	1190	1,5
65	15	83	0,00505
66	7	30	0,00165
67	6	48	0,00145
68	0,3	7	0,00057
69	0,4	8	0,00085
70	2	20	0,0007
71	0,4	8	0,00067
72	2	19	0,00085
73	0,3	7	0,00077
74	0,4	8	0,00063
75	0,6	10	0,00075
76	0,4	8	0,00067
77	0,3	4	0,00068
78	3	23	0,00085
79	773	193	0,0051
80	851	2120	0,00715
81	2	38	0,001
82	3	21	0,0089
83	1	15	0,0019
84	10	88	0,00475
85	45	403	0,018
86	122	444	0,01
87	205	1580	0,05

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3K α , nM	CI ₅₀ de PI3K γ , nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
88	8	74	0,0165
89	10	31	0,0016
90	8	42	0,00083
91	6	73	0,00071
92	11	92	0,00235
93	12	133	0,00855
94	5	56	0,001
95	48	101	0,00275
96	NA	NA	0,0012
97	NA	NA	0,0011
98	1350	9000	2,1
99	1520	7500	0,46
100	5	38	0,0035
101	6	33	0,00044
102	6	84	0,0061
103	3	73	0,0053
104	19	234	0,015
105	14	112	0,0305
106	393	1840	0,00755
107	115	1490	0,019
108	586	4150	0,019
109	1460	2960	0,0735
110	884	3510	0,029
111	116	1830	0,0023
112	488	777	0,012
113	NA	NA	0,0037
114	106	1180	0,00315
115	109	2000	0,0032
116	1740	2310	0,0027
117	177	3000	0,083
118	379	297	0,195
119	1240	7530	0,14
120	262	1550	0,079

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
121	1850	4000	0,0435
122	1160	9500	0,0745
123	760	6350	0,115
124	1650	9650	0,155
125	840	8750	0,016
126	510	5510	0,0195
127	1390	4730	0,0515
128	1330	10.000	0,031
129	7217	10.000	2,35
130	14	132	0,008
131	25	336	0,0145
132	14	234	0,026
133	39	8890	0,043
134	20	183	0,0245
135	15	143	0,034
136	208	4920	0,024
137	9	117	0,00855
138	123,5	459	0,0435
139	24	43	0,074
140	27	100	0,027
141	241	3380	0,026
142	3	50	0,0011
143	2	22	0,0012
144	NA	NA	NA
145	574	1000	0,009
146	>10000	>100000	0,003
147	1930	6830	0,006
148	300	620	0,008
149	889	1400	0,08
150	832	>10.000	0,005
151	0,6	8117	0,007
152	2	5	0,002
153	868	10.000	0,015

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
154	275	3820	0,064
155	2300	4940	0,016
156	746	10.000	0,053
157	1451	7090	0,17
158	300	1290	0,007
159	133	3920	0,002
160	358	9070	0,007
161	39	155	0,03
162	10	495	0,023
163	2	9	0,0039
164	378	1380	4
165	9	101	0,028
166	4	33	0,06
167	0,8	7	0,00068
168	1	3	0,0036
169	408	7960	0,0083
170	384	9500	0,004
171	300	9500	0,0012
172	435	10.000	0,008
173	1210	10.000	0,084
174	861	727	0,0021
175	549	453	0,0048
176	1120	3730	0,022
177	5840	4120	0,0016
178	>10.000	>10.000	0,014
179	1	13	0,001
180	531	8000	0,0016
181	426	6730	0,011
182	308	5000	0,003
183	526	11000	0,014
184	30	143	0,004
185	1	18	0,0029
186	28	221	0,006

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3K α , nM	CI ₅₀ de PI3K γ , nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
187	3	24	0,0035
188	7540	2380	0,011
189	19	203	0,028
190	780	1320	0,0063
191	435	4630	0,016
192	1120	453	0,043
193	401	3133	0,0008
194	NA	NA	0,027
195	115	498	0,021
196	6	55	0,013
197	2	36	0,024
198	2	33	0,002
199	44	144	0,001
200	14	128	0,0065
201	28	606	0,0009
202	NA	NA	0,0055
203	NA	NA	0,001
204	NA	NA	0,0035
205	NA	NA	0,002
206	NA	NA	0,056
207	NA	NA	0,00084
208	NA	NA	0,0005
209	24	99	0,009
210	6	31	NA
211	80	108	0,006
212	902	8770	0,0064
213	5280	10.000	0,0095
214	2670	10.000	0,0029
215	187	3160	0,0012
216	521	7030	0,003
217	253	3230	0,0032
218	279	2780	0,0026
219	561	8280	0,0059

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3K α , nM	CI ₅₀ de PI3K γ , nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
220	275	2830	0,0035
221	214	4280	0,0027
222	152	572	0,0005
223	2	200	NA
224	444	5870	0,0004
225	109	388	0,047
226	75	294	0,062
227	23	81	0,0073
228	46	280	0,051
229	19	70	0,00077
230	22	119	0,0012
231	4	63	0,0025
232	6	37	0,083
233	55	121	0,0079
234	4534	9534	NA
235	3206	4110	NA
236	3	15	0,011
237	2	23	0,003
238	1	10	0,0036
239	11	38	0,0032
240	1	6	0,0016
241	6	23	0,009
242	2	24	0,007
243	1	9	0,0077
244	1	9	0,0051
245	1	13	0,01
246	1	12	0,015
247	2	5	0,019
248	2	18	0,0064
249	25	216	0,002
250	21	190	0,0009
251	2	21	0,006
252	22	184	0,018

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3K α , nM	CI ₅₀ de PI3K γ , nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
253	8	267	0,009
254	63	253	0,017
255	48	85	0,016
256	68	182	0,032
257	90	323	0,085
258	403	6170	0,0023
259	408	5410	0,0024
260	417	4730	0,0009
261	158	2530	0,00031
262	105	954	0,00029
263	3	20	0,001
264	947	5440	NA
265	1079	10.000	0,0015
266	16	93	0,0017
267	17	58	0,0035
268	12	41	0,00039
269	6	140	0,08
270	68	318	0,16
271	2	23	0,013
272	5	54	0,03
273	4	33	0,0008
274	34	616	0,059
275	46	711	0,07
276	34	597	0,06
277	30	276	0,06
278	26	344	0,25
279	10	70	0,035
280	5	29	0,004
281	2188	4981	2,8
282	10	32	0,0047
283	1	11	0,0031
284	0,7	12	0,0009
285	1127	3433	0,001

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
286	4195	10.000	120
287	253	3304	0,00016
288	226	2784	0,00097
289	955	3880	0,0015
290	97	166	0,15
291	368	711	0,19
292	1501	3693	0,07
293	764	533	0,5
294	9	26	0,018
295	19	81	0,029
296	13	35	0,021
297	38	70	0,01
298	2	24	0,021
299	3	34	0,08
300	39	106	0,0053
301	21	58	0,0008
302	35	263	0,036
303	NA	NA	0,017
304	2	18	0,0025
305	1	18	0,0006
306	1	19	0,0021
307	3	30	0,0028
308	3	14	0,0029
309	12	95	0,0035
310	14	82	0,0059
311	40	125	0,012
312	3440	10.000	0,037
313	1730	7490	0,037
314	1820	10.000	0,08
315	1100	7900	0,005
316	1410	2690	0,071
317	216	6830	0,084
318	15,5	679	0,855

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
319	80	1446	0,0044
320	3,3	25	0,0129
321	25	116	0,0165
322	2,4	30	0,006
323	2,9	32	0,007
324	1	22	0,0052
325	74	6244	0,0046
326	830	6189	0,0122
327	394	5899	0,0063
328	261	14.000	0,0046
329	9,5	385	0,00068
330	42	827	0,0033
331	NA	NA	0,0035
332	NA	NA	0,011
333	NA	NA	0,0058
334	16	680	0,0009
335	81	144	0,004
336	40	44	0,0036
337	7	98	0,07
338	3	77	0,022
339	71	485	0,09
340	92	706	0,046
341	10	48	0,012
342	20	127	0,0066
343	97	6700	0,04
344	1610	4140	1,5
345	43	112	0,08
346	43	89	0,023
347	796	8440	NA
348	1030	10.000	NA
349	59	163	NA
350	1	7	NA
351	3	16	0,0042

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3K α , nM	CI ₅₀ de PI3K γ , nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
352	13,5	732	0,00024
353	8,5	501	0,00022
354	69	6224	0,0046
355	830	6189	0,012
356	394	5899	0,0063
357	261	14000	0,0046
358	9	363	0,00068
359	42	827	0,0034
360	6672	>10000	0,082
361	6028	>10000	0,0013
362	3090	>10000	0,00074
363	1097	7142	0,00077
364	1465	8038	0,0035
365	6340	>10000	0,0012
366	585	2996	0,0011
367	499	4076	0,001
368	109	1936	0,00068
369	362	2560	0,0013
370	483	3502	0,00085
371	389	2256	0,00084
372	961	7245	0,00025
373	70	2962	0,00016
374	64	3915	0,00014
375	44	2589	0,00015
376	2602	>10000	0,0023
377	2614	4718	0,0039
378	2506	5375	0,0054
379	4749	5255	0,0073
380	3344	3559	0,0051
381	2955	5395	0,0059
382	522	4306	0,0045
383	2978	3609	0,0061
384	4220	5381	0,0064

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
385	3397	4692	0,0057
386	5122	4476	0,0042
387	3416	2858	0,0032
388	3450	4285	0,0048
389	4766	5663	0,0065
390	2467	2354	0,012
391	2398	4000	0,0096
392	1178	2781	0,0055
393	444	1539	0,0036
394	592	3226	0,0088
395	584	2221	0,014
396	586	2432	0,01
397	173	2073	0,00016
398	644	3909	0,00021
399	330	1691	0,0011
400	846	4099	0,0017
401	413	3247	0,002
402	543	3643	0,0018
403	314	2383	0,00075
404	63	433	0,00069
405	50	193	0,00064
406	478	1881	0,00038
407	766	2255	0,00052
408	876	3342	0,00072
409	856	4487	0,0015
410	826	5684	0,0023
411	1896	>10000	0,0036
412	1230	7483	0,0073
413	1518	>10000	0,0092
414	969	5453	0,0069
415	787	3263	0,00038
416	446	2505	0,00055
417	656	4299	0,0011

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
418	520	3476	0,0015
419	610	4272	0,0017
420	593	4363	0,00063
421	414	1571	0,00072
422	269	1221	0,00079
423	610	1854	0,0011
424	576	1871	0,0014
425	309	2383	0,0012
426	1224	8477	0,053
427	580	1419	0,0013
428	450	840	0,0014
429	483	1005	0,0019
430	402	484	0,0017
431	43	340	0,001
432	90	480	0,00069
433	220	1510	0,0023
434	571	4740	0,00056
435	643	4603	0,00075
436	749	3119	0,00062
437	381	1612	0,00056
438	77	663	0,00081
439	182	1283	0,00042
440	1006	>10000	0,0012
441	970	>10000	0,0012
442	1756	>10000	0,0015
443	427	1883	0,00089
444	60	1099	0,00057
445	100	1002	0,00041
446	835	4013	0,00082
447	390	2802	0,0019
448	519	>10000	0,0023
449	287	1640	0,0019
450	76	888	0,0017

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
451	85	702	0,0014
452	41	502	0,00055
453	659	4273	0,0033
454	278	1490	0,0002
455	113	1390	0,0003
456	150	1547	0,0007
457	63	839	0,0002
458	33	512	0,0002
459	26	483	0,0003
460	143	1083	0,0004
461	482	4415	0,0011
462			< 0,001
463			0,017
464			0,001
465			0,001
466			0,001
467			< 0,001
468			< 0,001
469			0,023
470			0,007
471			0,000
472			0,035
473			0,035
474			0,048
475			18,500
476			0,005
477			14,000
478	1,1	6,0	0,00089
479	<21	14,0	0,0017
480	13,0	53,0	0,0029
481	11,0	65,0	0,0023
482	0,6	10,0	0,00305
483	28,5	150,0	0,00155

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
484	1,0	8,0	0,00063
485	1,4	10,0	0,00125
486	1,1	7,0	0,0045
487	32,3	27,0	0,0018
488	42,0	180,0	0,0034
489	3671,7	9045,0	0,0022
490	586,0	1077,0	0,0116
491	3,5	17,0	0,0011
492	6,5	35,0	0,018
493	2924,0	1078,0	0,0325
494	16,5	104,0	0,0042
495	<1,00	6,0	0,00195
496	NA	NA	NA
497	3,0	19,0	0,0046
498	<1,70	2,5	0,00235
499	<1,90	4,5	0,0022
500	0,4	10,0	0,00109
501	<1,75	6,5	0,00069
502	0,5	6,0	0,001
503	0,5	1,8	
504	1,8	10,0	0,00135
505	0,6	5,0	NA
506	0,3	7,0	NA
507	1,6	8,7	0,0032
508	<1,9	12,5	0,00097
509	11,5	662,5	0,00045
510	1,1	6,3	0,00089
511	2,3	10,3	0,00052
512	<1,9	10,0	0,00012
513	<24	12,0	0,00012
514	1,6	15,0	0,00017
515	0,4	7,6	0,00155
516	2,1	17,0	NA

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
517	3,4	18,5	0,00106
518	0,9	6,5	0,0011
519	<1,1	4,8	0,00071
520	1,4	8,0	0,00038
521	1,4	6,0	0,0003
522	1,4	7,5	0,00106
523	3,2	9,5	0,00043
524	0,8	10,0	0,00026
525	NA	NA	NA
526	96,5	6701,5	0,0475
527	20,5	127,0	0,0093
528	1612,0	4140,0	1,6
529	10,5	48,5	0,0155
530	92,0	705,5	0,0495
531	71,5	484,5	0,08
532	3,0	76,5	0,019
533	7,0	98,5	0,0705
534	2,1	11,1	0,0534
535	43,5	112,0	0,0815
536	1,5	13,0	0,0094
537	43,5	89,0	0,000022
538	333,0	197,0	0,000125
539	1,1	16,0	0,0000085
540	54,0	121,0	0,0000034
541	28,000	57,000	0,017
542	8,000	67,000	0,0215
543	3,500	15,500	0,042
544	3,500	20,500	0,017
545	4,000	17,000	0,0109
546	3,500	73,500	0,000225
547	11,000	70,000	0,00775
548	40,000	387,000	0,00975
549	724,000	4541	0,0265

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	Cl ₅₀ de PI3Kα, nM	Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM	Cl ₅₀ de mTOR, nM
550	47,000	374,000	0,0124
551	24,000	117,500	0,01
552	11,500	127,000	0,00355
553	12,500	72,000	0,0195
554	15,000	156,500	0,0119
555	87,500	378,500	0,405
556	8,500	54,000	0,0044
557	18,000	64,000	0,00855
558	17,000	41,000	0,0061
559	2,000	13,500	0,01005
560	269,000	504,500	0,1
561	11,5	59,0	0,006
562	1,0	10,5	0,004
563	2,5	33,5	0,003
564	0,6	16,5	0,001
565	4,1	38,0	0,001
566	2,6	18,0	0,002
567	14,5	90,0	0,002
568	3,5	18,0	0,010
569	74,5	375,0	0,008
570	5,5	48,0	0,013
571	21,0	108,0	0,000
572	0,9	15,0	0,000
573	6,5	64,0	0,004
574	1,0	12,5	0,006
575	3,0	19,0	0,015
576	761,0	2081,0	0,140
577	63,0	104,0	0,030
578	2406,0	2511,0	2,100
579	462,0	658,0	0,120
580	465,0	1315,0	0,100
581	113,5	461,0	0,037
582	513,0	1094,0	0,230

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
583	123,0	718,0	0,048
584			
585	65,0	131,0	0,012
586	947,0	1246,0	0,365
587	350,0	675,0	0,100
588	524,5	2249,0	0,054
589	718,0	1615,0	0,057
590	343,0	403,5	0,049
591	250,0	726,0	0,033
592	25,5	122,0	0,009
593	40,0	143,0	0,012
594	349,5	744,0	0,022
595	6,5	58,5	0,010
596	5,0	40,5	0,013
597	5,0	58,0	0,011
598	5,5	40,0	0,010
599	64,5	190,0	0,013
600	45,5	161,5	0,008
601	3,5	57,5	0,003
602	7,0	46,5	0,011
603	8,5	50,5	0,017
604	3,5	55,5	0,010
605	2,2	46,0	0,003
606	12,0	87,0	0,026
607	12,0	94,0	0,019
608	9,0	107,0	0,005
609	11,5	93,5	0,003
610	3,5	50,5	0,005
611	18,5	151,5	0,013
612	5,5	67,0	0,061
613	3,8	53,5	0,001
614	2,7	32,5	0,001
615	26,5	115,5	0,001

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
616	4,0	58,5	0,001
617	2,5	27,0	0,001
618	2,0	18,5	0,001
619	33,0	137,0	0,001
620	4,0	32,5	0,003
621	3,5	43,5	0,001
622	3,0	50,5	0,000
623	12,5	104,0	0,001
624	17,5	58,5	0,001
625	16,5	102,5	0,003
626	59,0	207,5	0,001
627	18,5	101,5	0,002
628			
629	26,0	95,0	0,004
630	13,5	84,5	0,001
631	28,0	133,0	0,004
632	15,0	74,5	0,001
633	11,5	175,0	0,001
634	6,0	121,5	0,000
635	22,0	377,5	0,000
636	231,0	468,5	0,027
637	21,5	190,5	0,004
638	16,0	113,5	0,002
639	14,5	123,0	0,001
640	345,0	795,0	2,800
641	88,5	275,5	0,007
642	69,0	254,5	0,001
643	6,2	42,5	0,007
644	7,8	59,5	0,001
645	105,0	230,5	0,120
646	23,0	85,5	0,006
647	24,3	107,0	0,003
648	2,0	27,0	0,003

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
649	6,4	38,0	0,006
650	23,5	103,5	0,022
651	71,0	247,5	0,014
652	36,0	84,5	0,004
653	4,1	34,0	0,007
654	6,0	70,0	0,008
655	91,5	745,5	0,625
656	73,0	651,0	0,019
657	11,5	127,5	0,385
658	41,5	265,0	0,020
659	3621,0	10000,0	0,720
660	7,5	168,5	0,305
661	56,5	461,5	0,580
662	34,3	197,0	0,770
663	47,3	296,0	0,590
664	NA	NA	NA
665	71,0	283,5	0,445
666	11,5	662,5	0,000
667	102	1081	0,000405
668	122	625,000	0,00056
669	8,0	89,0	0,00048
670	5,0	53,0	0,000212
671	17,5	150,5	0,000505
672	39,5	154,5	0,00195
673	7,0	98,7	0,00043
674	14,0	74,5	0,000325
675	21,0	135,5	0,00066
676	69,5	122,0	0,0013
677	86,5	290,0	0,00335
678	21,3	45,3	0,001168
679	1575,0	9500,0	0,0135
680	504,0	2083,0	0,0036
681	2547	>10.000	0,091

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
682	84,3	1282,5	0,0885
683	121,3	1329,0	0,025
684	154,3	2345,0	0,0235
685	7,0	26,5	0,000825
686	77,0	540,0	0,026
687	4,0	39,5	0,00485
688	3,0	35,5	0,008
689	217,4	2482	0,03902
690	5,0	83,5	0,000525
691	6,0	199,0	0,00135
692	3,2	29,0	0,00375
693	69,0	289,0	0,00135
694	2,0	40,0	0,000245
695	4,0	70,5	0,00028
696	4,5	73,5	0,000275
697	2,7	42,7	0,000459
698	2,7	44,7	0,000302
699	5,0	62,5	0,0003
700	2,5	41,5	0,00053
701	2,0	25,0	0,00036
702	6,5	125,5	0,000555
703	1,5	23,5	0,00051
704	7217	>10.000	2,35
705	13,5	132,0	0,0124
706	25,5	336,0	0,0145
707	14,0	234,5	0,034
708	39,5	8890,5	0,043
709	20,0	182,5	0,0245
710	15,5	143,5	0,034
711	207,5	4919,5	0,02
712	9,5	117,0	0,00855
713	36,0	444,0	0,0009
714	15,5	69,0	0,00645

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
715	59,5	146,5	0,006
716	NA	NA	NA
717	444,0	5874,0	0,000395
718	40,5	210,5	0,055
719	17,5	96,0	0,00015
720	0,4	7,0	0,0077
721	0,6	10,5	0,00565
722	0,8	9,5	0,0145
723	1,3	13,5	0,0225
724	1,5	4,0	0,0185
725	2,0	20,5	0,0082
726	25,0	216,5	0,0025
727	21,0	189,5	0,000805
728	10,5	47,0	0,00038
729	14,5	100,0	0,00185
730	15,5	64,5	0,0043
731	33,0	413,0	0,059
732	44,0	478,0	0,069
733	31,5	412,0	0,0755
734	25,5	210,0	0,0595
735	26,5	289,5	0,1225
736	9,5	53,5	0,0036
737	7,0	30,0	0,00445
738	NA	NA	NA
739	NA	NA	NA
740	11,5	34,5	0,00405
741	2188	4981	2,80
742	97,0	166,0	0,145
743	368,0	711,0	0,19
744	1501,0	3693,0	0,068
745	764,0	533,0	0,47
746	23,5	99,0	0,001265
747	40,0	44,0	0,00345

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
748	NA	NA	NA
749	59,0	163,5	0,002
750	NA	NA	NA
751	143,0	403,5	0,003
752	1,2	18,5	0,00029
753	2,0	31,0	0,000315
754	3,0	28,0	0,000327
755	2,0	26,5	0,00057
756	0,5	7,0	0,0002
757	5,5	37,5	0,00028
758	2,0	16,0	0,00017
759	2,0	38,0	0,00016
760	4,3	28,3	0,00021
761	2,0	19,0	0,00012
762	2,7	19,7	0,000428
763	3,0	24,0	0,000445
764	8,5	67,5	0,00021
765	8,5	78,5	0,000195
766	24,0	85,5	0,001315
767	2,1	17,0	0,0002
768	1,2	18,5	0,000115
769	2,1	17,5	0,00023
770	30,5	99,0	0,00027
771	19,5	66,0	0,000215
772	0,8	9,5	0,00029
773	3,0	36,5	0,000305
774	2,0	41,5	0,00023
775	2,5	46,5	0,00023
776	3,0	29,5	0,000345
777	4,0	39,0	0,000265
778	11,5	126,0	0,00028
779	4,2	49,7	0,00023
780	NA	NA	NA

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
781	136,0	374,5	0,0305
782	124,5	251,5	0,11
783	346,0	736,0	0,295
784	40,5	174,0	0,088
785	6,0	45,5	0,0555
786	30,5	129,0	0,089
787	10,5	145,5	0,0585
788	13,0	160,0	0,026
789	870,0	1163,0	0,059
790	244,0	593,0	0,065
791	12,5	64,5	0,00068
792	3,3	35,5	0,00081
793	1,0	15,0	0,00042
794	4,1	26,0	0,00063
795	2,7	26,5	0,000425
796	2,6	31,5	0,00039
797	11,5	76,0	0,0013
798	4,1	43,5	0,000445
799	5,0	71,5	0,0005
800	5,5	35,5	0,00072
801	5,0	38,0	0,000455
802	3,5	23,0	0,000675
803	3,0	29,0	0,00019
804	6,0	59,5	0,000425
805	6,5	64,0	0,000415
806	4,5	47,0	0,00024
807	NA	NA	NA
808	381,0	1261,0	0,26
809	395,0	2189,0	0,067
810	2,8	30,5	0,00205
811	3,2	33,5	0,0015
812	2,8	30,5	0,002
813	3,1	30,0	0,0019

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	Cl ₅₀ de PI3Kα, nM	Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM	Cl ₅₀ de mTOR, nM
814	0,8	10,0	0,00105
815	1,9	24,0	0,000765
816	2,4	26,0	0,001065
817	NA	NA	NA
818	37,7	185,0	0,002
819	44,0	357,5	0,017
820	6,1	67,0	0,000515
821	9,3	58,3	0,0034
822	3,0	31,5	0,000335
823	661,0	2788,0	0,0000015
824	2	17	NA
825	2	13	NA
826	15	96	1,200
827	71,000	283,500	445,000
828	47,333	296,000	590,000
829	34,333	197,000	770,000
830	2,125	10,800	0,393
831	0,950	7,500	0,635
832	1,350	10,500	1,250
833	2,575	8,250	0,430
834	0,750	10,000	0,255
835	4,150	18,500	8,550
836	5,000	17,500	4,050
837	11,900	75,000	1,450
838	4,950	24,500	0,965
839	6,650	29,000	2,500
840	5,150	15,000	1,700
841	6,500	107,500	0,990
842	3,550	54,500	0,325
843	28,500	291,000	1500,000
844	21,000	237,500	345,000
845	0,250	2,750	1,300
846	3,500	22,500	485,000

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de PI3Kα, nM	CI ₅₀ de PI3Kγ, nM	CI ₅₀ de mTOR, nM
847	10,500	87,500	165,000
848	1,050	6,000	2,200
849	0,300	3,167	0,865
850	0,650	6,100	1,200
851	0,850	5,600	1,010
852	0,400	5,550	1,250
853	0,300	5,050	1,400
854	8,840	164,000	260,000
855	54,000	864,000	305,000
856	28,500	532,000	11,000
857	10,000	145,500	660,000
858	5,000	134,500	290,000
859	17,850	239,500	830,000
860	57,000	434,500	150,000
861	4,000	56,000	425,000
862	23,500	154,000	835,000
863	2,100	8,000	3,600
864	1,000	7,500	5,250
865	2,450	12,000	1,350
866	1,600	16,500	0,980
867	0,400	7,000	0,610
868	0,650	4,500	
869	0,600	6,500	

La tabla 3 muestra los resultados del ensayo de cinasa de hSMG-1 descrito.

Tabla 3

Ejemplo de referencia	CI ₅₀ de hSMG-1 (μM)
462	0,001
463	0,510
464	0,003
465	0,005
466	0,000
467	0,000

(continuación)

Ejemplo de referencia	CI ₅₀ de hSMG-1 (µM)
468	<0,000
469	0,130
470	0,195
471	0,005
472	0,200
473	3,650
474	5,650
475	>20
476	0,019
477	9,250

La tabla 4 muestra los resultados de los ensayos de MDA-MB-361, PC3-mm2 y LNCap descritos.

Tabla 4

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
1	45,0	43,0	
2	45,0	43,0	
3	45,0	43,0	
4	45,0	43,0	
5	45,0	43,0	
6	45,0	43,0	
7	ND	ND	
8	407,0	293,0	
9	102,0	161,0	
10	2709,0	1782,0	
11	794,0	5630,5	
12	ND	ND	
13	603,0	845,0	
14	376,0	590,0	
15	255,0	328,0	
16	ND	ND	
17	501,0	994,0	
18	2656,0	7102,0	
19	1031,0	1596,0	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
20	> 10000	> 10000	
21	129,0	246,0	
22	1424,0	2445,0	
23	104,0	147,0	
24	122,0	142,0	
25	264,0	258,0	
26	ND	ND	190,0
27	ND	ND	350,0
28	ND	ND	2,4
29	ND	ND	180,0
30	ND	ND	90,0
31	ND	ND	45,0
32	ND	ND	0,7
33	ND	ND	
34	28,0	41,0	
35	22,5	27,5	
36	73,0	98,0	
37	98,0	176,0	
38	15,0	28,0	
39	22,0	30,0	
40	< 30	62,0	
41	167,0	301,0	
42	345,0	3600,0	
43	35,8	40,0	
44	ND	ND	
45	ND	ND	
46	ND	ND	
47	116,0	95,0	
48	38,0	48,0	
49	84,0	79,0	
50	36,0	39,0	

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
51	< 30	< 30	
52	< 30	49,0	
53	662,0	987,0	
54	133,0	214,0	
55	ND	ND	
56	ND	ND	
57	119,0	187,0	
58	115,0	45,0	
59	14,0	16,0	
60	83,0	92,0	
61	48,0	23,0	
62	27,0	34,0	
63	69,0	62,0	
64	ND	ND	
65	151,0	267,0	
66	59,0	66,0	
67	816,0	28,0	
68	< 3	11,0	
69	10,0	13,0	
70	19,0	24,0	
71	< 9,8	18,3	
72	1,0	13,0	
73	30,0	107,0	
74	< 3	8,3	
75	< 3	7,0	
76	4,0	13,1	
77	< 30	< 30	
78	68,0	31,0	
79	ND	320,0	
80	ND	320,0	
81	ND	ND	
82	ND	ND	
83	ND	ND	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
84	ND	ND	
85	ND	ND	
86	ND	ND	
87	ND	ND	
88	ND	ND	
89	30,0	47,0	
90	19,0	19,0	
91	25,0	1567,0	
92	140,0	87,0	
93	42,0	60,0	
94	54,0	82,0	
95	333,0	364,0	
96	5,0	33,0	
97	< 30	52,0	
98	ND	ND	
99	ND	ND	
100	56,0	56,0	
101	32,7	37,3	3,0
102	592,0	854,0	
103	2917,0	4453,0	
104	412,0	684,0	
105	3710,0	>10000	
106	ND	ND	370,0
107	ND	ND	1000,0
108	ND	ND	320,0
109	ND	ND	1900,0
110	ND	ND	220,0
111	ND	ND	58,0
112	ND	ND	300,0
113	ND	ND	120,0
114	ND	ND	38,0
115	ND	ND	200,0
116	ND	ND	70,0

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
117	ND	ND	700,0
118	ND	ND	3000,0
119	ND	ND	2800,0
120	ND	ND	1200,0
121	ND	ND	1000,0
122	ND	ND	900,0
123	ND	ND	4100,0
124	ND	ND	1950,0
125	ND	ND	1000,0
126	ND	ND	1300,0
127	ND	ND	1350,0
128	ND	ND	30000,0
129	ND	ND	
130	191,0	416,0	
131	696,0	839,0	
132	586,0	1012,0	
133	795,0	1950,0	
134	805,0	857,0	
135	533,0	509,0	
136	ND	ND	
137	582,0	551,0	
138	ND	ND	680,0
139	ND	ND	180,0
140	225	279	
141	ND	ND	
142	5	33	
143	ND	52	
144	ND	ND	1500
145	ND	ND	120
146	ND	ND	5
147	ND	ND	1000
148	ND	ND	680
149	ND	ND	32000

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
150	ND	ND	290
151	ND	14	
152	9	14	
153	ND	ND	4200
154	ND	ND	22000
155	ND	ND	400
156	ND	ND	22000
157	ND	ND	2700
158	ND	ND	49
159	ND	ND	1,2
160	ND	ND	220
161	328	675	
162	ND	ND	
163	10,7	28,3	
164	ND	ND	
165	210	333	
166	134	249	
167	ND	10	
168	ND	ND	
169	ND	ND	5000
170	ND	ND	4500
171	ND	ND	5200
172	ND	ND	9500
173	ND	ND	2500
174	ND	ND	4,25
175	ND	ND	9,5
176	ND	ND	1000
177	ND	ND	600
178	ND	ND	850
179	ND	8,333	
180	ND	ND	5800
181	ND	ND	3400
182	ND	ND	3500

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
183	ND	ND	8500
184	1246	2094	
185	5	13	
186	473	703	
187	11	41	
188	ND	ND	
189	84	99	
190	ND	ND	950
191	ND	ND	220
192	ND	ND	620
193	ND	ND	105
194	ND	ND	600
195	ND	ND	
196	50	82	
197	17	49	
198	ND	43	
199	96	93	
200	162	248	
201	29	44	
202	ND	ND	700
203	ND	ND	78
204	ND	ND	6000
205	ND	ND	400
206	ND	ND	5100
207	ND	ND	33,333
208	ND	ND	50
209	174	278	
210	ND	ND	
211	254	389	
212	ND	ND	420
213	ND	ND	420
214	ND	ND	700
215	ND	ND	30

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
216	0	ND	50
217	ND	ND	13
218	ND	ND	12
219	ND	ND	40
220	ND	ND	40
221	ND	ND	120
222	ND	ND	10
223	187	229	
224	ND	ND	
225	ND	ND	
226	ND	ND	
227	1495	4026	
228	3924	7174	
229	35,75	40	
230	ND	ND	
231	20	121	
232	38	177	
233	1214	3337	
234	ND	ND	10000
235	ND	ND	7900
236	22,333	67	
237	28	69	
238	23	61	
239	184	317	
240	ND	12	
241	24	135	
242	11	49	
243	15	34	
244	ND	71	
245	110	374	
246	35	91	
247	30	111	
248	ND	69	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
249	92	142	
250	14	31	
251	ND	65	
252	219	747	
253	12	574	
254	ND	ND	
255	174	328	
256	ND	ND	
257	ND	ND	
258	ND	ND	60
259	ND	ND	580
260	ND	ND	380
261	ND	ND	30
262	ND	ND	22
263	68	31	
264	ND	ND	
265	ND	ND	1,7
266	ND	ND	
267	94	200	
268	59	107	38
269	ND	144	
270	397	953	
271	68	129	
272	70	340	
273	32	80	
274	1000	1491	
275	3100	4309	
276	1347	1654	
277	530	572	
278	2297	3701	
279	176	247	
280	176	404	
281	ND	ND	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
282	83	84	
283	12,333	33,333	
284	12	36,333	
285	ND	ND	4
286	ND	ND	32000
287	ND	ND	
288	ND	ND	3
289	ND	ND	3
290	ND	ND	
291	ND	ND	
292	ND	ND	
293	ND	ND	
294	69	154	
295	133	189	
296	83	133	
297	115	290	
298	38	165	
299	73	219	
300	297	340	
301	430	759	
302	299	539	
303	ND	ND	0,8
304	7	39,333	
305	4	46	
306	7	30	
307	ND	362	
308	4	53	
309	64	109	
310	44	117	
311	126	366	
312	ND	ND	80
313	ND	ND	100
314	ND	ND	550

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
315	ND	ND	300
316	ND	ND	320
317	ND	ND	120
318	ND	ND	1000
319	ND	ND	220
320	32,333	73,667	
321	106	325	
322	13	86	
323	ND	77	
324	4	35	
325	ND	ND	310
326	ND	ND	580
327	ND	ND	400
328	ND	ND	1500
329	ND	ND	5900
330	ND	ND	260
331	0	0	0
332	0	0	0
333	0	0	0
334	0	0	0
335	0	0	0
336	56	45	0
337	142	373	
338	122	266	
339	ND	ND	
340	ND	ND	
341	150	237	
342	1256	2429	
343	ND	ND	
344	ND	ND	
345	554	395	
346	ND	ND	
347	ND	ND	9

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
348	ND	ND	
349	87	81	
350	ND	8,5	
351	50	66	
352	ND	ND	< 0,8
353	ND	ND	< 0,8
354	ND	ND	310
355	ND	ND	580
356	ND	ND	400
357	ND	ND	1500
358	ND	ND	5900
359	ND	ND	260
360	ND	ND	10000
361	ND	ND	2,2
362	ND	ND	1
363	ND	ND	1,2
364	ND	ND	70
365	ND	ND	3
366	ND	ND	2,8
367	ND	ND	5
368	ND	ND	0,7
369	ND	ND	3
370	ND	ND	0,8
371	ND	ND	0,8
372	ND	ND	0,8
373	ND	ND	1
374	ND	ND	< 0,8
375	ND	ND	< 0,8
376	ND	ND	50
377	ND	ND	90
378	ND	ND	50
379	ND	ND	140
380	ND	ND	300

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
381	ND	ND	140
382	ND	ND	48
383	ND	ND	150
384	ND	ND	50
385	ND	ND	70
386	ND	ND	140
387	ND	ND	70
388	ND	ND	110
389	ND	ND	240
390	ND	ND	650
391	ND	ND	300
392	ND	ND	480
393	ND	ND	580
394	ND	ND	800
395	ND	ND	590
396	ND	ND	280
397	ND	ND	7
398	ND	ND	12
399	ND	ND	3
400	ND	ND	12
401	ND	ND	21
402	ND	ND	7
403	ND	ND	8
404	ND	ND	60
405	ND	ND	25
406	ND	ND	2,4
407	ND	ND	0,8
408	ND	ND	9
409	ND	ND	50
410	ND	ND	110
411	ND	ND	250
412	ND	ND	25
413	ND	ND	150

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
414	ND	ND	120
415	ND	ND	29
416	ND	ND	12
417	ND	ND	6
418	ND	ND	40
419	ND	ND	12
420	ND	ND	2
421	ND	ND	1
422	ND	ND	2
423	ND	ND	2,8
424	ND	ND	1
425	ND	ND	2,8
426	ND	ND	700
427	ND	ND	7
428	ND	ND	1
429	ND	ND	9
430	ND	ND	16
431	ND	ND	< 0,8
432	ND	ND	< 0,8
433	ND	ND	40
434	ND	ND	< 0,8
435	ND	ND	4
436	ND	ND	10
437	ND	ND	1
438	ND	ND	< 0,8
439	ND	ND	1
440	ND	ND	1
441	ND	ND	6
442	ND	ND	13
443	ND	ND	8
444	ND	ND	< 0,8
445	ND	ND	< 0,8
446	ND	ND	15

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
447	ND	ND	8
448	ND	ND	18
449	ND	ND	40
450	ND	ND	< 0,8
451	ND	ND	< 0,8
452	ND	ND	< 0,8
453	ND	ND	30
454	ND	ND	< 0,8
455	ND	ND	< 0,8
456	ND	ND	< 0,8
457	ND	ND	< 0,8
458	ND	ND	8
459	ND	ND	< 0,8
460	ND	ND	< 0,8
461	ND	ND	68
462	ND	ND	ND
463	ND	ND	ND
464	ND	ND	ND
465	ND	ND	ND
466	ND	ND	420
467	ND	ND	170
468	ND	ND	50
469	ND	ND	2800
470	ND	ND	1000
471	ND	ND	130
472	ND	ND	3800
473	ND	ND	ND
474	ND	ND	ND
475	ND	ND	ND
476	ND	ND	ND
477	ND	ND	ND
478	< 3,080	8,5	
479	6	21	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
480	ND	ND	
481	ND	ND	
482	ND	ND	
483	ND	ND	
484	ND	ND	
485	ND	ND	
486	7,0	39,3	
487	175,0	339,0	
488	ND	ND	
489	ND	ND	4300
490	ND	ND	
491	8,0	35,0	
492	26,0	57,0	
493	ND	ND	
494	115,0	276,0	
495	4,0	13,1	
496	ND	ND	
497	50,0	66,0	
498	4,0	16,5	
499	21,0	31,0	
500	1,0	6,5	
501	< 31	41	
502	4,0	11,0	
503	7,5	12,5	
504	22,5	25,5	
505	12,3	33,3	
506	< 21,7	12	
507	10,7	28,3	
508	12,0	36,3	
509	ND	ND	< 0,8
510	ND	ND	
511	2,0	10,0	
512	1,0	8,0	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
513	2,0	13,0	
514	< 3,2	12	
515	3	12	
516	ND	ND	
517	18,0	7,0	
518	4,0	24,0	
519	3,0	9,0	
520	5,0	18,0	
521	8,0	27,0	
522	3,0	11,0	
523	ND	ND	
524	ND	ND	
525	ND	ND	
526	ND	ND	
527	1256,0	2429,0	
528	ND	ND	
529	150,0	237,0	
530	ND	ND	
531	ND	ND	
532	122,0	266,0	
533	142,0	373,0	
534	32,3	73,7	
535	554,0	395,0	
536	22,3	67,0	
537	< 31	< 31	
538	ND	ND	
539	9,0	161,0	
540	165,0	309,0	
541	964,0	1764,0	
542	281,0	569,0	
543	< 31	262,0	
544	58,0	253,0	
545	30,0	219,0	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
546	7,0	25,0	
547	68,0	197,0	
548	524,0	869,0	
549	ND	ND	
550	315,0	711,0	
551	106,0	270,0	
552	105,0	243,0	
553	113,0	522,0	
554	521,0	>1000	
555	ND	ND	
556	128,0	379,0	
557	34,0	31,0	
558	751,0	939,0	
559	8,0	149,0	
560	ND	ND	
561	66,0	218,0	
562	3,0	93,0	
563	10,0	171,0	
564	1,0	7,0	
565	9,0	27,0	
566	28,0	55,0	
567	106,0	130,0	
568	18,0	107,0	
569	ND	ND	
570	28,0	344,0	
571	90,0	168,0	
572	13,0	56,0	
573	99,0	206,0	
574	6,0	25,0	
575	15,0	242,0	
576	ND	ND	
577	ND	ND	
578	ND	ND	

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
579	ND	ND	
580	ND	ND	
581	ND	ND	
582	ND	ND	
583	ND	ND	
584	ND	ND	
585	ND	ND	
586	ND	ND	
587	ND	ND	
588	ND	ND	
589	ND	ND	
590	ND	ND	
591	ND	ND	
592	239,0	718,0	
593	>1000	>1000	
594	ND	ND	
595	43,0	193,0	
596	26,0	155,0	
597	45,0	229,0	
598	22,0	214,0	
599	ND	ND	
600	ND	ND	
601	22,0	155,0	
602	17,0	122,0	
603	17,0	137,0	
604	4,0	73,0	
605	7,0	92,0	
606	28,0	173,0	
607	24,0	213,0	
608	52,0	298,0	
609	24,0	26,0	
610	28,0	297,0	
611	194,0	581,0	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
612	38,0	227,0	
613	6,0	21,0	
614	4,0	15,0	
615	88,0	123,0	
616	4,0	21,0	
617	4,0	17,0	
618	2,0	13,0	
619	ND	ND	
620	4,0	16,0	
621	8,0	35,0	
622	5,0	25,0	
623	6,0	32,0	
624	4,0	19,0	
625	12,0	43,0	
626	ND	ND	
627	16,0	55,0	
628	ND	ND	
629	28,0	133,0	
630	5,0	23,0	
631	28,0	120,0	
632	9,0	38,0	
633	15,0	64,0	
634	5,0	16,0	
635	26,0	106,0	
636	ND	ND	
637	26,0	62,0	
638	9,0	44,0	
639	16,0	27,0	
640	ND	ND	
641	ND	ND	
642	ND	ND	
643	19,0	59,0	
644	51,0	185,0	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
645	ND	ND	
646	32,0	223,0	
647	46,0	136,0	
648	12,0	34,0	
649	9,0	37,0	
650	ND	ND	
651	ND	ND	
652	ND	ND	
653	ND	ND	
654	ND	ND	
655	ND	ND	
656	ND	ND	
657	ND	ND	
658	ND	ND	
659	ND	ND	
660	ND	ND	
661	ND	ND	
662	ND	ND	
663	ND	ND	
664	ND	ND	
665	ND	ND	
666	ND	ND	
667	ND	ND	60,0
668	ND	ND	0,8
669	28,0	41,0	
670	22,5	27,5	
671	73,0	98,0	
672	98,0	176,0	
673	15,0	28,0	
674	22,0	30,0	
675	< 30	62,0	
676	167,0	301,0	
677	345,0	3600,0	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
678	35,8	40,0	
679	ND	ND	
680	ND	ND	
681	ND	ND	
682	1044,0	766,0	
683	673,0	584,0	
684	806,0	1015,0	
685	>10000	>10000	
686	569,0	1105,0	
687	355,0	389,0	
688	1412,0	1950,0	
689	53,0	85,0	
690	112,0	405,0	
691	52,0	131,0	
692	97,0	326,0	
693	ND	ND	
694	< 3	11,0	
695	6,0	7,0	
696	13,0	13,0	
697	< 30	< 30	
698	< 3	6,0	
699	36,0	40,0	
700	5,0	20,0	
701	< 30	< 30	
702	4,0	14,0	
703	< 3	13,0	
704	ND	ND	
705	191,0	416,0	
706	696,0	839,0	
707	586,0	1012,0	
708	795,0	1950,0	
709	805,0	857,0	
710	533,0	509,0	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
711	ND	ND	
712	582,0	551,0	
713	29,0	44,0	
714	162,0	248,0	
715	254,0	389,0	
716	ND	ND	
717	ND	ND	< 0,8
718	3924,0	7174,0	
719	< 31	< 31	
720	15,0	34,0	
721	< 31	71,0	
722	110,0	374,0	
723	35,0	91,0	
724	30,0	111,0	
725	< 31	69,0	
726	92,0	142,0	
727	14,0	31,0	
728	59,0	107,0	38,000
729	< 31	< 31	
730	94,0	200,0	
731	1000,0	1491,0	
732	3100,0	4309,0	
733	1347,0	1654,0	
734	530,0	572,0	
735	2297,0	3701,0	
736	176,0	247,0	
737	176,0	404,0	
738	ND	ND	
739	ND	ND	
740	83,0	84,0	
741	ND	ND	
742	ND	ND	
743	ND	ND	

ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
744	ND	ND	
745	ND	ND	
746	93,0	118,0	
747	56,0	45,0	
748	ND	ND	
749	87,0	81,0	
750	ND	ND	
751	144,0	238,0	
752	< 3	6,0	
753	4,0	14,0	
754	31,3	70,8	
755	3,0	13,0	
756	< 3	12,000	
757	< 3	6,000	
758	3,0	14,0	
759	1,0	10,0	
760	0,0	4,0	
761	< 3	4,0	
762	8,0	7,0	
763	4,0	7,0	
764	628,0	678,0	
765	21,0	27,0	
766	26,0	50,0	
767	5,0	13,0	
768	7,0	8,0	
769	6,0	14,0	
770	40,0	25,0	
771	>1000	>1000	
772	5,0	15,0	
773	4,0	6,0	
774	14,0	19,0	
775	5,0	7,0	
776	< 3,2	6,0	

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
777	2,0	4,0	
778	17,0	29,0	
779	13,0	23,0	
780	ND	ND	
781	ND	ND	
782	ND	ND	
783	ND	ND	
784	>1000	>1000	
785	>1000	>1000	
786	>1000	>1000	
787	>1000	>1000	
788	>1000	>1000	
789	ND	ND	
790	ND	ND	
791	11,0	42,0	
792	2,0	16,0	
793	2,0	26,0	
794	2,0	20,0	
795	< 3,2	10,0	
796	2,0	18,0	
797	11,0	29,0	
798	3,0	24,0	
799	< 3,2	24,0	
800	1,0	11,0	
801	3,0	32,0	
802	3,0	50,0	
803	1,0	6,0	
804	3,0	11,0	
805	3,0	13,0	
806	< 3,2	9,0	
807	35,000	37,000	
808	ND	ND	
809	ND	ND	

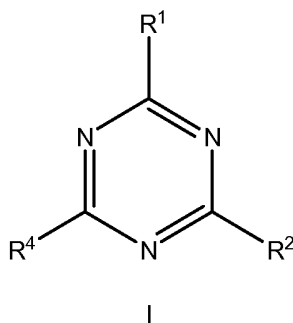
ES 2 625 467 T3

(continuación)

Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u>	CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM)	CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM)	CI ₅₀ de LNCap (nM)
810	2,0	26,0	
811	2,0	19,0	
812	3,0	23,0	
813	< 3,2	24,0	
814	4,0	37,0	
815	3,0	24,0	
816	2,0	11,0	
817	ND	ND	
818	129,0	237,0	
819	442,0	768,0	
820	ND	ND	
821	ND	ND	
822	ND	ND	
823	ND	ND	55,0
823	ND	ND	
825	ND	ND	
826	>1000	>1000	

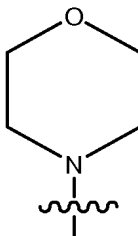
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



en la que:

5 R¹ es



R² es fenil-NH-COR³ opcionalmente sustituido;

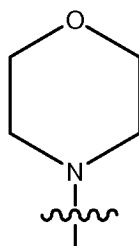
R³ es NHR⁵;

R⁵ es fenilo sustituido con Y-Q, en la que

10 Y es C(O) y

Q es un heterociclilo C₁-C₉ de 3-10 miembros, sustituidos con di(alquil C₁-C₆)amino-, heterociclilo C₁-C₉ de 3-10 miembros que se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, oxirano, oxireno, tiirano, pirrolina, pirrolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, ditiolano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiino, piperazina, oxazina, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 7-oxa-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2,7-dioxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3,6-dioxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 5,7-dioxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano, 6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilo, 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il-, 7-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, tiazina, ditiano y dioxano;

25 y
R⁴ es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es un heterociclilo C₁-C₉ de 3-10 miembros, sustituidos con di(alquil C₁-C₆)amino-, heterociclilo C₁-C₉ de 3-10 miembros que se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidina y piperidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 3. 1-(4-[[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. 1-(4-[[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de MEK 1/2, un inhibidor de HSP90, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, Idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas de nitrógeno, BCNU, carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mesilato de imatinib, Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina cinasa, trifostinas, herbimicina A, genisteina, erbstatina, hidroxizina, glatirámero acetato, interferón beta-1 a, interferón beta-1b, natalizumab y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 20 7. La composición de la reivindicación 6, en la que el segundo compuesto es Avastin (bevacizumab).
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PI3K o un trastorno relacionado con mTOR, en el que el trastorno relacionado con PI3K o el trastorno relacionado con mTOR se selecciona entre
- 25 restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.
9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el trastorno relacionado con PI3K o el trastorno relacionado con mTOR es cáncer.
- 30 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de cerebro, carcinoma de células renales avanzado, leucemia linfoblástica aguda, melanoma maligno agudo y sarcoma de tejidos blandos u óseo.
- 35 11. Una combinación de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y otro agente terapéutico, para administración concurrente.