

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 388**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2007** **PCT/GB2007/003179**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2008** **WO08023161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2007** **E 07789277 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017** **EP 2057156**

54 Título: **Derivados de 2-metilmorfolin pirido-, pirazo- y pirimido-pirimidina como inhibidores de mTOR**

30 Prioridad:

23.08.2006 US 823311 P

18.05.2007 US 938776 P

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

02.01.2018

73 Titular/es:

KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)

1 Francis Crick Avenue

Cambridge Biomedical Campus

Cambridge CB2 0AA, GB

72 Inventor/es:

DUGGAN, HEATHER MARY ELLEN;

LEROUX, FREDERIC GEORGES MARIE;

MALAGU, KARINE;

MARTIN, NIAL MORRISON BARR;

MENEAR, KEITH ALLAN y

SMITH, GRAEME CAMERON MURRAY

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 648 388 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-metilmorfolin pirido-, pirazo- y pirimido-pirimidina como inhibidores de mTOR

La presente invención se refiere a compuestos que actúan como inhibidores de mTOR, su uso y su síntesis.

5 Antecedentes

El factor de crecimiento/activación mitogénica de la ruta de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT conduce en última instancia al ciclo celular clave y regulador de control de crecimiento mTOR, el objetivo de rapamicina de mamífero (alternativamente denominado como FRAP (FKBP12 y proteína asociada a rapamicina) RAFT1 (rapamicina y FKBP12 objetivo 1), RAPT1 (rapamicina objetivo 1)-todos derivados de la interacción con la proteína de unión a FK-506 FKBP12, y SEP (proteína efectora de sirolimus)). mTOR es una serina/treonina quinasa de mamífero de aproximadamente 289 kDa de tamaño y un miembro de las TOR quinasas eucariotas conservadas evolutivamente (refs. 1-4). La proteína mTOR es un miembro de la familia de proteínas quinasa tipo PI3-quinasa (PIKK) debido a su homología de terminal C (dominio catalítico) con PI3-quinasa y los otros miembros de la familia, por ejemplo DNA-PKcs (proteína quinasa dependiente del ADN), ATM (Ataxia-telangiectasia mutada). Además de un dominio catalítico en el terminal C, mTOR contiene un dominio de unión al complejo FKBP12/rapamicina (FRB). En el terminal N se encuentran hasta 20 motivos HEAT (Huntingtin, EF3, subunidad reguladora alfa de PP2A y TOR) mientras que más C-terminal es un dominio FAT (FRAP-ATM-TRRAP) y en el terminal C de extremo de la proteína se encuentra un dominio FAT adicional (FAT-C) (refs.5,6).

TOR se ha identificado como un regulador central tanto del crecimiento celular (tamaño) como de la proliferación, que se rige en parte por la iniciación de la traducción. La fosforilación dependiente de TOR de la S6-quinasa (S6K1) permite la traducción de las proteínas ribosómicas involucradas en la progresión del ciclo celular (refs.7-9). La traducción dependiente de Cap se regula por la fosforilación de la proteína 1 enlazante al factor 4E eIF4E) de iniciación de traducción eucariota. Esta modificación previene el enlazamiento de PHAS-1 eIF4E, permitiendo con ello la formación de un complejo de traducción eIF4F activo (revisado en las referencias 10, 11, 12). La activación de estos elementos de señalización depende de la insulina, otros factores de crecimiento y nutrientes que sugieren un rol de portero para mTOR en el control de la progresión del ciclo celular solamente bajo Condiciones ambientales favorables. La cascada de señalización de PI3K/AKT se encuentra corriente arriba de mTOR y se ha demostrado que esto desregula en ciertos cánceres y da como resultado una activación independiente del factor de crecimiento en, por ejemplo, células deficientes en PTEN. mTOR se encuentra en el eje de control de esta vía y los inhibidores de esta quinasa (por ejemplo, sirolimus (rapamycin o Rapamune™) y everolimus (RAD001 o Certican™) ya están aprobados para inmunosupresión y estents liberadores de fármacos (revisados en las referencias 13, 14), y ahora están recibiendo especial interés como agentes novedosos para el tratamiento del cáncer.

El crecimiento de las células tumorales surge de la desregulación de mecanismos normales de control del crecimiento, tales como la pérdida de las funciones supresoras de tumores. Uno de tales supresores tumorales es la fosfatasa y el homólogo de la tensión eliminado del cromosoma diez (PTEN). Se ha demostrado que este gen, también conocido como mutado en múltiples cánceres avanzados (MMAC), desempeña un papel importante en la detención del ciclo celular y es el supresor de tumores más altamente mutado después de p53. Hasta el 30% de los cánceres de glioblastoma, endometriales y de próstata tienen mutaciones somáticas o deleciones de este locus (ref., 15, 16).

El PI3K convierte fosfatidilinositol 4,5, bisfosfato (PIP2) a fosfatidilinositol 3,4,5, trifosfato (PIP3), mientras que PTEN es responsable de eliminar el fosfato 3' de PIP3 que produce PIP2. PI3-K y PTEN actúa para mantener un nivel apropiado de PIP3 que recluta y por lo tanto activa AKT (también conocido como PKB) y la cascada de señalización corriente abajo que se inicia entonces. En ausencia de PTEN, existe una regulación inapropiada de esta cascada, AKT se hace de manera efectiva constitutivamente activada y desregula el crecimiento celular. Un mecanismo alternativo para la desregulación de este proceso de señalización celular es la reciente identificación de una forma mutante de la isoforma PI3K, p110alfa (referencia 17). Se piensa que la aparente actividad incrementada de este mutante da como resultado una producción incrementada de PIP3, presumiblemente en exceso a la que puede contrarrestar la función de PTEN. El aumento de la señalización de PI3K, por lo tanto, da como resultado el aumento de la señalización de mTOR y, en consecuencia, sus activadores corriente abajo.

Varios derivados de heteroarilo que tienen propiedades inhibitoras de PI3K se divulgan en EP1277738 A1.

Además de la evidencia que vincula mTOR con la regulación del ciclo celular (de fase G1 a S) y que la inhibición de mTOR da como resultado la inhibición de estos eventos reguladores se ha demostrado que la subregulación de la actividad mTOR da como resultado la inhibición del crecimiento celular (Revisado en refs. 7,18,19). El inhibidor conocido de mTOR, rapamicina, inhibe potentemente la proliferación o crecimiento de células derivadas de un rango de tipos de tejidos tales como músculo liso, células T así como células derivadas de un diverso rango de tipos de tumores incluyendo rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, osteosarcoma, carcinoma pancreático y carcinoma de mama y próstata (revisado en la ref. 20). La rapamicina ha sido aprobada y está en uso clínico como un inmunosupresor, siendo su prevención del rechazo de órganos exitosa y con menos efectos colaterales que las terapias anteriores (refs. 20, 21). La inhibición de mTOR por

rapamicina y sus análogos (RAD001, CCI-779) se produce por la interacción previa del fármaco con la proteína de unión a FK506, FKBP12. Subsecuentemente, el complejo de FKBP12/rapamicina se une entonces al dominio FRB de mTOR e inhibe la señalización corriente abajo de mTOR.

También se ha demostrado que los inhibidores potentes pero no específicos de PI3K, LY294002 y wortmanina inhiben la función quinasa de mTOR pero actúan dirigiéndose al dominio catalítico de la proteína (referencia 21). Además de la inhibición de la función mTOR por moléculas pequeñas dirigidas al dominio quinasa, se ha demostrado que el mTOR muerto de quinasa no puede transmitir las señales activadoras corriente arriba a los efectores corriente abajo de mTOR, PHAS-1 o p70S6 quinasa (ref. 22). También se muestra que no todas las funciones de mTOR son sensibles a la rapamicina y esto puede estar relacionado con la observación de que la rapamicina altera el perfil de sustrato de mTOR en lugar de inhibir su actividad per se (referencia 23). El análisis de las interacciones de mTOR con otros factores celulares ha revelado que además del complejo mTOR-Raptor existe también un complejo mTOR-Rictor que representa una actividad insensible a la rapamicina de mTOR (B) (Sarbasov et al., *Current Biology*, 2004, 14, 1296-1302). Esta actividad probablemente explica la discrepancia entre la quinasa muerta mTOR y la alteración de la señalización de mTOR por rapamicina y sus derivados. La discrepancia también identifica la posibilidad de una ventaja terapéutica en la inhibición directa de la actividad catalítica de mTOR. Se ha sugerido que un inhibidor catalítico de mTOR puede ser un antagonista más efectivo de la proliferación y supervivencia de células cancerígenas y que la rapamicina puede ser más útil en combinación con agentes que pueden compensar su falla para interrumpir completamente la señalización de la vía (Choo y Blenis, *Cancer Cell*, 2006, 9, 77-79, Hay, *Cancer Cell*, 2005, 8, 179-183). Por lo tanto, se propone que un inhibidor dirigido al dominio de la quinasa de mTOR puede ser un inhibidor más efectivo de mTOR.

Además de la capacidad de la rapamicina para inducir la inhibición del crecimiento (citostasis) por derecho propio, se ha demostrado que la rapamicina y sus derivados potencian la citotoxicidad de un número de quimioterapias que incluyen cisplatino, camptotecina y doxorrubicina (revisado en la referencia 20). También se ha observado la potenciación de la muerte celular inducida por radiación ionizante después de la inhibición de mTOR (referencia 24). Pruebas experimentales y clínicas han demostrado que los análogos de rapamicina están mostrando evidencia de eficacia en el tratamiento del cáncer, ya sea solo o en combinación con otras terapias (véase refs. 10, 18, 20). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de mTOR quinasa deben ser de valor terapéutico para el tratamiento de las diversas formas de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de la mTOR quinasa deben ser de valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colonrecto, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer bronquioalveolar) y próstata y de cáncer del ducto biliar, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, gastrointestinal, del esófago, del ovario, del páncreas, de la piel, de los testículos, tiroides, del útero, cérvix y de la vulva, y de leucemias (incluyendo ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

El carcinoma de células renales en particular, ha sido identificado como sensible al derivado de rapamicina CCI-779, resultante de una pérdida de expresión de VHL (Thomas et al., *Nature Medicine*, 2006, 12, 122-127). También se ha demostrado que los tumores que han perdido el supresor tumoral de leucemia promielocítica (PML) son sensibles a la inhibición de mTOR por rapamicina como consecuencia de la interrupción de la regulación de la vía de señalización de mTOR (Bernadi, *Nature*, 2006, 442, 779-785) y el uso de un inhibidor de mTOR quinasa en estas enfermedades debe ser de valor terapéutico. Estos últimos ejemplos, además de los de la deficiencia de PTEN o la mutación de PI3K, indican que un enfoque dirigido al uso de inhibidores de mTOR puede resultar particularmente efectivo debido a un perfil genético subyacente, pero no se consideran objetivos exclusivos.

Estudios recientes han revelado un papel para la mTOR quinasa en otras enfermedades (Easton & Houghton, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2004, 8, 551-564). Se ha demostrado que la rapamicina es un inmunosupresor potente al inhibir la proliferación inducida por antígeno de células T, células B y producción de anticuerpos (Sehgal, *Transplantation Proceedings*, 2003, 35, 7S-14S) y, por tanto, los inhibidores de mTOR quinasa también pueden ser inmunosupresores útiles. La inhibición de la actividad quinasa de mTOR también puede ser útil en la prevención de la restenosis, es decir, el control de la proliferación indeseada de células normales en la vasculatura en respuesta a la introducción de estents en el tratamiento de la enfermedad vascular (Morice et al., *New England Journal of Medicine*, 2002, 346, 1773-1780). Adicionalmente, el análogo de rapamicina, everolimus, puede reducir la gravedad y la incidencia de vasculopatía de aloinjerto cardíaco (Eisen et al., *New England Journal of Medicine*, 2003, 349, 847-858). La actividad elevada de mTOR quinasa se ha asociado con hipertrofia cardíaca, que es de importancia clínica como un factor de riesgo importante para el fallo cardíaco y es una consecuencia del aumento del tamaño celular de los cardiomiocitos (Tee & Blenis, *Seminars in Cell y Developmental Biology*, 29-37). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de la mTOR quinasa sean de valor en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de enfermedades además del cáncer.

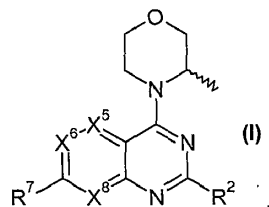
La gran mayoría de la farmacología mTOR hasta la fecha se ha centrado en la inhibición de mTOR a través de rapamycin o sus análogos. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, los únicos agentes no rapamicina que se ha informado que inhiben la actividad de mTOR a través de un mecanismo dirigido al dominio de quinasa son la molécula pequeña LY294002 y el producto natural wortmannin (referencia 21).

Resumen de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier divulgación que va más allá del alcance de dichas reivindicaciones está destinada únicamente a propósitos ilustrativos.

Los presentes inventores han identificado compuestos que son inhibidores competitivos del ATT de mTOR, y por lo tanto no son rapamicina como en su mecanismo de acción.

- 5 Por consiguiente, el primer aspecto de la presente invención provee un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

uno o dos de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

- 10 R^7 se selecciona de halo, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, donde R^{O1} y R^{S1} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N1} y R^{N2} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N1} y R^{N2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

- 15 R^{C1} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido o $NR^{N8}R^{N9}$, donde R^{N8} y R^{N9} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N8} y R^{N9} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

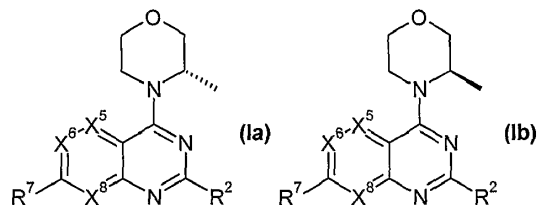
- 20 R^{S2a} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{N7a} y R^{N7b} se seleccionan de H y un grupo C_{1-4} alquilo;

- 25 R^2 se selecciona de H, halo, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido,

- en donde R^{O2} y R^{S2b} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, o R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo.

- 30 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se provee un compuesto de fórmula Ia o Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 35 uno o dos de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

R^7 se selecciona de halo, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, donde R^{O1} y R^{S1} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N1} y R^{N2} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7}

alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido o R^{N1} y R^{N2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

- 5 R^{C1} se selecciona de H, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido o NR^{N8}R^{N9}, donde R^{N8} y R^{N9} se seleccionan independientemente de H, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido o R^{N8} y R^{N9} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

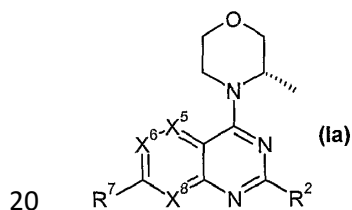
- 10 R^{S2a} se selecciona de H, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido;

R^{N7a} y R^{N7b} se seleccionan de H y un grupo C₁₋₄ alquilo;

R² se selecciona de H, halo, OR^{O2}, SR^{S2b}, NR^{N5}R^{N6}, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido,

- 15 en donde R^{O2} y R^{S2b} se seleccionan de H, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido; R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, o R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención se provee un compuesto de fórmula Ia:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

uno o dos de X⁵, X⁶ y X⁸ es N, y los otros son CH;

- 25 R⁷ se selecciona de halo, OR^{O1}, SR^{S1}, NR^{N1}R^{N2}, NR^{N7a}C(O)R^{C1}, NR^{N7b}SO₂R^{S2a}, un grupo heteroazilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, donde R^{O1} y R^{S1} se seleccionan de H, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido; R^{N1} y R^{N2} se seleccionan independientemente de H, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido o R^{N1} y R^{N2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

- 30 R^{C1} se selecciona de H, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido o NR^{N8}R^{N9}, donde R^{N8} y R^{N9} se seleccionan independientemente de H, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido o R^{N8} y R^{N9} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

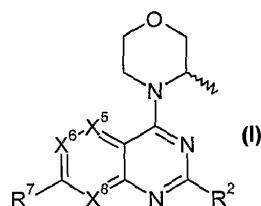
- 35 R^{S2a} se selecciona de H, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido;

R^{N7a} y R^{N7b} se seleccionan de H y un grupo C₁₋₄ alquilo;

R² se selecciona de H, halo, OR^{O2}, SR^{S2b}, NR^{N5}R^{N6}, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido,

- 40 en donde R^{O2} y R^{S2b} se seleccionan de H, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido; R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, o R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo.

- 45 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de fórmula I:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

uno o dos de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

R^7 se selecciona de halo, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, donde R^{O1} y R^{S1} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N1} y R^{N2} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N1} y R^{N2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

R^{C1} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido o $NR^{N8}R^{N9}$, donde R^{N8} y R^{N9} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N8} y R^{N9} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

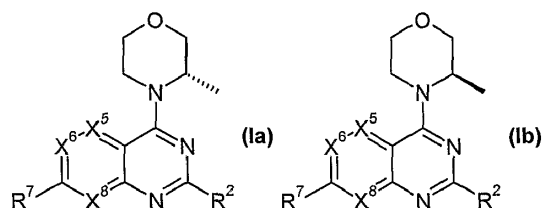
R^{S2a} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{N7a} y R^{N7b} se seleccionan de H y un grupo C_{1-4} alquilo;

R^2 se selecciona de H, halo, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido,

en donde R^{O2} y R^{S2b} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, o R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de fórmula Ia o Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

uno o dos de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

R^7 se selecciona de halo, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, donde R^{O1} y R^{S1} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N1} y R^{N2} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N1} y R^{N2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

R^{C1} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido o $NR^{N8}R^{N9}$, donde R^{N8} y R^{N9} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N8} y R^{N9} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

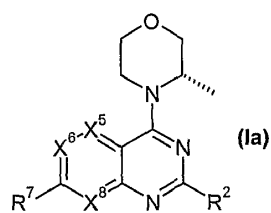
R^{S2a} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{N7a} y R^{N7b} se seleccionan de H y un grupo C_{1-4} alquilo;

5 R^2 se selecciona de H, halo, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido,

10 en donde R^{O2} y R^{S2b} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, o R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

uno o dos de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH ;

15 R^7 se selecciona de halo, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, donde R^{O1} y R^{S1} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N1} y R^{N2} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N1} y R^{N2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

20 R^{C1} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido o $NR^{N8}R^{N9}$, donde R^{N8} y R^{N9} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N8} y R^{N9} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

R^{S2a} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{N7a} y R^{N7b} se seleccionan de H y un grupo C_{1-4} alquilo;

30 R^2 se selecciona de H, halo, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido,

35 en donde R^{O2} y R^{S2b} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido; R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, o R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mejorada por la inhibición de mTOR.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores o inhibidores de la actividad de mTOR, y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas/Condiciones, ejemplos de los cuales incluyen los siguientes cánceres:

- 5 (1) carcinoma, incluyendo el de vejiga, cerebro, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, próstata, estómago, cérvix, colon, endometrio, tiroides y piel;
- (2) tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B y linfoma de Burkett;
- 10 (3) tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica;
- (4) tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; y
- (5) otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.

15 Aspectos adicionales de la invención proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de: cáncer, inmunosupresión, tolerancia inmune, enfermedad autoinmune, inflamación, pérdida ósea, trastornos intestinales, fibrosis hepática, necrosis hepática, artritis reumatoide, restinosis, vasculopatía de aloinjerto cardíaco, psoriasis, beta-talasemia y Condiciones oculares tales como ojo seco. Los inhibidores de mTOR también pueden ser efectivos como agentes antifúngicos.

20 Otro aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para uso como un complemento en la terapia del cáncer o para potenciar células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

25 De este modo, los compuestos de la presente invención proporcionan un método para tratar el cáncer caracterizado por la inhibición de mTOR, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto anticancerígeno mediado solo o en parte por la inhibición de mTOR.

30 Se espera que un compuesto de este tipo de la invención posea un amplio rango de propiedades anticancerígenas, ya que se han observado mutaciones activadoras en mTOR en muchos cánceres humanos, incluyendo pero sin limitarse a, melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cánceres de colon, ovario y pulmón. Por lo tanto, se espera que un compuesto de la invención posea actividad anticancerosa contra estos cánceres. Además, se espera que un compuesto de la presente invención posea actividad frente a una serie de leucemias, malignidades linfáticas y tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas en tejidos tales como hígado, riñón, vejiga, próstata, endometrio, mama y páncreas. En particular, se espera que tales compuestos de la invención retarden ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes de, por ejemplo, piel, colon, tiroides, pulmones, endometrio y ovarios. Más particularmente, se espera que tales compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente

35 aceptable de los mismos, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con mTOR, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de mTOR para su crecimiento y propagación, incluyendo por ejemplo, ciertos tumores de la piel, colon, tiroides, endometrio, pulmones y ovarios. Particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de melanomas y gliomas.

40 Así, de acuerdo con este aspecto de la invención, se provee un compuesto de la fórmula I o 1 (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí para su uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define aquí en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de mTOR en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

45 De acuerdo con este aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

50 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, malignidades linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del melanoma, glioma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon,

cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, malignidades linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, riñón, vejiga, próstata, endometrio, mama y páncreas y primaria y tumores sólidos recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la producción de un efecto inhibidor de mTOR en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

- 10 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en el tratamiento de melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, malignidades linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroides y pulmones y ovarios.

- 15 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en el tratamiento de melanoma, glioma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, malignidades linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, riñón, vejiga, próstata, endometrio, mama y páncreas y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios.

- 20 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se provee un método para producir un efecto inhibidor de mTOR en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí.

- 25 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se provee un método para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí.

- 30 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se provee un método para tratar melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, malignidades linfoides, carcinomas y sarcomas en hígado, riñón, vejiga, Próstata, mama y páncreas y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí.

- 35 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se provee un método para tratar melanoma, glioma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, malignidades linfoides, carcinomas y sarcomas en hígado, riñón, vejiga, próstata, endometrio, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí.

En un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable o portador para uso en la producción de un efecto inhibidor de mTOR en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

- 45 En un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable o vehículo para uso en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

- 50 En un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable o portador para uso en el tratamiento de melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, malignidades linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, el riñón, la vejiga, próstata, mama y páncreas. Tumores sólidos recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

- 55 En un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en asociación con un

diluyente farmacéuticamente aceptable o el portador para uso en el tratamiento del melanoma, glioma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, malignidades linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, riñón, vejiga, próstata, endometrio, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Otros aspectos adicionales de la invención proporcionan el tratamiento de la enfermedad mejorada por la inhibición de mTOR, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica y el tratamiento de cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, simultánea o secuencialmente con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

Definiciones

El término "anillo aromático" se utiliza aquí en el sentido convencional para referirse a una estructura aromática cíclica, es decir, una estructura que tiene orbitales de electrones π deslocalizados.

Anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo: El término "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo" tal como se utiliza aquí se refiere a un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de anillo de nitrógeno. El término "junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo" como se usa aquí se refiere a un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de anillo de nitrógeno. Ejemplos de estos grupos incluyen, pero no se limitan a:

N₁: aziridina (C₃ es decir 3 miembros), azetidina (C₄ es decir 4 miembros), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C₅ es decir 5 miembros), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅ es decir 5 miembros), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅ es decir 5 miembros), piperidina (C₆ es decir 6 miembros), dihidropiridina (C₆ es decir 6 miembros), tetrahidropiridina (C₆ es decir 6 miembros), azepina (C₇ es decir 7 miembros);

N₂: imidazolidina (C₅ es decir 5 miembros), prazolidina (diazolidina) (C₅ es decir 5 miembros), imidazolina (C₅ es decir 5 miembros), pirazolina (dihidropirazol) (C₅ es decir 5 miembros), piperazina (C₆ es decir 6 miembros);

N₁O₁: tetrahidrooxazol (C₅ es decir 5 miembros), dihidrooxazol (C₅ es decir 5 miembros), tetrahydroisoxazol (C₅ es decir 5 miembros), dihydroisoxazol (C₅ es decir 5 miembros), morfolina (C₆ es decir 6 miembros), tetrahidrooxazina (C₆ es decir 6 miembros), dihidrooxazina (C₆ es decir 6 miembros), oxazina (C₆ es decir 6 miembros);

N₁S₁: tiazolina (C₅ es decir 5 miembros), tiazolidina (C₅ es decir 5 miembros), tiomorfolina (C₆ es decir 6 miembros);

N₂O₁: oxadiazina (C₆ es decir 6 miembros);

N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆ es decir 6 miembros).

Alquilo: El término "alquilo", tal como se usa aquí, pertenece a una unidad estructural monovalente obtenida eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique otra cosa), que puede ser alifático o alicíclico, y que puede ser saturado o insaturado (por ejemplo, parcialmente insaturado, totalmente insaturado). Por lo tanto, el término "alquilo" incluye las subclases alquilo saturado, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado, cicloalqueno, cicloalquino, etc., que se discuten a continuación. A menos que se especifique otra cosa, los grupos "alquilo" preferibles son grupos alquilo saturados o grupos cicloalquilo saturados, más preferiblemente grupos alquilo saturados.

En el contexto de grupos alquilo, los prefijos (por ejemplo, C₁₋₄, C₁₋₇, C₁₋₂₀, C₂₋₇, C₃₋₇, etc.) indican el número de átomos de carbono o el rango de número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "C₁₋₄ alquilo", tal como se utiliza aquí, pertenece a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de grupos alquilo incluyen C₁₋₄ alquilo ("alquilo inferior"), C₁₋₇ alquilo y C₁₋₂₀ alquilo. Tengase en cuenta que el primer prefijo puede de acuerdo con otras limitaciones; Por ejemplo, para grupos alquilo insaturados, el primer prefijo debe ser al menos 2; para los grupos alquilo cíclicos, el primer prefijo debe ser al menos 3; etc.

El término grupo alquilo saturado incluye alquilo lineal saturado y alquilo ramificado saturado.

Ejemplos de grupos alquilo saturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a, metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃), butilo (C₄), pentilo (C₅), hexilo (C₆), heptilo (C₇), octilo (C₈), nonilo (C₉), decilo (C₁₀), undecilo (C₁₁), dodecilo (C₁₂), tridecilo (C₁₃), tetradecilo (C₁₄), pentadecilo (C₁₅), y eicodécilo (C₂₀).

Ejemplos de grupos alquilos lineales saturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), n-butilo (C₄), n-pentilo (amil) (C₅), n-hexilo (C₆), y n-heptilo (C₇).

Ejemplos de grupos alquilo ramificados saturados (no sustituidos) incluyen iso-propilo (C₃), iso-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), tert-butilo (C₄), iso-pentilo (C₅), y neo-pentilo (C₅).

Alquenilo: El término "alquenilo", tal como se utiliza aquí, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos de grupos alquenilo incluyen C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₇ alquenilo, C₂₋₂₀ alquenilo.

Ejemplos de grupos alquenilo insaturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo, -CH=CH₂), 1-propenilo (-CH=CH-CH₃), 2-propenilo (alilo, -CH-CH=CH₂), isopropenilo (1-metilvinilo, -C(CH₃)=CH₂), butenilo (C₄), pentenilo (C₅), y hexenilo (C₆).

Alquinilo: El término "alquinilo", tal como se utiliza aquí, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Ejemplos de grupos de grupos alquinilo incluyen C₂₋₄ alquinilo, C₂₋₇ alquinilo, C₂₋₂₀ alquinilo.

Ejemplos de grupos alquinilo insaturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a, etinilo (etinilo, -C≡CH) y 2-propinilo (propargilo, -CH₂-C≡CH).

Cicloalquilo: El término "cicloalquilo", tal como se utiliza aquí, pertenece a un grupo alquilo que es también un grupo cíclico; Es decir, una unidad estructural monovalente obtenida eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, cuyo anillo carbocíclico puede ser saturado o insaturado (por ejemplo, parcialmente insaturado, totalmente insaturado), que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique otra cosa), incluyendo de 3 a 20 átomos en el anillo. Así, el término "cicloalquilo" incluye las subclases cicloalquilo saturado, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos de grupos cicloalquilo incluyen C₃₋₂₀ cicloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo.

Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

compuestos de hidrocarburos monocíclicos saturados: ciclopropano (C₃), ciclobutano (C₄), ciclopentano (C₅), ciclohexano (C₆), cicloheptano (C₇), metilciclopropano (C₄), dimetilciclopropano (C₅), metilciclobutano (C₅), dimetilciclobutano (C₆), metilciclopentano (C₆), dimetilciclopentano (C₇), metilciclohexano (C₇), dimetilciclohexano (C₈), mentano (C₁₀);

compuestos de hidrocarburos monocíclicos insaturados: ciclopropeno (C₃), ciclobuteno (C₄), ciclopenteno (C₅), ciclohexeno (C₆), metilciclopropeno (C₄), dimetilciclopropeno (C₅), metilciclobuteno (C₅), dimetilciclobuteno (C₆), metilciclopenteno (C₆), dimetilciclopenteno (C₇), metilciclohexeno (C₇), dimetilciclohexeno (C₈);

compuestos de hidrocarburos policíclicos saturados: tujano (C₁₀), carano (C₁₀), pinano (C₁₀), bornano (C₁₀), norcarano (C₇), norpinano (C₇), norbornano (C₇), adamantano (C₁₀), decalina (decahidronaftaleno) (C₁₀);

compuestos de hidrocarburos policíclicos insaturados: camfeno (C₁₀), limoneno (C₁₀), pineno (C₁₀);

compuestos de hidrocarburos policíclicos que tienen un anillo aromático: indeno (C₉), indano (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno) (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C₁₀), acenafeno (C₁₂), fluoreni (C₁₃), fenaleno (C₁₃), acefenantreno (C₁₅), aceantreno (C₁₆), colantreno (C₂₀).

Heterociclilo: El término heterociclilo, tal como se utiliza aquí, pertenece a una unidad estructural monovalente obtenida mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto heterocíclico, cuya unidad estructural tiene de 3 a 20 átomos en el anillo (a menos que se especifique otra cosa) de los cuales de 1 a 10 son heteroátomos en el anillo. Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo. Preferiblemente, los heteroátomos del anillo se seleccionan de O, N y S. El anillo heterocíclico puede estar, a menos que se especifique otra cosa, carbono o nitrógeno enlazado, y en donde un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente sustituido por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos.

En este contexto, los prefijos (por ejemplo C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, etc.) denotan el número de átomos del anillo o el rango de número de átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término "C₅₋₆heterociclilo" o "heterociclilo de 5 a 6 miembros", como se usa aquí, pertenece a un grupo heterociclilo que tiene 5 o 6 átomos de anillo. Ejemplos de grupos de grupos heterociclilo incluyen C₃₋₂₀ heterociclilo (es decir heterociclilo de 3 a 20 miembros), C₅₋₂₀ heterociclilo (es decir heterociclilo de 5 a 20 miembros), C₃₋₁₅ heterociclilo (es decir heterociclilo de 3 a 15 miembros), C₅₋₁₅ heterociclilo (es decir heterociclilo de 5 a 15 miembros), C₃₋₁₂ heterociclilo (es decir heterociclilo de 3 a 12 miembros), C₅₋₁₂ heterociclilo (es decir heterociclilo de 5 a 12 miembros), C₃₋₁₀ heterociclilo (es decir heterociclilo de 3 a 10 miembros), C₅₋₁₀ heterociclilo (es decir heterociclilo de 5 a 10 miembros), C₃₋₇ heterociclilo (es decir heterociclilo de 3 a 7 miembros), C₅₋₇ heterociclilo (es decir heterociclilo de 5 a 7 miembros), y C₅₋₆ heterociclilo (es decir heterociclilo de 5 a 6 miembros).

Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

N₁: aziridina (C₃ es decir 3 miembros), azetidina (C₄ es decir 4 miembros), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C₅ es decir 5 miembros), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅ es decir 5 miembros), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅ es decir 5 miembros), piperidina (C₆ es decir 6 miembros), dihidropiridina (C₆ es decir 6 miembros), tetrahidropiridina (C₆ es decir 6 miembros), azepina (C₇ es decir 7 miembros);

- 5 O₁: oxirano (C₃ es decir 3 miembros), oxetano (C₄ es decir 4 miembros), oxolano (tetrahidrofurano) (C₅ es decir 5 miembros), oxol (dihidrofurano) (C₅ es decir 5 miembros), oxano (tetrahidropirano) (C₆ es decir 6 miembros), dihidropirano (C₆ es decir 6 miembros), pirano (C₆ es decir 6 miembros), oxepina (C₇ es decir 7 miembros);

S₁: tiirano (C₃ es decir 3 miembros), toietano (C₄ es decir 4 miembros), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C₅ es decir 5 miembros), tiano (tetrahidrotiopirano) (C₆ es decir 6 miembros), tiepano (C₇ es decir 7 miembros);

- 10 O₂: dioxolano (C₅ es decir 5 miembros), dioxano (C₆ es decir 6 miembros), y dioxepano (C₇ es decir 7 miembros);

O₃: trioxano (C₆ es decir 6 miembros);

N₂: imidazolidina (C₅ es decir 5 miembros), plrazolidina (diazolidina) (C₅ es decir 5 miembros), imidazolina (C₅ es decir 5 miembros), pirazolina (dihidropirazol) (C₅ es decir 5 miembros), piperazina (C₆ es decir 6 miembros);

- 15 N₁O₁: tetrahidrooxazol (C₅ es decir 5 miembros), dihidrooxazol (C₅ es decir 5 miembros), tetrahidroisoxazol (C₅ es decir 5 miembros), dihidroisoxazol (C₅ es decir 5 miembros), morfolina (C₆ es decir 6 miembros), tetrahidrooxazina (C₆ es decir 6 miembros), dihidrooxazina (C₆ es decir 6 miembros), oxazina (C₆ es decir 6 miembros);

N₁S₁: tiazolina (C₅ es decir 5 miembros), tiazolidina (C₅ es decir 5 miembros), tiomorfolina (C₆ es decir 6 miembros);

N₂O₁: oxadiazina (C₆ es decir 6 miembros);

O₁S₁: oxatiol (C₅ es decir 5 miembros) y oxatiano (tioxano) (C₆ es decir 6 miembros); y,

- 20 N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆ es decir 6 miembros).

Ejemplos de grupos heterocíclico monocíclicos sustituidos (no aromáticos) incluyen aquellos derivados de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas (C₅ es decir de 5 miembros), tales como arabinofurana, lixofurana, ribofurana y xilofurana, y piranosas (C₆ es decir 6 miembros), tales como alopirana, altropirana, glucopirana, manopirana, gulopirana, idopirana, galactopirana y talopirana.

- 25 Espiro-C₃₋₇ cicloalquilo o heterocíclico: El término "espiro C₃₋₇ cicloalquilo o heterocíclico" como se usa aquí, se refiere a un anillo C₃₋₇ cicloalquilo o C₃₋₇ heterocíclico (3 a 7 miembros) unido a otro anillo por un solo átomo común a ambos anillos.

- 30 C₅₋₂₀ arilo: El término "C₅₋₂₀ arilo" como se usa aquí, se refiere a una unidad estructural monovalente obtenida mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de anillo aromático de un compuesto aromático C₅₋₂₀, teniendo dicho compuesto un anillo o dos o más anillos (por ejemplo, fusionados) y teniendo de 5 a 20 átomos en el anillo, y en donde al menos uno de dichos anillos es un anillo aromático. Preferiblemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en los "grupos carboarilo", en cuyo caso el grupo se puede referir convenientemente como un grupo "C₅₋₂₀ carboarilo".

- 35 Ejemplos de grupos C₅₋₂₀ arilo que no tienen heteroátomos en anillo (es decir, grupos C₅₋₂₀carboarilo) incluyen, pero no se limitan a, los derivados de benceno (es decir fenilo) (C₆), naftaleno (C₁₀), antraceno (C₁₄), fenantreno (C₁₄) y pireno (C₁₆).

- 40 Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, incluyendo pero sin limitarse a oxígeno, nitrógeno y azufre, como en "grupos heteroarilo". En este caso, el grupo se puede referir convenientemente como un grupo "C₅₋₂₀ heteroarilo", en donde "C₅₋₂₀" indica átomos de anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos (o de otra manera denominados como un grupo heteroarilo de 5 a miembros). Preferiblemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos de anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos de anillo. Comúnmente, los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre.

- 45 Ejemplos de grupos C₅₋₂₀ heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, grupos C₅ heteroarilo (grupos heteroarilo de 5 miembros) derivados de furano (oxol), tiofeno (tiol), pirrol (azol), imidazol (1,3-diazol) pirazol (1,2-diazol), triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tetrazol y oxatriazol; piridina (azina), piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina, por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-heteroarilo) diazina y triazina.

El grupo heteroarilo puede estar enlazado a través de un átomo de carbono o hetero anillo.

- 50 Ejemplos de grupos C₅₋₂₀ heteroarilo que comprenden anillos fusionados incluyen, pero no se limitan a, grupos C₉ heteroarilo (grupos heteroarilo de 9 miembros) derivados de benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, indol,

isoindol; grupos C_{10} heteroarilo (grupos heteroarilo de 10 miembros) derivados de quinolina, isoquinolina, benzodiazina, piridopiridina; grupos C_{14} heteroarilo (grupos heteroarilo de 14 miembros) derivados de acridina y xanteno.

- 5 Los grupos alquilo, heterociclilo y arilo anteriores, ya sean solos o parte de otro sustituyente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre sí y los sustituyentes adicionales listados a continuación.

Halo: -F, -Cl, -Br, y -I.

Hidroxi: -OH.

- 10 Éter: -OR, en donde R es un sustituyente éter, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo (también denominado grupo C_{1-7} alcoxi), un grupo C_{3-20} heterociclilo (también denominado como un grupo C_{3-20} heterociclioxi), o un grupo C_{5-20} arilo (también denominado como un grupo C_{5-20} ariloxi), preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo.

Nitro: -NO₂.

Ciano (nitrilo, carbonitrilo): -CN.

- 15 Acilo (ceto): -C(=O)R, en donde R es un sustituyente acilo, por ejemplo, H, un grupo C_{1-7} alquilo (también denominado como C_{1-7} alquilacilo o C_{1-7} alcanilo), un grupo C_{3-20} heterociclilo (también denominado como C_{3-20} heterociclilalquilo), o un grupo C_{5-20} arilo (también denominado como C_{5-20} arilacilo), preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)CH₃ (acetilo), -C(=O)CH₂CH₃ (propionilo), -C(=O)C(CH₃)₃ (butirilo), y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

Carboxi (ácido carboxílico): -COOH.

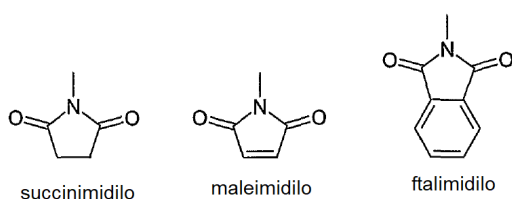
- 20 Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): -C(=O)OR, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, y -C(=O)OPh.

- 25 Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): -C(=O)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino. Ejemplos de grupos amido incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, -C(=O)N(CH₂CH₃)₂, así como grupos amido en los que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura heterocíclica como, por ejemplo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y piperazinilcarbonilo.

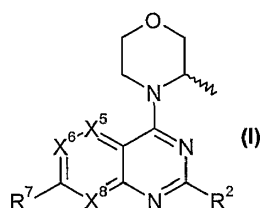
- 30 Amino: -NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo C_{1-7} alquilo (también denominado C_{1-7} alquilamino o C_{1-7} dialquilamino), un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente H o un grupo C_{1-7} alquilo, o, en el caso de un grupo amino "cíclico", R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, y -NHPh. Ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, perhidrodiazepínilo, morfolino y tiomorfolino. Los grupos amino cíclicos pueden estar sustituidos en su anillo por cualquiera de los sustituyentes definidos aquí, por ejemplo carboxi, carboxilato y amido.

Aminosulfonil -S(=O)₂NR¹R², en donde R¹ y R² cada uno independientemente es un sustituyente amino, como se define para grupos amino. Ejemplos de grupos aminosulfona incluyen, pero no se limitan a, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂NHCH₂CH₃ y -S(=O)₂N(CH₃)₂.

- 40 Acilamido (acilamino): -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es un sustituyente amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente H o un grupo C_{1-7} alquilo, más preferiblemente H, y R² es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos acilamida incluyen, pero no se limitan a, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃, y -NHC(=O)Ph. R¹ y R² pueden formar juntos una estructura cíclica, como en, por ejemplo, succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo:



- Ureido: $-N(R^1)CONR^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino, y R^1 es un sustituyente ureido, por ejemplo, hidrógeno, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo o un grupo C_{5-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente hidrógeno o un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos ureido incluyen, pero no se limitan a, $-NHCONH_2$, $-NHCONHMe$, $-NHCONHEt$, $-NHCONMe_2$, $-NHCONEt_2$, $-NMeCONH_2$, $-NMeCONHMe$, $-NMeCONHEt$, $-NMeCONMe_2$, $-NMeCONEt_2$ y $-NHC(=O)NHPh$.
- 5 Aciloxi (éster reverso): $-OC(=O)R$, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, $-OC(=O)C_6H_4F$, y $-OC(=O)CH_2Ph$. Tíol: $-SH$.
- 10 Tioéter (sulfuro): $-SR$, en donde R es un sustituyente tioéter, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo (también denominado grupo C_{1-7} alquiltio), un grupo C_{3-20} heterociclilo o un grupo C_{5-20} arilo, Preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos C_{1-7} alquiltio incluyen, pero no se limitan a, SCH_3 y $-SCH_2CH_3$.
- Sulfóxido (sulfinilo): $-S(=O)R$, en donde R es un sustituyente sulfóxido, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos sulfóxido incluyen, pero no se limitan a, $-S(=O)CH_3$ y $-S(=O)CH_2CH_3$.
- 15 Sulfonilo (sulfona): $-S(=O)_2R$, en donde R es un sustituyente sulfona, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos sulfona incluyen, pero no limitados a, $-S(=O)_2CH_3$ (metanosulfonilo, mesilo), $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, y 4-metilfenilsulfonilo (tosilo).
- Tioamido (tiocarbamilo): $-C(=S)NR^1R^2$, en donde R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino. Ejemplos de grupos amido incluyen, pero no se limitan a, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, y $-C(=S)NHCH_2CH_3$.
- 20 Sulfonamino: $-NR^1S(=O)_2R$, en donde R^1 es un sustituyente amino, como se define para grupos amino, y R es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero no se limitan a, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2Ph$ y $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$.
- 25 Además, dos o más sustituyentes adyacentes pueden estar enlazados de tal manera que junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-20} heterociclilo o C_{5-20} arilo.
- Como se mencionó anteriormente, los grupos que forman los grupos sustituyentes listados anteriormente, pro ejemplo alquilo C_{1-7} , C_{3-20} heterociclilo y C_{5-20} arilo, pueden estar ellos mismos sustituidos. Por lo tanto, las definiciones anteriores cubren grupos sustituyentes que están sustituidos.
- 30 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de fórmula I:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

uno o dos de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

- 35 R^7 es halo, OR^{O1} , SR^{O1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tíol, o C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alqueno, C_{2-7} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalqueno, C_{3-20} heterociclilo, C_{5-20} arilo, C_{5-20} heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tíol, C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alqueno, C_{2-7} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalqueno, C_{3-20} heterociclilo, C_{5-20} arilo, C_{5-20} heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tíol, o C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alqueno, C_{2-7} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalqueno, C_{3-20} heterociclilo, C_{5-20} arilo, C_{5-20} heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tíol, C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alqueno, C_{2-7} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalqueno, C_{3-20} heterociclilo, C_{5-20} arilo, C_{5-20} heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),
- 40
- 45

5

10

20

30

35

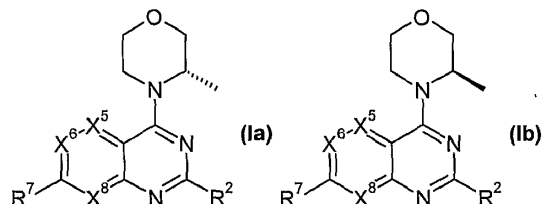
40

50

60

grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₂₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de fórmula Ia o Ib:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

uno o dos de X⁵, X⁶ y X⁸ es N, y los otros son CH;

R⁷ es halo, OR⁰¹, SR^{S1}, NR^{N1}R^{N2}, NR^{N7a}C(=O)R^{C1}, NR^{N7b}SO₂R^{S2a}, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),

donde R⁰¹ y R^{S1} son H, un grupo C₅₋₂₀ arilo, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo, o un grupo C₁₋₇ alquilo donde cada C₁₋₇alquilo, C₅₋₂₀heteroarilo, o C₅₋₂₀arilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

R^{N1} y R^{N2} son independientemente H, un grupo C₁₋₇ alquilo, un grupo C₅₋₂₀heteroarilo, un grupo C₅₋₂₀ arilo o R^{N1} y R^{N2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo, donde cada C₁₋₇alquilo, C₅₋₂₀heteroarilo, C₅₋₂₀arilo o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

R^{C1} es H, un grupo C₅₋₂₀ arilo, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo, un grupo C₁₋₇ alquilo o NR^{N8}R^{N9} donde R^{N8} y R^{N9} se seleccionan independientemente de H, un grupo C₁₋₇ alquilo, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo, un grupo C₅₋₂₀ arilo o R^{N8} y R^{N9} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo, donde cada C₁₋₇alquilo, C₅₋₂₀heteroarilo, C₅₋₂₀arilo o anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

R^{S2a} es H, un grupo C₅₋₂₀ arilo, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo, o un grupo C₁₋₇ alquilo donde cada C₁₋₇alquilo, C₅₋₂₀heteroarilo o C₅₋₂₀arilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi,

y tiol, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tior, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

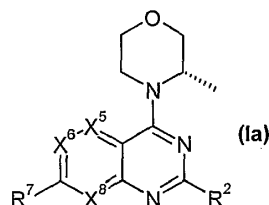
R^{N7a} y R^{N7b} son H o un grupo C₁₋₄ alquilo;

R² es H, halo, OR^{O2}, SR^{S2b}, NR^{N5}R^{N6}, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tior, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tior, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tior, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tior, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),

en donde R^{O2} y R^{S2b} son H, un grupo C₅₋₂₀ arilo, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo, o un grupo C₁₋₇ alquilo donde cada C₁₋₇alquilo, C₅₋₂₀heteroarilo o C₅₋₂₀arilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tior, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tior, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

R^{N5} y R^{N6} son independientemente H, un grupo C₁₋₇ alquilo, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo, un grupo C₅₋₂₀ arilo, o R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo donde cada C₁₋₇alquilo, C₅₋₂₀heteroarilo, C₅₋₂₀arilo o anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tior, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tior, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de fórmula la:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

uno o dos de X⁵, X⁶ y X⁸ es N, y los otros son CH;

R⁷ es halo, OR^{O1}, SR^{S1}, NR^{N1}R^{N2}, NR^{N7a}C(=O)R^{C1}, NR^{N7b}SO₂R^{S2a}, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tior, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tior, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tior, o C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tior, C₁₋₇alquilo, C₂₋₇alquenilo, C₂₋₇alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquenilo, C₃₋₂₀heterociclilo, C₅₋₂₀arilo, C₅₋₂₀heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino).

- R^{N5} y R^{N6} son independientemente H, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{5-20} heteroarilo, un grupo C_{5-20} arilo, o R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo donde cada C_{1-7} alquilo, C_{5-20} heteroarilo, C_{5-20} arilo o anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alqueno, C_{2-7} alquino, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalqueno, C_{3-20} heterociclilo, C_{5-20} arilo, C_{5-20} heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alqueno, C_{2-7} alquino, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalqueno, C_{3-20} heterociclilo, C_{5-20} arilo, C_{5-20} heteroarilo, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino).
- 10 Preferencias adicionales
- Las siguientes preferencias pueden aplicarse a cada aspecto de la presente invención, cuando sea aplicable. Las preferencias para cada grupo pueden combinarse con las de cualquiera o todas de los otros grupos, según sea apropiado.
- X^5 , X^6 , y X^8
- 15 Cuando dos de X^5 , X^6 y X^8 son N, preferiblemente X^5 y X^8 son N.
- Se prefiere que solamente uno de los X^5 , X^6 y X^8 sea N. Más preferiblemente uno de X^5 y X^8 es N, y lo más preferiblemente X^8 es N.
- R^7
- 20 R^7 se selecciona preferiblemente de un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ y $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, donde R^{O1} , R^{S1} , R^{N1} , R^{N2} , R^{N7a} , R^{N7b} , R^{C1} y R^{S2a} son como se definieron previamente. Se prefiere además que R^7 se selecciona preferiblemente de un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, OR^{O1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ y $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$.
- Si R^7 es OR^{O1} , entonces preferiblemente R^{O1} es un grupo C_{1-7} alquilo, que puede estar sustituido.
- 25 Si R^7 es $NR^{N1}R^{N2}$, entonces preferiblemente R^{N2} se selecciona de H y C_{1-4} alquilo (por ejemplo metilo) y más preferiblemente es H. Si R^{N1} es C_{1-7} alquilo, se selecciona preferiblemente de C_{3-7} cicloalquilo. Si R^{N1} es C_{5-20} arilo, se selecciona preferiblemente de C_{5-10} arilo (por ejemplo fenilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tiazolilo, indazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo) y más preferiblemente C_{5-6} arilo (por ejemplo fenilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo). Grupos particularmente preferidos incluyen furilo, fenilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo y tiofenilo.
- 30 Los grupos mencionados anteriormente están opcionalmente sustituidos, y en algunas realizaciones están preferiblemente sustituidos. Los grupos sustituyentes pueden incluir, pero no se limitan a, C_{1-7} alquilo, C_{3-20} heterociclilo, C_{5-20} arilo, carboxi, éster, éter (por ejemplo C_{1-7} alcoxi), hidroxi, ariloxi, ciano, halo, nitro, amido, sulfonilo, sulfonilamino, amino sulfonilo y amino.
- 35 Si R^7 es $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, entonces R^{N7a} es preferiblemente H. R^{C1} puede ser un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, imadazolilo, quinoxalinil), C_{3-20} heterociclilo, C_{1-7} alquilo (por ejemplo propenilo, metilo (sustituido con tiofenilo)) o $NR^{N8}R^{N9}$. R^{N8} es preferiblemente hidrógeno, y R^{N9} es preferiblemente C_{1-7} alquilo (por ejemplo etilo).
- Si R^7 es $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, entonces R^{N7b} es preferiblemente H. R^{S2a} es preferiblemente C_{1-7} alquilo (por ejemplo metilo).
- 40 Si R^7 es un grupo C_{5-20} arilo, es preferiblemente un C_{5-10} arilo opcionalmente sustituido y más preferiblemente un grupo C_{5-6} arilo opcionalmente sustituido. Lo más preferiblemente es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilamino y C_{1-7} alquilamino y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilamino y C_{1-7} alquilamino.
- 45 Si R^7 es un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros, es preferiblemente un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y más preferiblemente un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.
- En una realización, R^7 es un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de halo, hidroxilo, ciano, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, sulfonamino (por ejemplo $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ alquil)amino (por ejemplo NH_2 , C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), y amido (por ejemplo $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ alquilo, $-CON(C_{1-7}$ alquilo) $_2$ y $-CONH$ heterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ alquilo, C_{5-6} arilamino, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino.
- 50

En una realización, R^7 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de halo, hidroxilo, ciano, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, sulfonamino (por ejemplo $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ alquil)amino (por ejemplo NH_2 , C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), y amido (por ejemplo $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ alquilo, $-CON(C_{1-7}$ alquilo) $_2$ y $-CONH$ heterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo susbtituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ alquilo, C_{5-6} arilamino, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino.

En una realización, R^7 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de halo, hidroxilo, ciano, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, amino (por ejemplo $-NH_2$, C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), y amido (por ejemplo $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ alquilo, $-CON(C_{1-7}$ alquilo) $_2$ y $-CONH$ heterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo susbtituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilamino, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino.

En una realización, R^7 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo.

En una realización, R^7 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo.

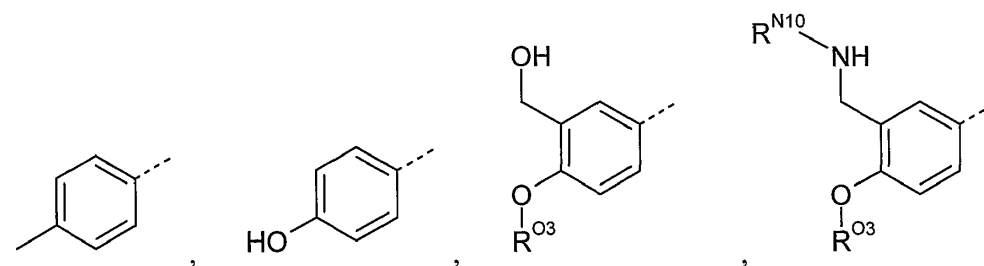
En una realización, R^7 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de metoxi, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2OH$, $-CONH_2$, $-CONHMe$ y $-CONHCH(CH_3)_2$.

En una realización R^7 es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido tal como un grupo piridina, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, amino (por ejemplo NH_2 , C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), y amido (por ejemplo $-CO_2NH_2$, $-CO_2NHC_{1-7}$ alquilo, $-CO_2N(C_{1-7}$ alquilo) $_2$ y $-CONH$ heterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo susbtituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilamino, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino.

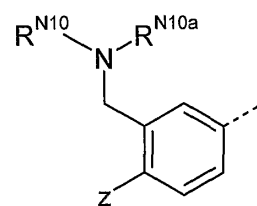
En una realización, R^7 es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, ciano, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, amino (por ejemplo NH_2 , C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), y amido (por ejemplo $-CO_2NH_2$, $-CO_2NHC_{1-7}$ alquilo, $-CO_2N(C_{1-7}$ alquilo) $_2$ y $-CONH$ heterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo susbtituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilamino, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino.

En una realización, R^7 es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido, con NH_2 .

En una realización, R^7 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido seleccionado de



y



en donde

Z es H, F o OR^{O3} ;

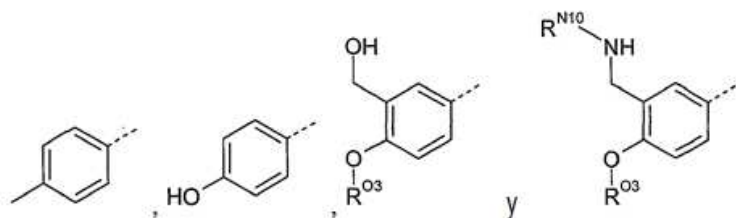
R^{O3} se selecciona de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $C(O)R^{C2}$, $C(S)R^{C3}$, SO_2R^{S3} , un grupo C_{5-20} heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido donde R^{C2} y R^{C3} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o $NR^{N11}R^{N12}$, donde R^{N11} y R^{N12} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N11} y R^{N12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo; y R^{S3} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido;

10 R^{N10a} se selecciona de hidrógeno o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido; o

R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo.

En una realización, R^7 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido seleccionado de

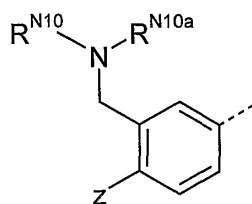


15 en donde

R^{O3} se selecciona de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^{N10} se selecciona de $C(O)R^{C2}$, $C(S)R^{C3}$, SO_2R^{S3} , un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido donde R^{C2} y R^{C3} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido o $NR^{N11}R^{N12}$, donde R^{N11} y R^{N12} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N11} y R^{N12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo; y R^{S3} se selecciona de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido.

25 En una realización, R^7 es



en donde

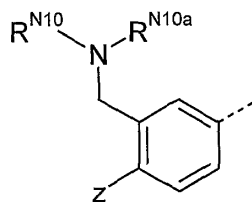
Z es H, F o OR^{O3} ;

R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $C(O)R^{C2}$, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido donde R^{C2} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido o $NR^{N11}R^{N12}$, donde R^{N11} y R^{N12} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N11} y R^{N12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

R^{N10a} se selecciona de hidrógeno o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido; o

R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo.

En una realización, R^7 es



en donde

Z es H, F o OR^{O3} ;

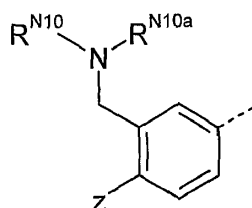
- 5 R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $C(O)R^{C2}$, un grupo C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C_6 arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido donde R^{C2} se seleccionan de CH_3 o CH_2OH ;

R^{N10a} se selecciona de hidrógeno o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido; o

- 10 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

y donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alquilamino y di- C_{1-7} alquilamino.

En una realización, R^7 es



- 15 en donde

Z es H, F o OR^{O3} ;

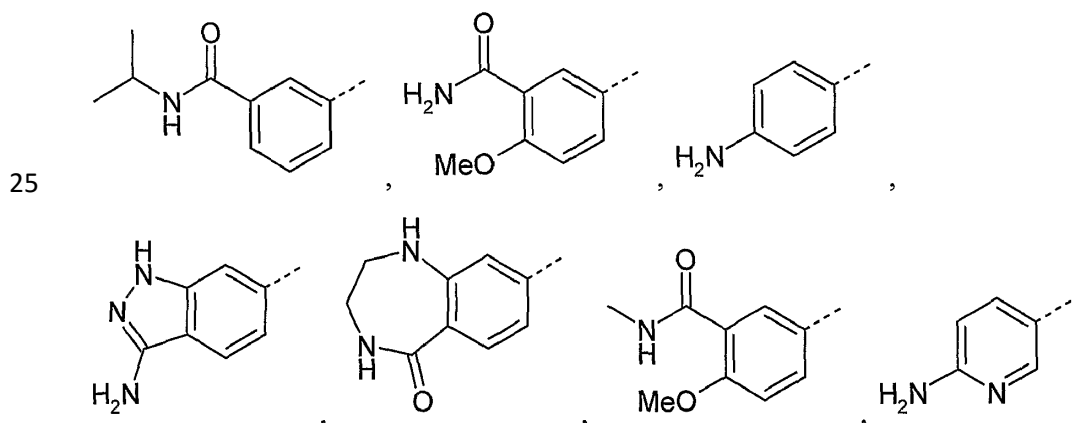
R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol ;

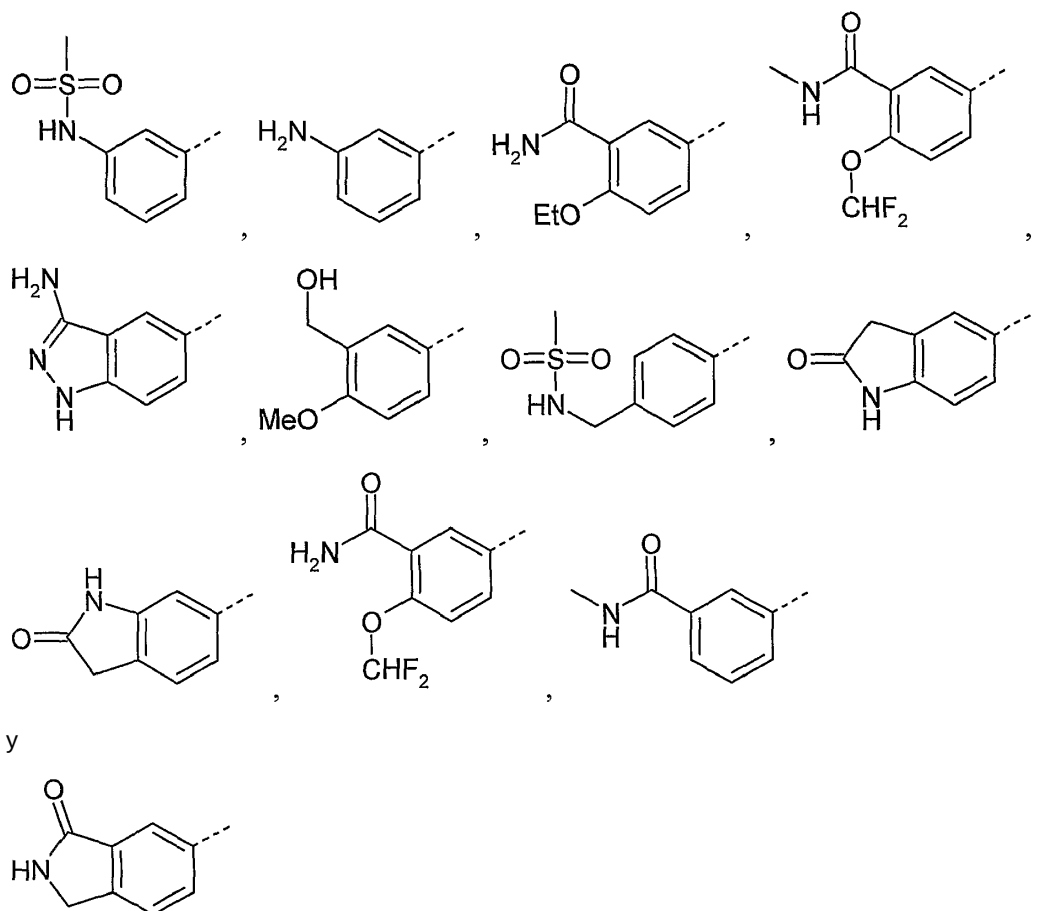
- 20 R^{N10a} es hidrógeno; o

R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo;

y donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo.

En una realización adicional de la invención R^7 se selecciona de





R^2

En una realización R^2 es OR^{O2} donde R^{O2} es un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido. En una realización R^2 es OR^{O2} donde R^{O2} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, o -CH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂.

10 Preferiblemente R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, donde R^{N5} y R^{N6} son como se definieron previamente, y más preferiblemente R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo, que puede estar opcionalmente sustituido. El anillo tiene preferiblemente de 5 a 7 átomos de anillo. Los grupos opcionalmente sustituidos preferidos incluyen, pero no se limitan, a imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) y pirrolidinilo.

15 Los N-sustituyentes N para los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluye ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo C_{1-7} alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ y -C(=O)OC(CH₃)₃.

Los N-sustituyentes N para los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluyen grupos C_{1-7} alquilo o ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo C_{1-7} alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ y -C(=O)OC(CH₃)₃.

20 Los C-sustituyentes preferidos para los grupos incluyen C_{1-4} alquilo, preferiblemente metilo. Los grupos pueden portar uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes.

Los C-sustituyentes preferidos para los grupos incluyen fenilo, éster, amida y C_{1-4} alquilo, preferiblemente metilo, aminometilo, hidroximetilo o hidroxietilo. Los grupos pueden llevar uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes.

25 En una realización R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene de 5 a 7 átomos de anillo que puede estar opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de amina, ciano, halo, hidroxilo, éster, un anillo C_{3-7} cicloalquilo, un anillo a C_6 carboarilo, un anillo heterocíclico que contiene de 5 a 7 átomos de anillo y C_{1-7} alquilo saturado y C_{1-7} alcoxi saturado (en donde el anillo heterocíclico, el anillo cicloalquilo, el anillo carboarilo, los grupos alquilo y alcoxi saturados pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, amino y C_{5-6} arilo)

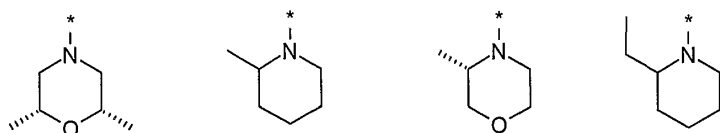
30

En una realización R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos de anillo que puede estar opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y C_{1-7} alquilo saturado y C_{1-7} alcoxi saturado (en donde los grupos alquilo y alcoxi saturados puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, amino y C_{5-6} arilo)

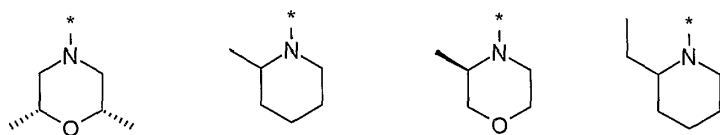
En una realización R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, donde R^{N5} es un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y R^{N6} es hidrógeno.

En una realización R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, donde R^{N5} es $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, ciclopentilo o un grupo fenilo, y R^{N6} es hidrógeno.

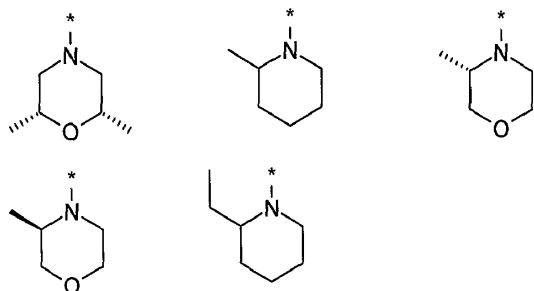
Los grupos R^2 preferidos son los grupos pirrolidinilo, morfolino, piperadinilo y homopiperadinilo. Los grupos más preferidos son morfolino y piperadinilo. Estos están preferiblemente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo, por ejemplo sustituyentes metilo o etilo. Más preferiblemente, éstos están sustituidos con uno o dos sustituyentes metilo. Si estos grupos portan dos sustituyentes metilo, éstos están preferiblemente en átomos de carbono separados. Los sustituyentes alquilo también pueden estar opcionalmente sustituidos. Ejemplos de sustituyentes opcionales de los sustituyentes alquilo incluyen halo, hidroxilo, éter o amino. Grupos particularmente preferidos incluyen grupos metilmorfolino, grupos dimetilmorfolino y grupos metil piperidinilo, por ejemplo:



Los grupos más preferidos son morfolino y piperadinilo. Estos están preferiblemente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo, por ejemplo sustituyentes metilo o etilo. Más preferiblemente, éstos están sustituidos con uno o dos sustituyentes metilo. Si estos grupos portan dos sustituyentes metilo, éstos están preferiblemente en átomos de carbono separados. Grupos particularmente preferidos incluyen grupos metilmorfolino, grupos dimetilmorfolino y grupos metil piperidinilo, por ejemplo:

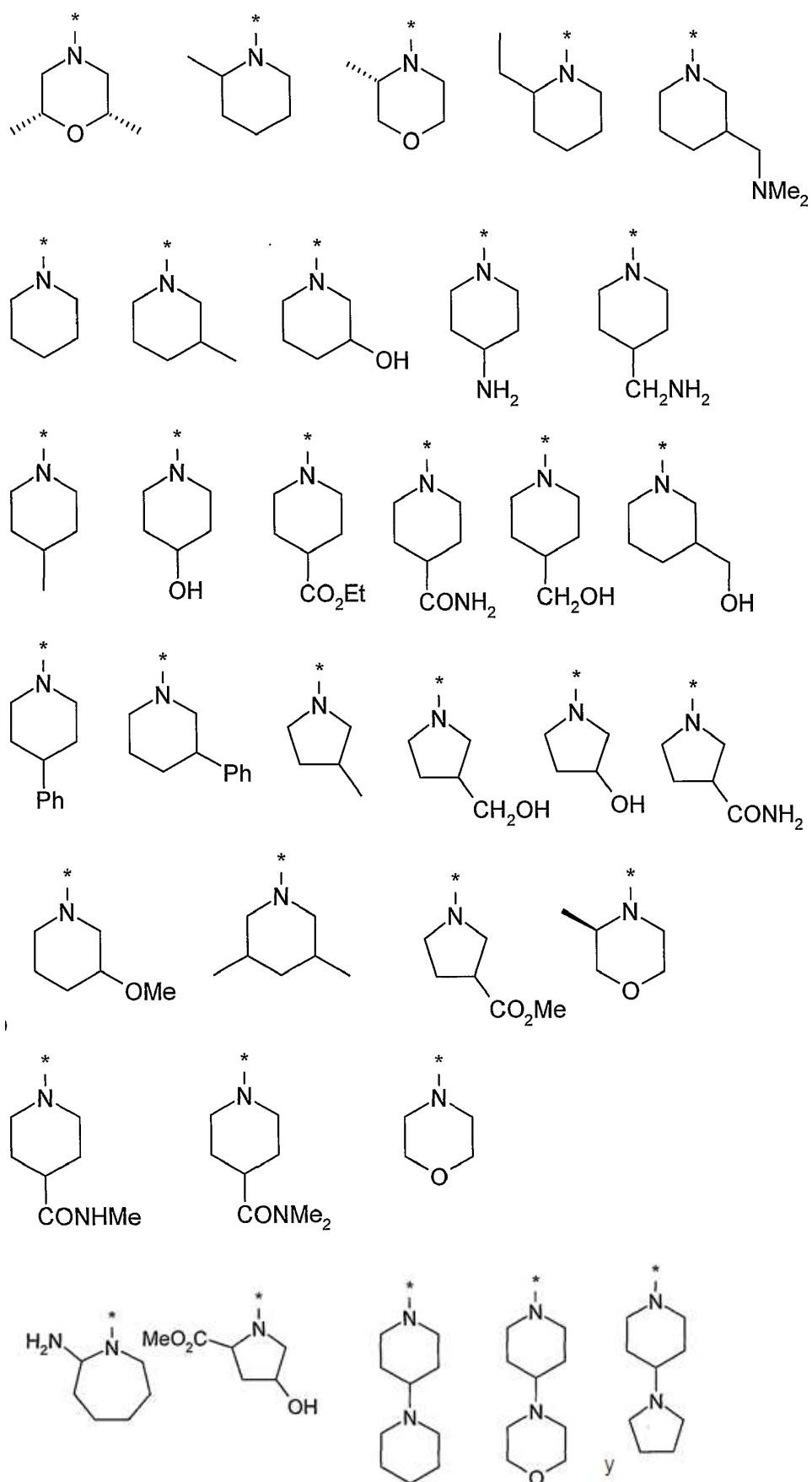


Los grupos R^2 preferidos son grupos pirrolidinilo, morfolino, piperadinilo y homopiperadinilo. Los grupos más preferidos son morfolino y piperadinilo. Estos están preferiblemente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo, por ejemplo sustituyentes metilo o etilo. Más preferiblemente, éstos están sustituidos con uno o dos sustituyentes metilo. Si estos grupos portan dos sustituyentes metilo, éstos están preferiblemente en átomos de carbono separados. Los sustituyentes alquilo también pueden estar opcionalmente sustituidos. Ejemplos de sustituyentes opcionales de los sustituyentes alquilo incluyen halo, hidroxilo, éter o amino. Grupos particularmente preferidos incluyen grupos metilmorfolino, grupos dimetilmorfolino y grupos metil piperidinilo, por ejemplo:

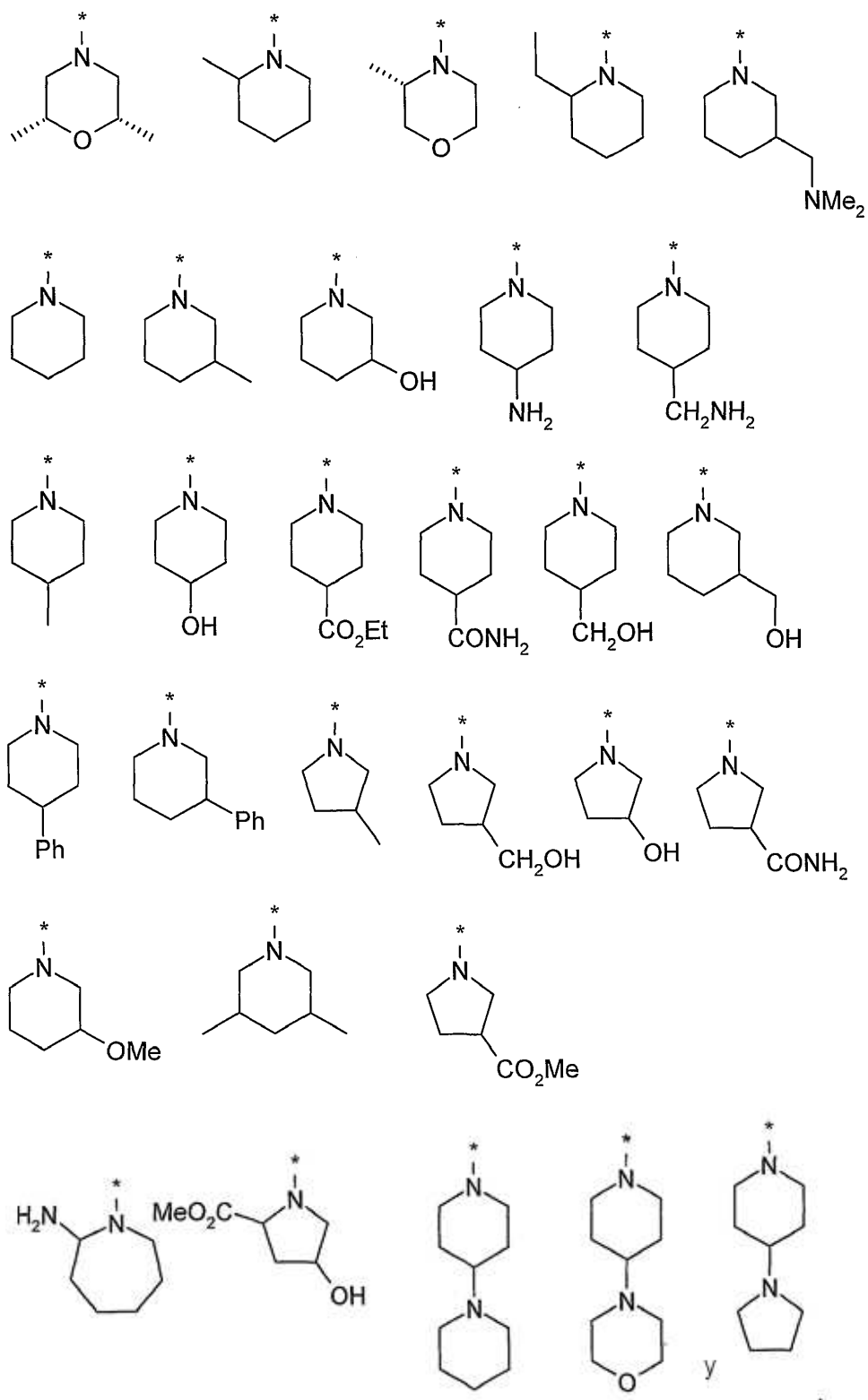


Grupos R^2 preferidos adicionales son pirrolidinilo, morfolino, piperadinilo y homopiperadinilo opcionalmente sustituidos en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, amino (por ejemplo $-NH_2$, C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), amido (por ejemplo $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ alquilo, $-CON(C_{1-7}$ alquil) $_2$), éster (por ejemplo $-CO_2C_{1-7}$ alquilo), C_6 arilo y grupo heterocíclico de 3 a 7 miembros y en donde los grupos sustituyentes alquilo, alcoxi, arilo o heterocíclico pueden ser además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, $-NH_2$, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino. Los grupos más preferidos son morfolino, piperadinilo y homopiperadinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de hidroxilo, metilo, etilo, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CH_2OH$, $-CH_2Ome$, $-CH_2NMe_2$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONMe_2$, fenilo, pirrolidinilo, morfolino y piperadinilo.

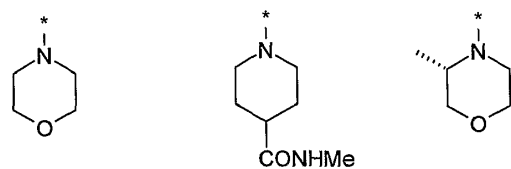
En una realización adicional de la invención R^2 se selecciona de

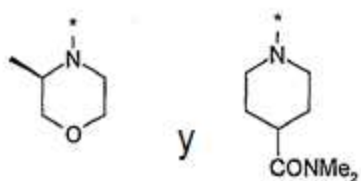


En una realización adicional de la invención R² se selecciona de



En una realización adicional de la invención R^2 se selecciona de





En una realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) o (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N;

- 5 R^7 se selecciona de un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, OR^{O1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ y $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, y

R^2 se selecciona de OR^{O2} , $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido.

- 10 En otra realización, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I) o (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N;

- 15 R^7 es un grupo C_{5-6} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, amino (por ejemplo $-NH_2$, C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), y amido (por ejemplo $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ alquilo, $-CON(C_{1-7}$ alquilo) $_2$ y $-CONH$ heterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilamino, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino; y

R^2 se selecciona de OR^{O2} , $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo C_6 arilo opcionalmente sustituido.

- 20 En otra realización, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I) o (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N;

- 25 R^7 es un grupo C_{5-6} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, amino (por ejemplo $-NH_2$, C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), y amido (por ejemplo $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ alquilo, $-CON(C_{1-7}$ alquilo) $_2$ y $-CONH$ heterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilamino, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino; y

- 30 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos de anillo que puede estar opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y C_{1-7} alquilo saturado y C_{1-7} alcoxi saturado (en donde los grupos alquilo y alcoxi saturados puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, amino y C_{5-6} arilo).

- 35 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I) o (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N;

- 40 R^7 es un grupo C_{5-6} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, amino (por ejemplo NH_2 , C_{5-6} arilamino, C_{1-7} alquilamino, y di- $(C_{1-7}$ alquil)amino), y amido (por ejemplo $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ alquilo, $-CON(C_{1-7}$ alquilo) $_2$ y $-CONH$ heterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilamino, di- $(C_{1-7}$ alquil)amino y C_{1-7} alquilamino; y

- 45 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos, en donde N-sustituyentes opcionales en los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluyen grupos C_{1-7} alquilo o ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo

C₁₋₇ alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ y -C(=O)OC(CH₃)₃, y C-sustituyentes opcionales para los grupos imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo incluyen fenilo, éster, amida y C₁₋₄ alquilo, preferiblemente metilo, aminometilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

- 5 En una realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X⁵, X⁶ y X⁸ es N;

R⁷ se selecciona de un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 20 miembros opcionalmente sustituido, OR^{O1}, NR^{N1}R^{N2}, NR^{N7a}C(=O)R^{C1} y NR^{N7b}SO₂R^{S2a}; y

- 10 R² se selecciona de OR^{O2}, NR^{N5}R^{N6}, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X⁵, X⁶ y X⁸ es N;

- 15 R⁷ es un grupo C₅₋₆ arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, amino (por ejemplo NH₂, C₅₋₆arilamino, C₁₋₇alquilamino, y di-(C₁₋₇alquil)amino), y amido (por ejemplo -CONH₂, -CONHC₁₋₇alquilo, -CON(C₁₋₇alquilo)₂ y -CONHheterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo susbtituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, C₅₋₆arilo, C₅₋₆arilamino, di-(C₁₋₇alquil)amino y C₁₋₇alquilamino; y

- 20 R² se selecciona de OR^{O2}, NR^{N5}R^{N6}, un grupo C₅₋₆ heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo C₆ arilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 25 solamente uno de X⁵, X⁶ y X⁸ es N;

R⁷ es un grupo C₅₋₆ arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, amino (por ejemplo -NH₂, C₅₋₆arilamino, C₁₋₇alquilamino, y di-(C₁₋₇alquil)amino), y amido (por ejemplo -CONH₂, -CONHC₁₋₇alquilo, -CON(C₁₋₇alquilo)₂ y -CONHheterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo susbtituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, C₅₋₆arilo, C₅₋₆arilamino, di-(C₁₋₇alquil)amino y C₁₋₇alquilamino; y

- 30 R² es NR^{N5}R^{N6} donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos de anillo que puede estar opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y C₁₋₇ alquilo saturado y C₁₋₇ alcoxi saturado (en donde los grupos alquilo y alcoxi saturados puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C₁₋₇ alcoxi, amino y C₅₋₆ arilo).

- 35 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X⁵, X⁶ y X⁸ es N;

- 40 R⁷ es un grupo C₅₋₆ arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, amino (por ejemplo -NH₂, C₅₋₆arilamino, C₁₋₇alquilamino, y di-(C₁₋₇alquil)amino), y amido (por ejemplo -CONH₂, -CONHC₁₋₇alquilo, -CON(C₁₋₇alquilo)₂ y -CONHheterociclilo) y en donde los grupos alquilo, alcoxi, o arilo susbtituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, C₅₋₆arilo, C₅₋₆arilamino, di-(C₁₋₇alquil)amino y C₁₋₇alquilamino; y

- 45 R² es NR^{N5}R^{N6} donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos, en donde N-sustituyentes opcionales en los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluyen grupos C₁₋₇alquilo o ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo C₁₋₇ alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ y -C(=O)OC(CH₃)₃, y C-sustituyentes opcionales para los grupos imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo incluyen fenilo, éster, amida y C₁₋₄ alquilo, preferiblemente metilo, aminometilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

- 50 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X⁵ y X⁶ son cada uno CH;

X⁸ es N;

- 5 R⁷ es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHSO₂CH₃, -CH₂NHSO₂CH₃, -OCHF₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHCH(CH₃)₂, -CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CHF₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo; y

- 10 R² es NR^{N5}R^{N6} donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene de 5 a 7 átomos de anillo que puede estar opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de amino, ciano, halo, hidroxilo, éster, un anillo C₃₋₇ cicloalquilo, un anillo a C₆carboarilo, un anillo heterocíclico que contiene de 5 a 7 átomos de anillo y C₁₋₇ alquilo saturado y C₁₋₇ alcoxi saturado (en donde el anillo heterocíclico, el anillo cicloalquilo, el anillo carboarilo, los grupos alquilo y alcoxi saturados puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C₁₋₇ alcoxi, amino y C₅₋₆ arilo).

- 15 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X⁵ y X⁶ son cada uno CH; X⁸ es N;

- 20 R⁷ es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHSO₂CH₃, -CH₂NHSO₂CH₃, -OCHF₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHCH(CH₃)₂, -CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CHF₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo; y

- 25 R² es NR^{N5}R^{N6} donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos, en donde N-sustituyentes opcionales en los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluyen grupos C₁₋₇alquilo o ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo C₁₋₇ alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ y -C(=O)OC(CH₃)₃, y C-sustituyentes opcionales para los grupos imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo incluyen fenilo, éster, amida y C₁₋₄ alquilo, preferiblemente metilo, aminometilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

- 30 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I) o (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X⁵ y X⁶ son cada uno CH;

X⁸ es N;

- 35 R⁷ es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de NH₂, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CHF₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo; y

- 40 R² es NR^{N5}R^{N6} donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos, en donde N-sustituyentes opcionales en los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluyen grupos C₁₋₇alquilo o ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo C₁₋₇ alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ y -C(=O)OC(CH₃)₃, y C-sustituyentes opcionales para los grupos imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo incluyen fenilo, éster, amida y C₁₋₄ alquilo, preferiblemente metilo, aminometilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

- 45 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X⁵ y X⁶ son cada uno CH;

X⁸ es N;

- 50 R⁷ es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de NH₂, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt,

-CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CHF₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo; y

R² es NR^{N5}R^{N6} donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un imidazolido, morfolino, tiomorfolino, piperadino, homopiperadino, piperazino (preferiblemente N-sustituido), homopiperazino (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos, en donde N-sustituyentes opcionales en los grupos piperazino y homopiperazino incluyen grupos C₁₋₇alquilo o ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo C₁₋₇ alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ y -C(=O)OC(CH₃)₃, y C-sustituyentes opcionales para los grupos imidazolido, morfolino, tiomorfolino, piperadino, homopiperadino, piperazino, homopiperazino o pirrolidinilo incluyen fenilo, éster, amida y C₁₋₄ alquilo, preferiblemente metilo, aminometilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

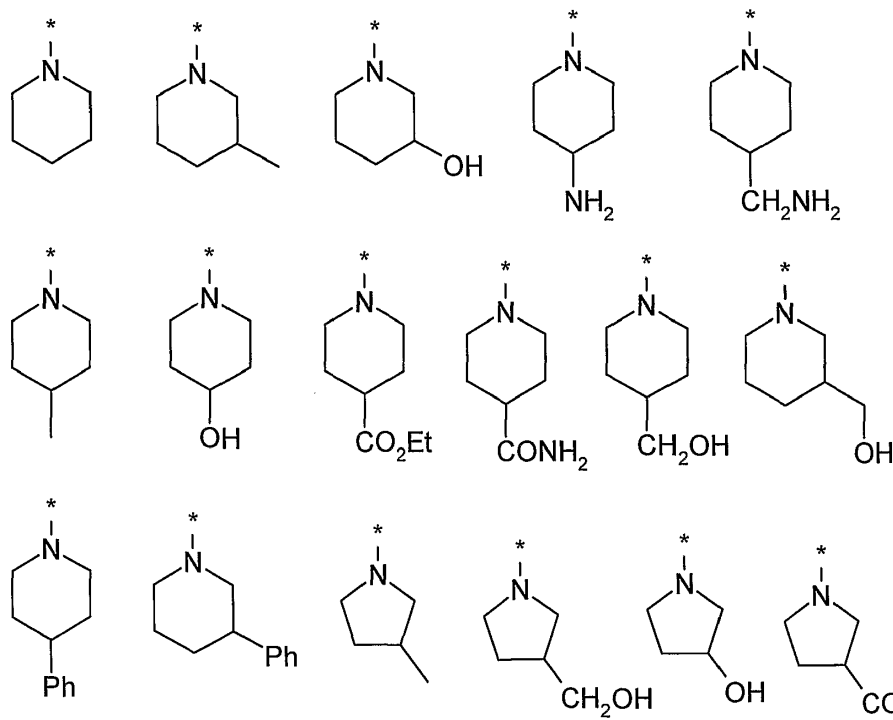
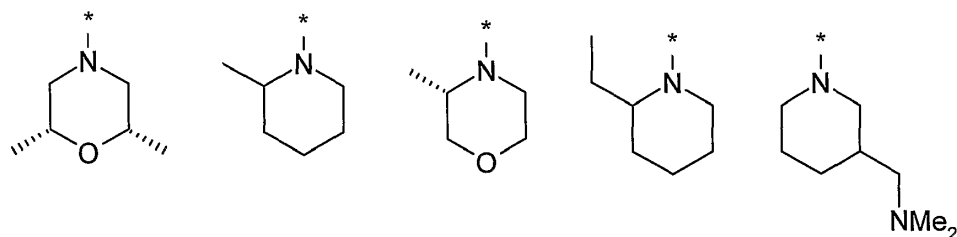
En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

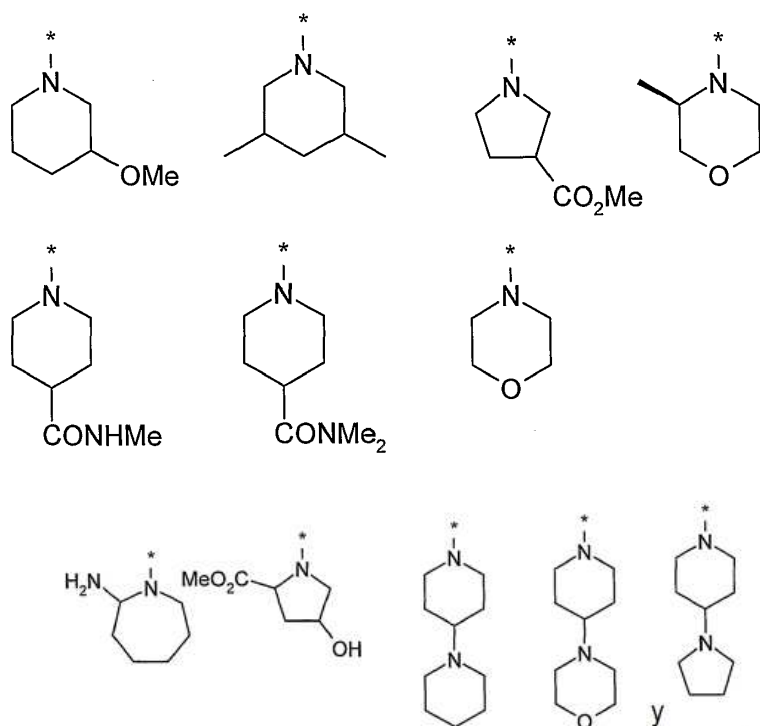
X⁵ y X⁶ son cada uno CH;

X⁸ es N;

R⁷ es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHSO₂CH₃, -CH₂NHSO₂CH₃, -OCHF₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHCH(CH₃)₂, -CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CHF₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo; y

R² es un grupo seleccionado de





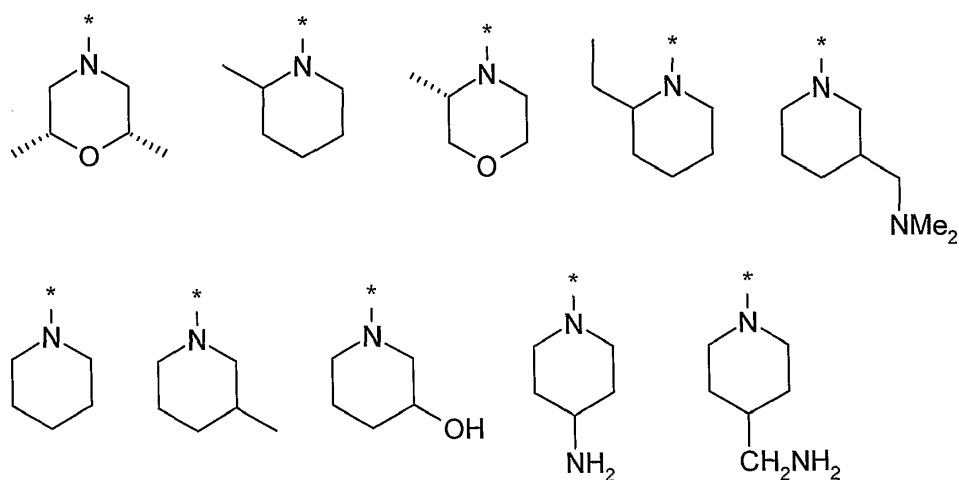
5 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I) o (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

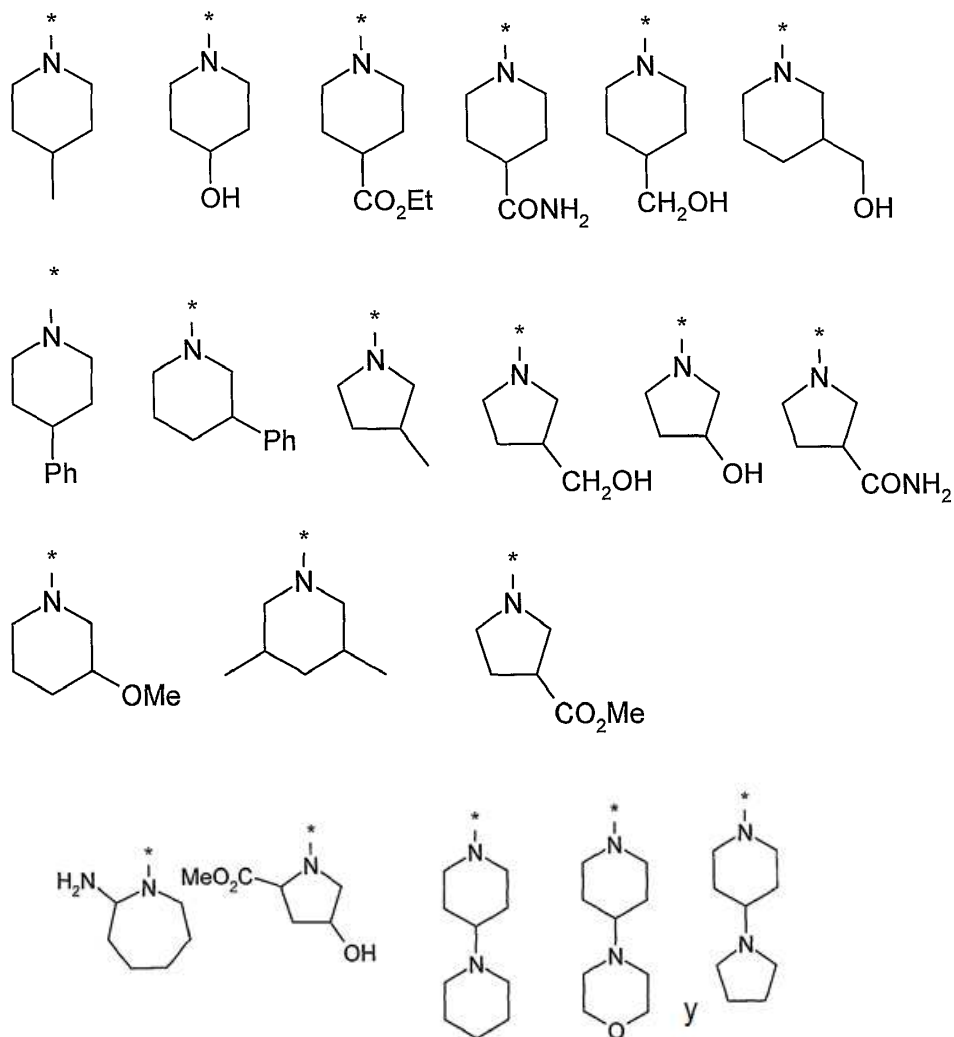
X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

10 R^7 es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de NH_2 , fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo; y

R^2 es un grupo seleccionado de





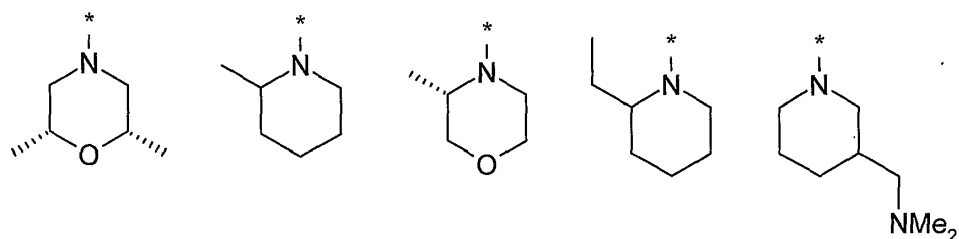
- 5 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

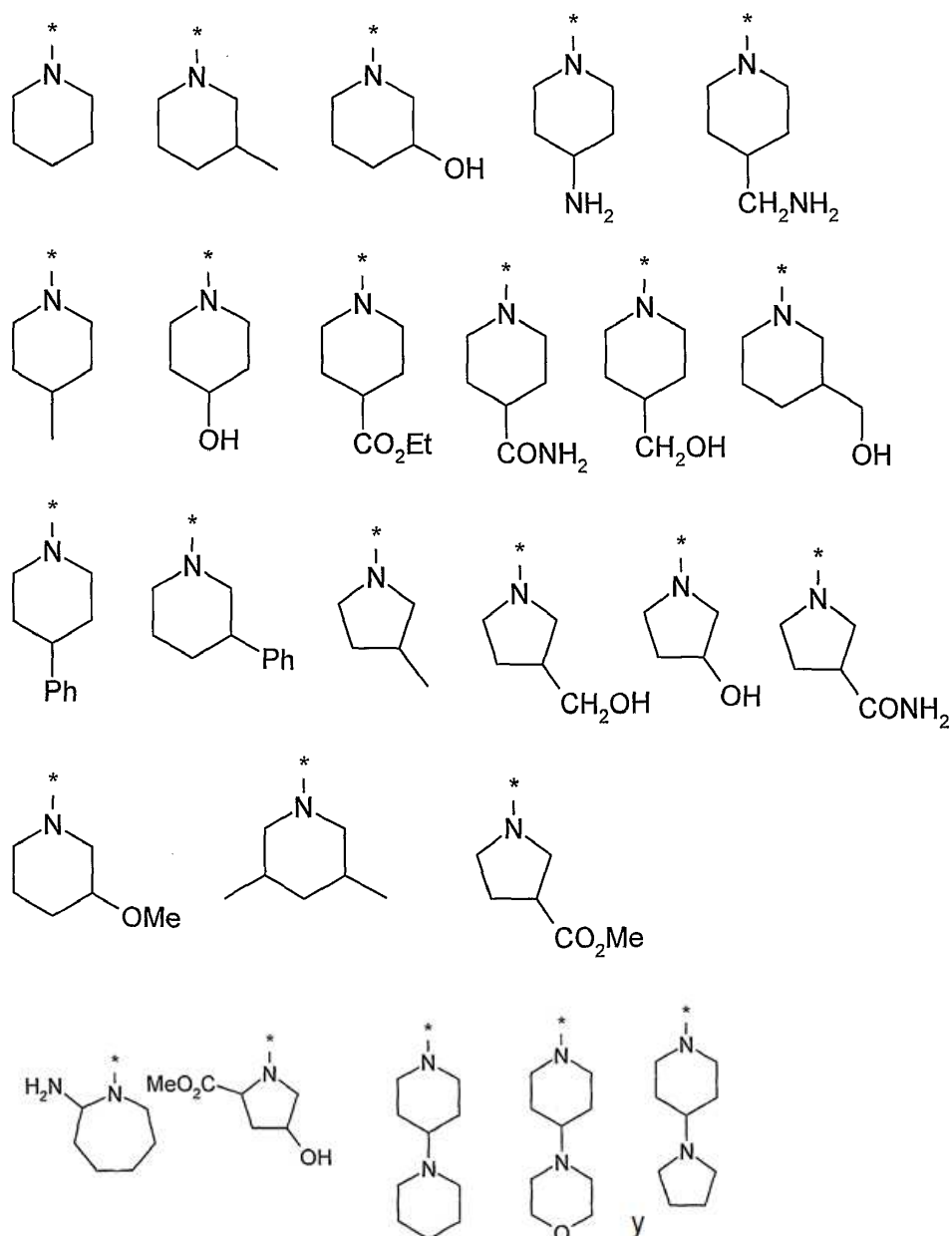
X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

- 10 R^7 es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de -NH₂, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CH₂F₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo; y

R^2 es un grupo seleccionado de





5

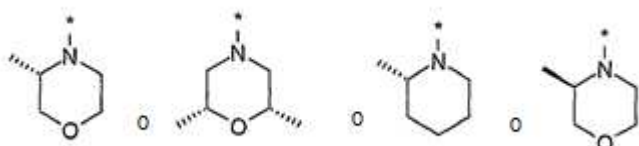
En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

10 R^7 es a 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo o un grupo 3-hidroximetilfenilo; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo



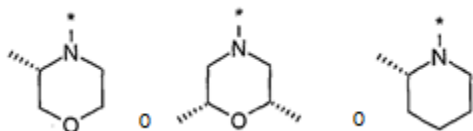
En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I) o (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

- 5 R^7 es a 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo o un grupo 3-hidroximetilfenilo; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo



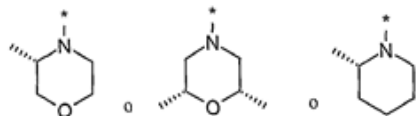
- 10 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

R^7 es a 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo o un grupo 3-hidroximetilfenilo; y

- 15 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo

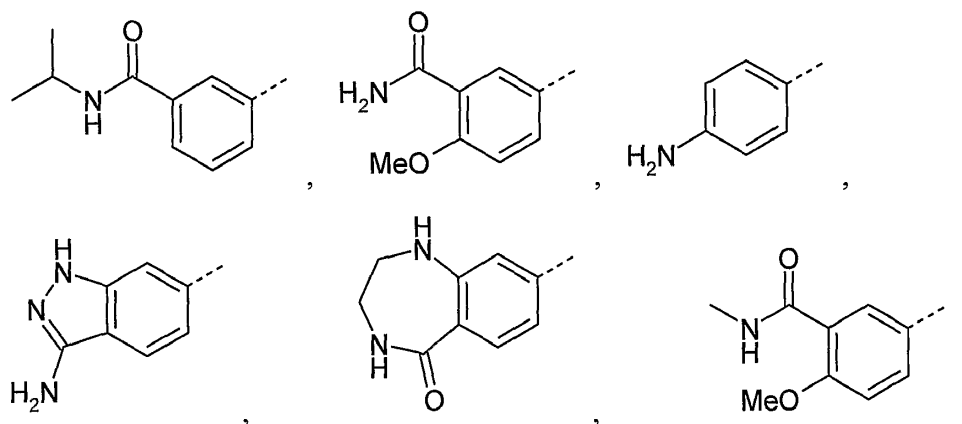


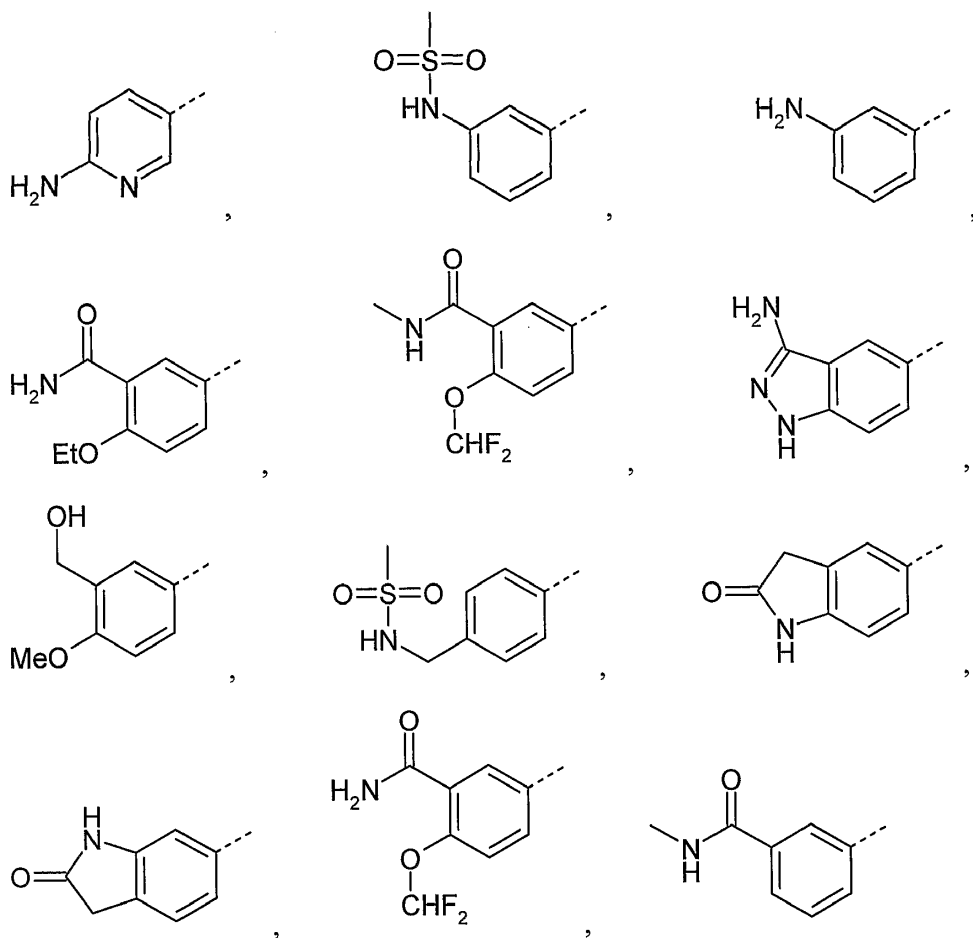
En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

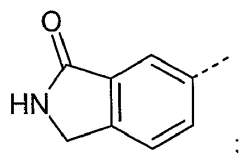
- 20 X^8 es N;

R^7 es a



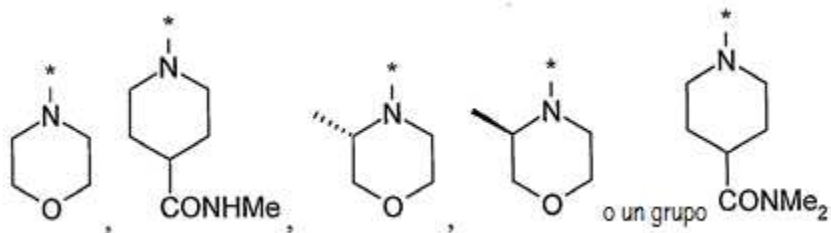


5 o
grupo



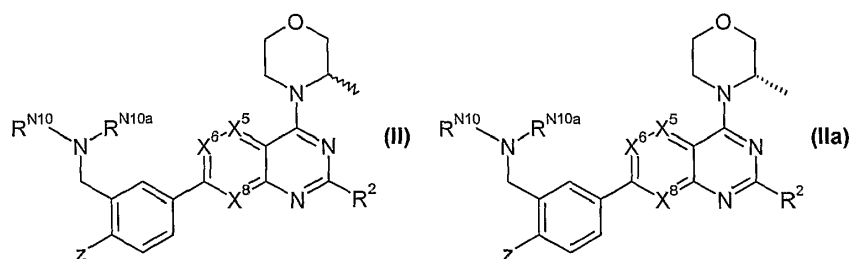
y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un



10

En una realización de la invención, se provee un subconjunto de compuestos de) fórmula (II) o (IIa), y sales farmacépticamente aceptables del mismo,



en donde:

solamente uno de X⁵, X⁶ y X⁸ es N, y los otros son CH;

Z es H, F o OR^{O3};

- 5 R^{N10} se selecciona de hidrógeno, C(O)R^{C2}, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido donde R^{C2} se seleccionan de H, un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido, un grupo C₅₋₂₀ heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido o NR^{N11}R^{N12}, donde R^{N11} y R^{N12} se seleccionan independientemente de H, un grupo C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₅₋₂₀ heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo C₅₋₂₀ arilo
10 opcionalmente sustituido o R^{N11} y R^{N12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

R^{N10a} se selecciona de hidrógeno o un grupo C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido; o

R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

- 15 R^{O3} es un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; y

R² se selecciona de NR^{N5}R^{N6}, un grupo C₅₋₂₀ heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo C₅₋₂₀ arilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II) o (IIa), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 20 solamente uno de X⁵, X⁶ y X⁸ es N, y los otros son CH;

Z es H, F o OR^{O3}

- R^{N10} es R^{N10} se selecciona de hidrógeno, C(O)R^{C2}, un grupo C₅₋₆ heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C₆ arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido donde R^{C2} se seleccionan de CH₃ o CH₂OH donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, C₁₋₇alquiloxi, C₁₋₇alquilamino y di-C₁₋₇alquilamino;
25

R^{N10a} se selecciona de hidrógeno o un grupo C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, C₁₋₇alquiloxi, C₁₋₇alquilamino y di-C₁₋₇alquilamino; o

- R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, C₁₋₇alquiloxi, C₁₋₇alquilamino y di-C₁₋₇alquilamino;
30

R^{O3} es un grupo C₁₋₃ alquilo no sustituido; y

R² se selecciona de NR^{N5}R^{N6}, un grupo C₅₋₆ heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo C₆ arilo opcionalmente sustituido.

- 35 En otra realización, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II) o (IIa), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X⁵, X⁶ y X⁸ es N, y los otros son CH;

Z es H, F o OR^{O3}

- R^{N10} se selecciona de hidrógeno, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OMe, -CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, -CH₂ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, -CH₂imidazol;
40

R^{N10a} es hidrógeno; o

R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

- 5 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos de anillo que puede estar opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y C_{1-7} alquilo saturado y C_{1-7} alcoxi saturado (en donde los grupos alquilo y alcoxi saturados puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, amino y C_{5-6} arilo).

- 10 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II) o (IIa), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

Z es H, F o OR^{O3}

- 15 R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

- 20 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

- 25 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos, en donde N-sustituyentes opcionales en los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluyen grupos C_{1-7} alquilo o ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo C_{1-7} alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ y $-C(=O)OC(CH_3)_3$, y C-sustituyentes opcionales para los grupos imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo incluyen fenilo, éster, amida y C_{1-4} alquilo, preferiblemente metilo, aminometilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

- 30 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II) o (IIa), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

Z es H, F o OR^{O3}

- 35 R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

- 40 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

- 45 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y C_{1-7} alquilo saturado y C_{1-7} alcoxi saturado (en donde los grupos alquilo y alcoxi saturados puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, amino y C_{5-6} arilo).

En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II) o (IIa), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X⁵ y X⁶ son cada uno CH;

X⁸ es N;

Z es H, F o OR^{O3}

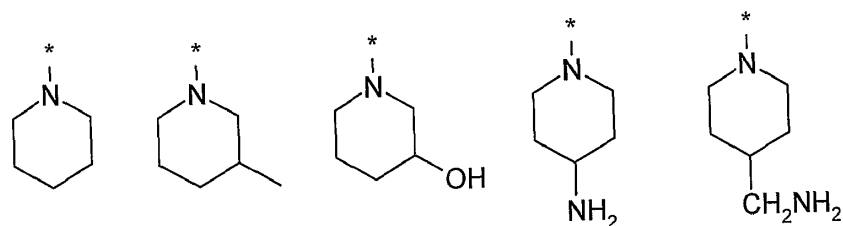
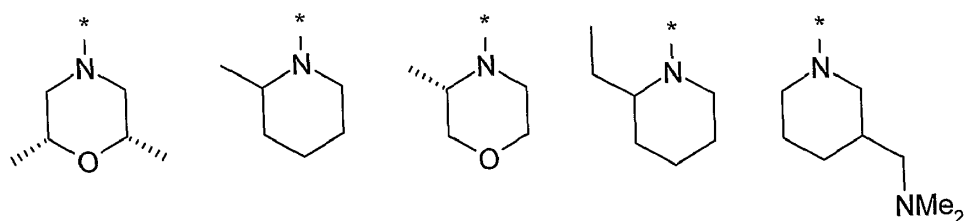
- 5 R^{N10} es a R^{N10a} se selecciona de hidrógeno, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OMe, -CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, cicloproilo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, -CH₂ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, -CH₂imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

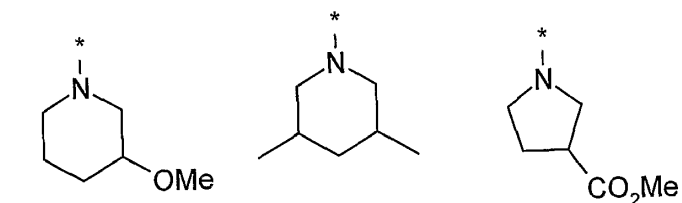
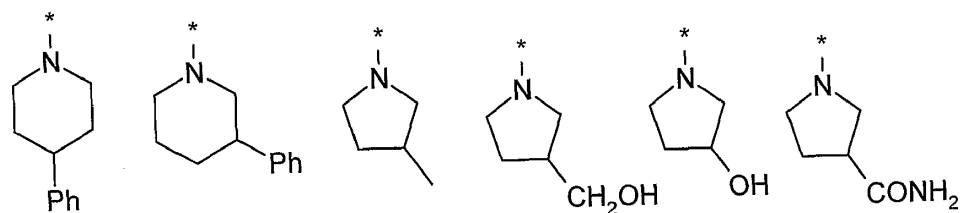
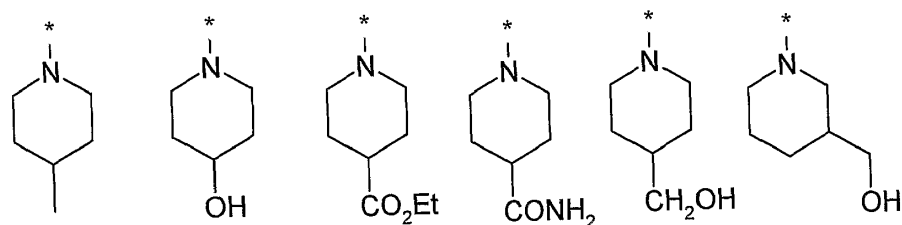
- 10 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C₁₋₇alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

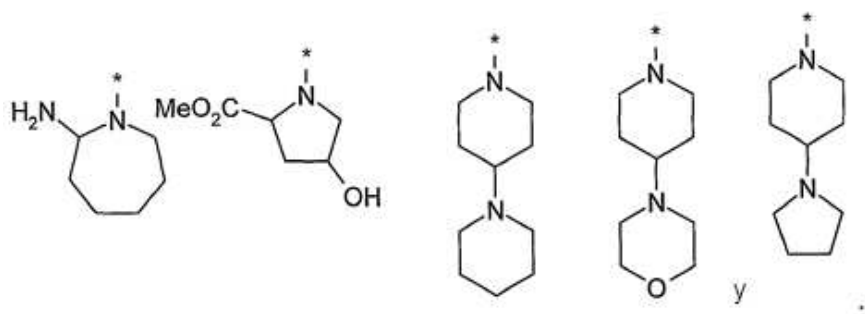
R² es un grupo seleccionado de



15



5



En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II) o (IIa), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

5 X^8 es N;

Z es H, F o OR^{O3}

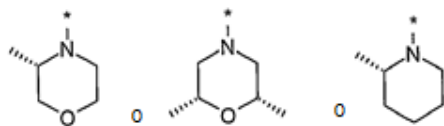
R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

10 R^{N10a} es hidrógeno; o

R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_1 -7alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

15 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo



En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II) o (IIa), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

20 X^8 es N;

Z es H, F o OR^{O3}

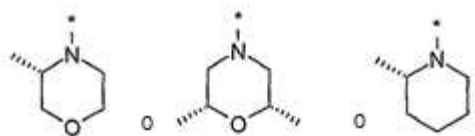
R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

25 R^{N10a} es hidrógeno; o

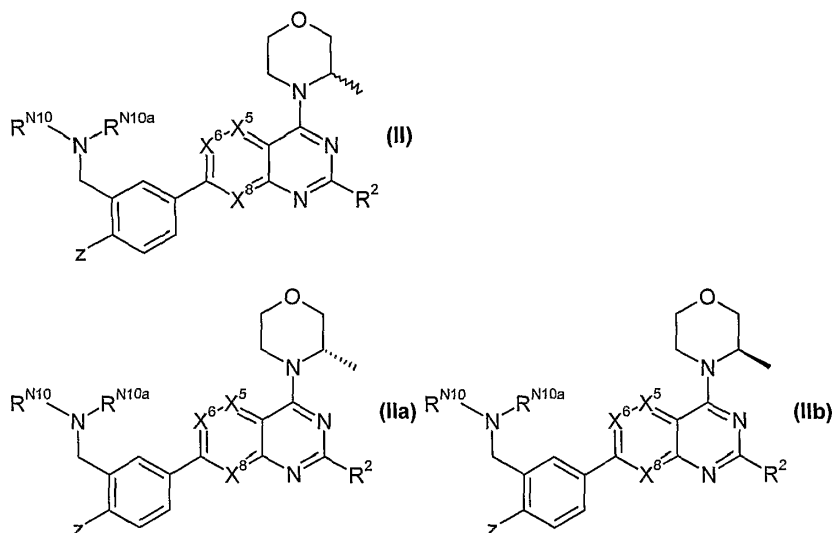
R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_1 -7alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

30 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo



En una realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



en donde:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

Z es H, F o OR^{O3} ;

R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $C(O)R^{C2}$, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido donde R^{C2} se seleccionan de H, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido o $NR^{N11}R^{N12}$, donde R^{N11} y R^{N12} se seleccionan independientemente de H, un grupo C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido o R^{N11} y R^{N12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos en el anillo;

R^{N10a} se selecciona de hidrógeno o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido; o R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo;

R^{O3} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo C_{5-20} heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

Z es H, F o OR^{O3}

R^{N10} es R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $C(O)R^{C2}$, un grupo C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo C_6 arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido donde R^{C2} se seleccionan de CH_3 o CH_2OH donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alquilamino y di- C_{1-7} alquilamino;

R^{N10a} se selecciona de hidrógeno o un grupo C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alquilamino y di- C_{1-7} alquilamino; o

R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 y 8 átomos de anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alquilamino y di- C_{1-7} alquilamino;

R^{O3} es un grupo C_{1-3} alquilo no sustituido; y

- 5 R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo C_6 arilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

- 10 Z es H, F o OR^{O3}

R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

- 15 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo;

R^{O3} es un grupo metilo; y

- 20 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos de anillo que puede estar opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y C_{1-7} alquilo saturado y C_{1-7} alcoxi saturado (en donde los grupos alquilo y alcoxi saturados puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, amino y C_{5-6} arilo).

- 25 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

solamente uno de X^5 , X^6 y X^8 es N, y los otros son CH;

Z es H, F o OR^{O3}

- 30 R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo;

- 35 R^{O3} es un grupo metilo; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos, en donde N-sustituyentes opcionales en los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluyen grupos C_{1-7} alquilo o ésteres, en particular, ésteres que portan un grupo C_{1-7} alquilo como un sustituyente éster, por ejemplo $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ y $-C(=O)OC(CH_3)_3$, y C-sustituyentes opcionales para los grupos imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo incluyen fenilo, éster, amida y C_{1-4} alquilo, preferiblemente metilo, aminometilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

- 45 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

Z es H, F o ORO^3

R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

- 5 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

- 10 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y C_{1-7} alquilo saturado y C_{1-7} alcoxi saturado (en donde los grupos alquilo y alcoxi saturados puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, amino y C_{5-6} arilo).

- 15 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

Z es H, F o OR^{O3}

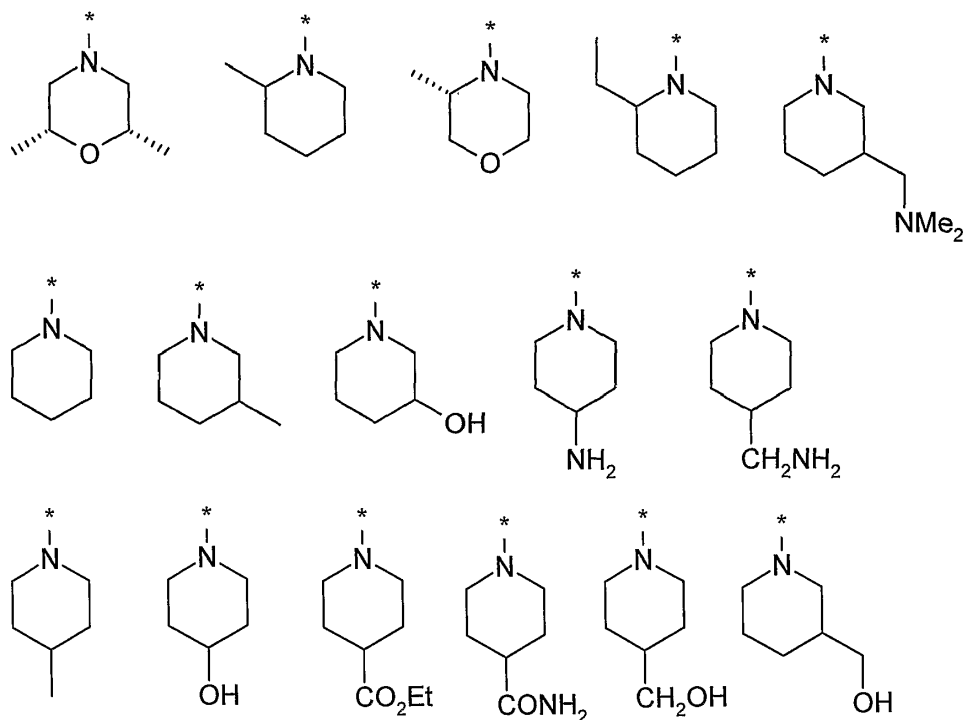
- 20 R^{N10} es a R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

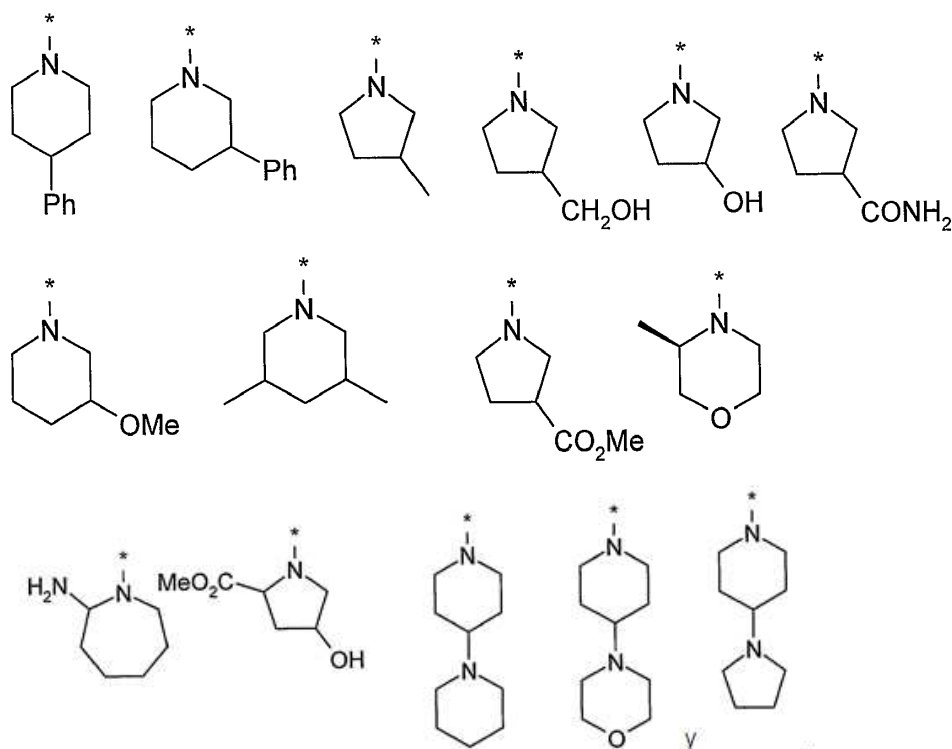
- 25 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquiloxi;

E^{O3} es un grupo metilo; y

R^2 es un grupo seleccionado de



30



5 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

Z es H, F o OR^{O3}

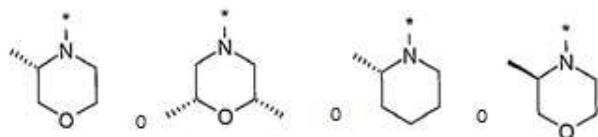
10 R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, cicloproilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

15 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_{1-7} alquilo, o;

R^{O3} es un grupo metilo; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo



20 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

Z es H, F o OR^{O3}

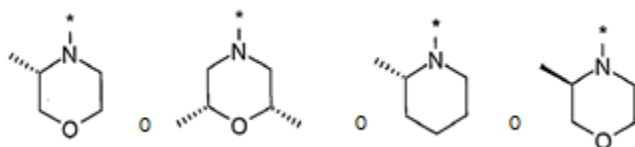
R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

- 5 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_1 -alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo



- 10 En una realización adicional, se provee un subconjunto de compuestos de fórmula (II), (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^5 y X^6 son cada uno CH;

X^8 es N;

- 15 Z es H, F o OR^{O3}

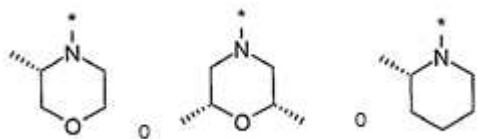
R^{N10} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cicloproilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-CH_2$ ciclopropilo, metilciclohexilo, cianociclohexilo, pirazolilo, hidroxipirrolidinilo, $-CH_2$ imidazol;

R^{N10a} es hidrógeno; o

- 20 R^{N10} y R^{N10a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 5 o 6 átomos en el anillo, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, C_1 -alquiloxi;

R^{O3} es un grupo metilo; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$ donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo



- 25 En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto, o una sal farmacéutica del mismo, seleccionado de cualquiera de los Ejemplos.

- En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto, o una sal farmacéutica del mismo, seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1bu, 1ce, 12b, 18de, 18dg, 18j, 1ar, 19e, 19h, 19i, 19l, 19m, 19n, 19o, 18n, 18o, 18z, 18aa, 18ag, 18ai, 18al, 1v, 18az, 1ah, 7e, 7i, 7j, 5d, 5f, 4v, 4ab, 4aj, 5t, 5u, 5w, 5x, 5y, 5z, 3f, 3g, 18bp, 18bs, 18bv, 18by, 18cb, 18cv, 1aw, 3u, 1bf, 18ct, 19q, 19s, 19u, 19v, 19w, 1au, 5r, 4t, 18dj, 1cl, 2d, 2e, 1cs, 2h, 2j, 1cw, 1bo, 1bp, 1j, 1bx, 1by, 1cf, 1ci, 1cj, 4an, 4ap, 4av, 12d, 18dh, 18di, 6a, 1n, 1p, 1q, 18e, 18h, 19b, 19c, 19f, 19k, 18p, 1bd, 18w, 18ab, 18af, 18aj, 18aq, 18as, 18av, 18ay, 18bb, 18bc, 18bf, 18bl, 1ab, 4p, 9a, 1av, 3a, 5b, 5c, 5e, 5g, 4aa, 4ad, 4ah, 5v, 3e, 18bq, 18bt, 18bz, 18ca, 18cd, 18cg, 18ci, 18bx, 5n, 1am, 1ao, 18cn, 18cx, 1bk, 13b, 4g, 5s, 4q, 18dd, 1cp, 1cq, 2f, 2g, 13g, 1cv, 1ct, 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw,

18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 31, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cr, 1cw, 1cy, 1dv, 15c, 1cl, 1cm, 1cn, 1cq, 1av, 1cx, 1di, 1dj, 1eb, 1cj, 1ck, 1ct, 1eu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn y 18do.

- 5 En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto, o una sal farmacéutica del mismo, seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1bo, 1bp, 1j, 1bx, 1by, 1cf, 1ci, 1cj, 4an, 4ap, 4av, 12d, 18dh, 18di, 6a, 1n, 1p, 1q, 18e, 18h, 19b, 19c, 19f, 19k, 18p, 1bd, 18w, 18ab, 18af, 18aj, 18aq, 18as, 18av, 18ay, 18bb, 18bc, 18bf, 18bl, 1ab, 4p, 9a, 1av, 3a, 5b, 5c, 5e, 5g, 4aa, 4ad, 4ah, 5v, 3e, 18bq, 18bt, 18bz, 18ca, 18cd, 18cg, 18ci, 18bx, 5n, 1am, 1ao, 18cn, 18cx, 1bk, 13b, 4g, 5s, 4q, 18dd, 1cp, 1cq, 2f, 2g, 13g, 1cv, 1ct, 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 10 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 11, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 41, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 15 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 31, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cl, 1cm, 1cn, 1cq, 1cv, 1cx, 1di, 1dj, 1eb, 1cj, 1ck, 1ct, 1cu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ee, 18dm, 18dn y 18do.

- En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto, o una sal farmacéutica del mismo, seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 11, 4al, 4am, 20 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 41, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 25 19p, 31, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cj, 1ck, 1ct, 1cu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn y 18do.

En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto, o una sal farmacéutica del mismo, seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1a, 1u, 1al, 1ap, 1at, 1az, 1co, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dp, 1dq, 1dr, 1ds, 1dt, 1du, 1dy, 1ec, 1ee, 12d, 14b, 18dn y 18do.

- 30 Incluye otras formas

Incluidos en lo anterior son las formas iónicas, salinas, solvatadas y protegidas bien conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO-), una sal o solvato del mismo, así como formas protegidas convencionales. De manera similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N⁺HR¹R²), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal hidrocloreto, 35 así como formas protegidas convencionales de un grupo amino. De forma similar, una referencia a un grupo hidroxilo incluye también la forma aniónica (-O-), una sal o solvato del mismo, así como formas protegidas convencionales de un grupo hidroxilo.

Isómeros, sales, solvatos, formas protegidas y profármacos

- 40 Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitarse a, formas cis- y trans; Formas E y Z; Formas c, t y r; formas endo- y exo-; formas R, S y meso; formas D y L; formas d- y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti-; formas sinclinales y anticlinales; formas α- y β; formas axiales y ecuatoriales; formas de barco, silla, torsión, sobre y media silla; y combinaciones de los mismos, denominados en lo sucesivo colectivamente "isómeros" (o "formas isoméricas").

- 45 Si el compuesto está en forma cristalina, puede existir en una serie de formas polimórficas diferentes. Por ejemplo, para el Ejemplo 1a se aisló como Forma A: 2-Theta° 6, 9 (46%), 8,53 (100%), 10,1 (21%), 10,86 (24%), 11,65 (11%), 13,31 (14%), 13,75 (7%), 14,37 (54%), 15,21 (5%), 16,19 (13%), 16,81 (39%), 17,19 (40%), 17,97 (21%), 18,41 (65%), 18,78 (80%), 20,66 (8%), 21,07 (89%), 22,05 (19%), 22,36 (42%), 24 (7%), 24,36 (33%), 25,25 (31%), 25,54 (16%), 26,92 (18%), 27,26 (8%), 28,03 (8%), 28,39 (21%), 29 (8%), 29,91 (13%), 30,62 (23%), 31,48 (9%), 32,72 (5%), 33,27 50 (11%), 34,88 (4%), 35,48 (5%), 36,16 (4%), 36,88 (4%), 37,37 (4%), 37,91 (6%), 38,65 (4%) y 39,83 (4%). Una forma menos estable, la Forma B, también ha sido aislada de agua/THF: 2-Theta° 3,67 (7%), 7,28 (7%), 8,52 (7%), 9,22 (30%), 11,42 (78%), 12,69 (24%), 13 (15%), 13,41 (44%), 13,6 (26%), 14,51 (19%), 15,56 (13%), 16,25 (9%), 17,11 (13%), 17,55 (18%), 18,24 (64%), 18,59 (56%), 19,51 (33%), 19,85 (26%), 20,32 (13%), 21,49 (17%), 21,79 (13%), 22,23 (18%), 22,84 (26%), 23,72 (23%), 25,46 (74%), 26,1 (100%), 26,72 (43%), 27,94 (16%), 28,35 (8%), 34,74 55 (10%), 35,34 (6%), 36,72 (9%) y 38,55 (4%).

Obsérvese que, a excepción de lo que se discute a continuación para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término "isómeros", tal como se usan aquí, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos y no simplemente por la posición de átomos en el espacio). Por

- ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De manera similar, una referencia a orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir bien formas estructuralmente isoméricas que caen dentro de esa clase (por ejemplo, C_{1-7} alquilo incluye n-propilo e isopropilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y tert-butilo, metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).
- La exclusión anterior no se refiere a las formas tautoméricas, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautómeros: ceto/enol, imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, N-nitroso/hidroxazo, y nitro/aci-nitro.
- Obsérvese que específicamente incluidos en el término "isómero" están compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D), y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.
- A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isómeras, incluyendo (total o parcialmente) racémicas y otras mezclas de las mismas. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isómeras son bien conocidos en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos aquí descritos, o métodos conocidos, de una manera conocida.
- A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, salinas, solvatadas y protegidas de las mismas, por ejemplo, como se discute a continuación, así como sus diferentes formas polimórficas.
- Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en la ref. 25.
- Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de tierras alcalinas tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de amonio (es decir, NH_4^+) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.
- Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fósforo. Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, palmítico, láctico, málico, pamoico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, aspártico, benzoico, cinámico, pirúvico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, valérico y glucónico. Ejemplos de aniones poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.
- Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto activo. El término "solvato" se usa aquí en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal de compuesto activo) y solvente. Si el solvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente hidrato, por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, etc.
- Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma químicamente protegida. El término "forma químicamente protegida", tal como se utiliza aquí, pertenece a un compuesto en donde uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas indeseables, es decir, están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como un enmascarado o grupo de enmascaramiento o un grupo bloqueado o bloqueante). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; El grupo protector puede ser eliminado, usualmente en una etapa subsiguiente, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, ref. 26.
- Por ejemplo, un grupo hidroxilo se puede proteger como un éter ($-\text{OR}$) o un éster ($-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo) o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsililo o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OAc}$).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal o cetal, respectivamente, en el que grupo carbonilo ($>C=O$) se convierte en un diéter ($>C(OR)_2$), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis utilizando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede estar protegido, por ejemplo, como una amida o un uretano, por ejemplo, como: una metil amida ($-NHCO-CH_3$); una benciloxiamida ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, $-NH-Cbz$); como una *t*-butoxi-amida ($-NHCO-OC(CH_3)_3$, $-NH-Boc$); una 2-bifenil-2-propoxi-amida ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, $-NH-Bpoc$) como una 9-fluorenilmetoxiamida ($-NH-Fmoc$), como una 6-nitroveratriloamida ($-NH-Nvoc$), como una 2-trimetilsililetiloxiamida ($-NH-Teoc$), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida ($-NH-Troc$), como una aliloxiamida ($-NH-Alloc$), como un 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida ($-NH-Psec$); o, en casos adecuados, como un N-óxido ($>NO\bullet$).

Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede ser protegido como un éster por ejemplo, como: un C_{1-7} alquil éster (por ejemplo un metil éster; un *t*-butil éster); un C_{1-7} haloalquil éster (por ejemplo a C_{1-7} trihaloalquil éster); a tri C_{1-7} alquilsilil- C_{1-7} alquil éster; o un C_{5-20} aril- C_{1-7} alquil éster (por ejemplo un bencil éster; un nitrobenzil éster); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede ser protegido como un tioéter ($-SR$), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter ($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$).

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en forma de un profármaco. El término profármaco, tal como se utiliza aquí, pertenece a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Típicamente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar una manipulación ventajosa, administración o propiedades metabólicas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster lábil metabólicamente fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualesquier otros grupos reactivos presente en el compuesto original, seguido de desprotección si es necesario. Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos en los que R es C_{1-20} alquilo (por ejemplo, $-Me$, $-Et$); C_{1-7} aminoalquilo (por ejemplo, aminoetilo, 2-(*N,N*-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino) etilo); y aciloxi- C_{1-7} alquilo (por ejemplo aciloximetilo; aciloxietilo; por ejemplo pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metilo)etilo-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranoiloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiranoiloxi)carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranoil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranoil)carboniloxietilo).

Formas de profármaco adecuadas adicionales incluyen sales de fosfonato y glicolato. En particular, los grupos hidroxilo ($-OH$) pueden transformarse en profármacos de fosfonato mediante reacción con clorodibencilfosfito, seguido de hidrogenación, para formar un grupo fosfonato $-O-P(=O)(OH)_2$. Tal grupo puede ser eliminado por enzimas fosfatasas durante el metabolismo para producir el fármaco activo con el grupo hidroxilo.

También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de una reacción química adicional, produce el compuesto activo. Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

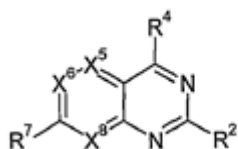
Acrónimos

Por conveniencia, se representan muchas fracciones químicas usando abreviaturas bien conocidas, incluyendo pero sin limitarse a, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo (nPr), isopropilo (iPr), *n*-butilo (nBu) *Tert*-butilo (tBu), *n*-hexilo ($nHex$), ciclohexilo ($cHex$), fenilo (Ph), bifenilo ($biPh$), bencilo (Bn), naftilo (naf), metoxi (MeO), etoxi (EtO) (Bz) y acetilo (Ac).

Por conveniencia, se representan muchos compuestos químicos usando abreviaturas bien conocidas, incluyendo pero sin limitarse a, metanol ($MeOH$), etanol ($EtOH$), isopropanol ($i-PrOH$), metiletilcetona (MEK), éter o dietiléter Et_2O , ácido acético ($AcOH$), diclorometano (cloruro de metileno, DCM), ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) y dimetilsulfóxido ($DMSO$).

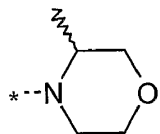
Síntesis General

Los Compuestos de fórmula I pueden ser representados por la Fórmula 1:

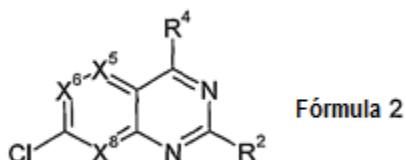


Fórmula 1

en donde R^4 representa

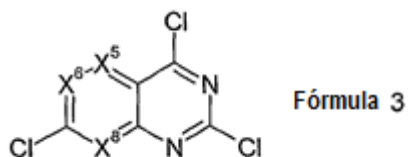


Los compuestos de Fórmula 1 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 2:

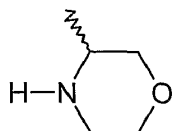


- 5 Cuando R^7 es $NR^{N1}R^{N2}$, esto es por reacción con R^7H . Cuando R^7 es una amida, urea o grupo sulfonamida, esto es por reacción con amoníaco seguido por reacción de la amida primaria resultante con el cloruro de ácido apropiado, isocianato o cloruro de sulfonilo. Cuando R^7 es OR^{O1} o SR^{S1} , esto es por reacción con carbonato de potasio en el alcohol o disolvente de tiol apropiado. Cuando R^7 es un grupo C_{3-20} heterociclilo o un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, esto es por reacción con $R^7B(OAlk)_2$, donde cada Alk es independientemente C_{1-7} alquilo o junto con el oxígeno al que están unidos forma un grupo C_{5-7} heterociclilo.
- 10

Los compuestos de Fórmula 2 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 3:

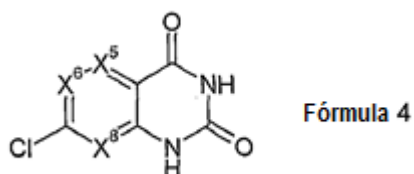


por reacción con HR^4 (por ejemplo



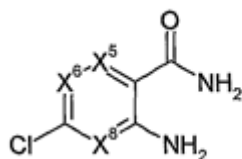
- 15) seguido por reacción con HR^2 .

Los compuestos de Fórmula 3 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 4:



por tratamiento con $POCl_3$ y N,N-diisopropilamina, por ejemplo.

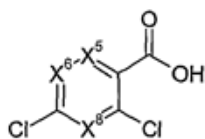
Los compuestos de Fórmula 4 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 5:



Fórmula 5

por tratamiento con cloruro de oxalilo, por ejemplo.

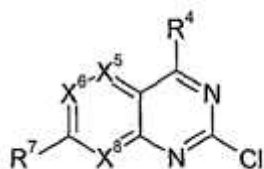
Los Compuestos de Fórmula 5 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 6, por ejemplo por reacción con amoníaco líquido seguido por reacción con cloruro de tionilo y gas amoníaco:



Fórmula 6

5

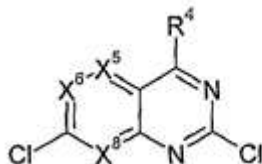
Alternativamente compuestos de Fórmula 1 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 7:



Fórmula 7

por reacción con HR^2 .

Los compuestos de Fórmula 7 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 8:



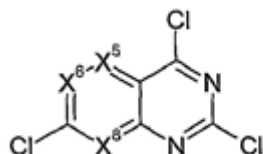
Fórmula 8

10

Cuando R^7 es $NR^{N1}R^{N2}$, esto es por reacción con R^7H . Cuando R^7 es una amida, urea o grupo sulfonamida, esto es por reacción con amoníaco seguido por reacción de la amida primaria resultante con el cloruro de ácido apropiado, isocianato o cloruro de sulfonilo. Cuando R^7 es OR^{O1} o SR^{S1} , esto es por reacción con carbonato de potasio en el alcohol o disolvente de tiol apropiado. Cuando R^7 es un grupo C_{3-20} heterociclilo o un grupo C_{5-20} arilo opcionalmente sustituido, esto es por reacción con $R^7B(OAlk)_2$, donde cada Alk es independientemente C_{1-7} alquilo o junto con el oxígeno al que están unidos forma un grupo C_{5-7} heterociclilo.

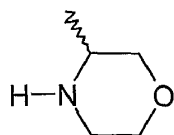
15

Compuestos de Fórmula 8 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 3:



Fórmula 3

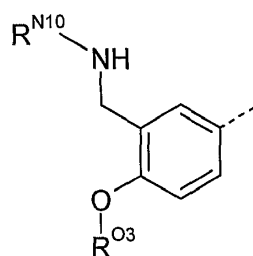
por reacción con HR^4 (por ejemplo



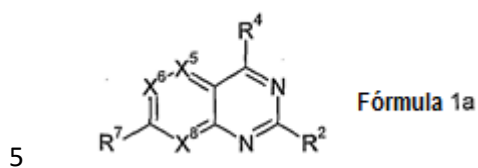
20

).

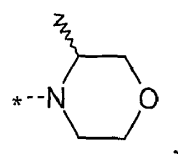
Cuando R^7 es



El Compuesto de Fórmula 1 se puede preparar por reacción con un compuesto de fórmula 1a:

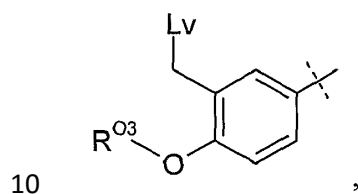


en donde R^4 representa



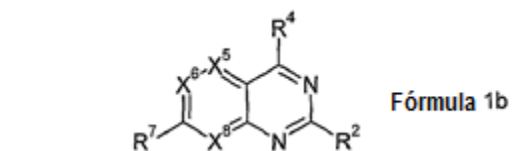
Y

R^7 es

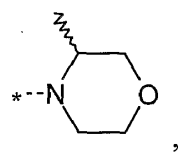


en donde Lv es un grupo saliente, tal como un halógeno, por ejemplo cloro, o un grupo OSO_2 , donde R es alquilo o arilo, tal como metilo, por reacción con $R^{N10}NH_2$.

Los Compuestos de Fórmula 1a se pueden sintetizar por reacción de un compuesto de fórmula 1b

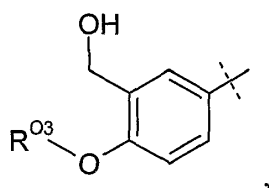


en donde R^4 representa



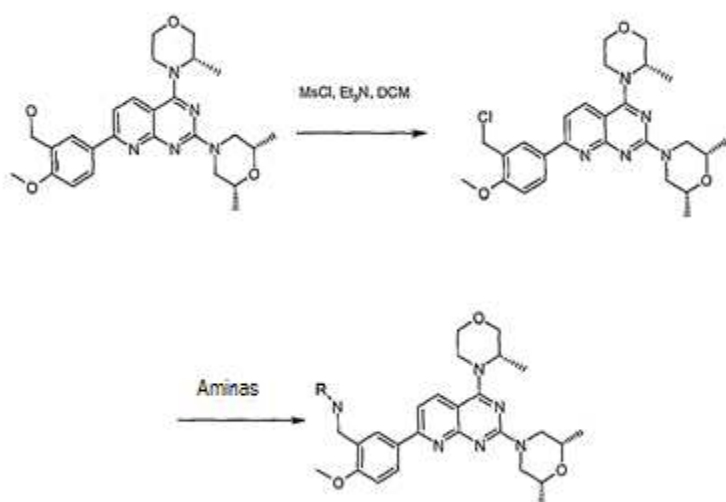
y

R^7 es



con un alquilo o cloruro de aril sulfonilo en la presencia de una base.

Por ejemplo:



- 5 Los Compuestos de Fórmula 1b se pueden preparar por reacción con $R^7B(OAlk)_2$, donde cada Alk es independientemente C_{1-7} alquilo o junto con el oxígeno al que están unidos forma un grupo C_{5-7} heterociclilo.

Uso

La presente invención proporciona compuestos activos, específicamente, activos en la inhibición de la actividad de mTOR.

- 10 El término "activo" tal como se usa aquí, se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la actividad de mTOR, y específicamente incluye ambos compuestos con actividad intrínseca (fármacos) así como profármacos de tales compuestos, profármacos que pueden presentar por sí mismos poca o ninguna actividad intrínseca.

Un ensayo que puede usarse convenientemente para evaluar la inhibición de mTOR ofrecida por un compuesto particular se describe en los ejemplos siguientes.

- 15 La presente invención proporciona además un método para inhibir la actividad de mTOR en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto activo, preferiblemente en forma de una composición farmacéuticamente aceptable. Tal método se puede practicar in vitro o in vivo.

- 20 Por ejemplo, una muestra de células puede crecer in vitro y un compuesto activo se pone en contacto con dichas células, y se observa el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplos de "efecto", se puede determinar la inhibición del crecimiento celular en un cierto tiempo o la acumulación de células en la fase G1 del ciclo celular durante un cierto tiempo. Cuando se descubre que el compuesto activo ejerce una influencia sobre las células, éste puede usarse como un marcador pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en métodos de tratamiento de un paciente que lleva células del mismo tipo celular.

- 25 El término "tratamiento", tal como se utiliza aquí en el contexto del tratamiento de una condición, se refiere generalmente al tratamiento ya la terapia, ya sea de un humano o de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en los que se consigue algún efecto terapéutico deseado. La inhibición del progreso de la condición incluye una reducción en la tasa de progreso, un alto en la tasa de progreso, mejoría de la condición y curación de la condición. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis).

- 30 El término "adjunto" tal como se utiliza aquí se refiere al uso de compuestos activos en conjunción con medios terapéuticos conocidos. Tales medios incluyen regímenes citotóxicos de fármacos y/o radiación ionizante como se usan en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Ejemplos de agentes anticancerosos auxiliares que podrían

combinarse con compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: agentes alquilantes: mostazas de nitrógeno, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo; nitrosoureas: carmustina (BCNU) lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU), etilenimina/metilmelamina, trietilenmelamina (TEM), tiofosforamida de trietilen (tiotepa), hexametilmelamina (HMM, altretamina); Alquil sulfonatos; Busulfán; Triazinas, dacarbazina (DTIC); Antimetabolitos; Análogos de ácido fólico, metotrexato, trimetrexato, análogos de pirimidina, 5-fluorouracilo, fluorodesoxiuridina, gemcitabina, citosina arabinósido (AraC, citarabina), 5-azacitidina, 2,2'-difluorodesoxicitidina: análogos de purina; 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, 2'-desoxicoprimicina (pentostatina, eritrohidroxinoniladenina (EHNA), fosfato de fludarabina, 2-Clordeoxiadenosina (cladribina, 2-CdA); inhibidores de la topoisomerasa, camptotecina, topotecán, irinotecán, rubitecan; Productos naturales; agentes antimitóticos, paclitaxel, alcaloides vinca, vinblastina (VLB), vincristina, vinorelbina, Taxotere™ (docetaxel), estramustina, fosfato de estramustina, epipodofilotoxinas, etopósido, tenipósido; antibióticos, actinomomicina D, daunomicina (rubidomicina), doxorubicina (adriamicina), mitoxantrona, idarubicina, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina C, dactinomicina; Enzimas, L-asparaginasa, ARNasa A; Modificadores de la respuesta biológica, interferón-alfa, IL-2, G-CSF, GM-CSF; Agentes de la diferenciación: Radiosensibilizadores; metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, RSU 1069, E09, RB 6145, SR4233, nicotinamida, 5-bromodeociuridina, 5-yododesoxiuridina, bromodeoxicidina: complejos de coordinación del platino; cisplatino, carboplatino; Antracenodiona; Mitoxantrona, Urea sustituida AQ4N, hidroxurea; Derivados de metilhidrazina, N-metilhidrazina (MIH), procarbazona; Supresor adrenocortical, mitotano (o.p'-DDD), aminoglutetimida; Citocinas; Interferón (α , β , γ), interleucina; Hormonas y antagonistas; Adrenocorticosteroides/antagonistas, prednisona y equivalentes, dexametasona, aminoglutetimida; Progestinas, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol; Estrógenos, dietilestilbestrol, etinilestradiol/equivalentes; Antiestrógeno, tamoxifeno; Andrógenos, propionato de testosterona, fluoximesterona/equivalentes; Antiandrógenos, flutamida, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, leuprolida; Antiandrógenos no esteroides, flutamida; Inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGF; Inhibidores del proteasoma.

Los compuestos activos también pueden usarse como aditivos de cultivo celular para inhibir mTOR, por ejemplo, con el fin de sensibilizar células a agentes quimioterapéuticos conocidos o tratamientos de radiación ionizante in vitro.

Los compuestos activos también pueden usarse como parte de un ensayo in vitro, por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un huésped candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Cáncer

La presente invención proporciona compuestos activos que son agentes anticancerígenos o adyuvantes para tratar el cáncer. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una condición cancerosa para cualquier tipo de célula particular, ya sea solo o en combinación.

Ejemplos de cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino, cáncer de colon, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma y leucemias.

Se puede tratar cualquier tipo de célula, incluyendo pero no limitado a, pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), mama (mamaria), ovario, próstata, hígado (hepático), riñón (renal), vejiga, cerebro y piel.

El tratamiento contra el cáncer definido aquí anteriormente puede aplicarse como terapia única o puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis platina, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas tipo 5 fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol e inhibidores de taxotere y poloquinasas); y los inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tipo etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrogénicos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrante, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa tal como finasterida;

(iii) agentes antiinvasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de quinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] 5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530); Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il] -2-metilpirimidin-4-

ilamino} tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825, J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa O anticuerpos contra la heparanasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin®], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpos del receptor del factor de crecimiento descritos por Stern et al., Critical Reviews in oncology/hematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); Tales inhibidores también incluyen inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) y 6-acrilamido-N-(3- Cloro-4-fluorofenil) -7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, receptor de IGF (factor de crecimiento similar a insulina) inhibidores de quijasa; Inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento endotelial anti-vascular bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina quinasa del receptor VEGF tales como 4-(4-bromo -2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina (ZD6474, Ejemplo 2 dentro del documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi) 6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi) quinazolina (AZD2171, Ejemplo 240 dentro del documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787, WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib, WO 01/60814), compuestos tales como los divulgados en las solicitudes de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función avb3 de la integrina y angiostatina)];

(vi) agentes dañinos vasculares tales como Combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a los onjetovos anteriormente mencionadas, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) enfoques de terapia génica, incluyendo por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como aberración de p53 o aberrante BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia de profármacos de enzima dirigida a genes) enfoques tales como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o enzima de nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como transfección con citoquinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques usando células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Administration

El Compuesto activo o composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémicamente/periféricamente o en el sitio de la acción deseada, incluyendo, pero sin limitarse a, oral (por ejemplo, por ingestión); tópica (incluyendo, por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal; parenteral, por ejemplo, por inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implante de un depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

El sujeto puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo un ratón), canino (por ejemplo, un perro), felino (Por ejemplo, un gato), un equino (por ejemplo, un caballo), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o un simio), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangutang, gibón).

Formulaciones

Aunque es posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) que comprende al menos un compuesto activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, agentes de relleno, reguladores, estabilizantes, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables, u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

5

Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos, excipientes, reguladores, adyuvantes, estabilizadores farmacéuticamente aceptables, u otros materiales, como se describe aquí.

10

El término "farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza aquí pertenece a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un criterio médico acertado, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de la formulación.

15

Pueden encontrarse vehículos, diluyentes, excipientes, etc., adecuados en textos farmacéuticos estándar. Véase, por ejemplo, refs. 27 a 29.

Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el compuesto activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego si es necesario moldeando el producto.

20

Las formulaciones pueden estar en forma de líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, jarabes, tabletas, pastillas, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, supositorios, pessarios, ungüentos, geles, pastas, cremas, aerosoles, nieblas, espumas, lociones, aceites, bolos, electuarios o aerosoles.

25

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, por ingestión) pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; O como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; como un bolo; como un electuario; o como una pasta.

30

Se puede preparar una tableta por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, acacia, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); agentes de relleno o diluyentes (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de hidrógeno cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílica); desintegrantes (por ejemplo glicolato de almidón de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes con actividad de superficie o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico). Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden estar recubiertas o ranuradas opcionalmente y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto activo en la misma usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Las tabletas pueden estar provistas opcionalmente de un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.

35

40

Las formulaciones adecuadas para administración tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual) se pueden formular como una pomada, crema, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Alternativamente, una formulación puede comprender un parche o un vendaje tal como un vendaje o yeso adhesivo impregnado con compuestos activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes.

45

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen comprimidos para deshacer en la boca que comprenden el compuesto activo en una base con sabor, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el compuesto activo en un vehículo líquido adecuado.

50

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen gotas para los ojos, donde el compuesto activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso para el compuesto activo.

55

Las formulaciones adecuadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir inhalación rápida a través del paso nasal

a partir de un contenedor del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido para administración como, por ejemplo, aspersión nasal, gotas nasales o por administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del compuesto activo.

- 5 Las formulaciones adecuadas para la administración por inhalación incluyen las presentadas como una pulverización de aerosol a partir de un envase presurizado, con el uso de un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotrifluoretano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

- 10 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica a través de la piel incluyen ungüentos, cremas y emulsiones. Cuando se formula en un ungüento, el compuesto activo se puede emplear opcionalmente con una base de ungüento parafínico o miscible con agua. Alternativamente, los compuestos activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, butano-1,3-Diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del compuesto activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 15 Cuando se formula como una emulsión tópica, la fase oleosa puede comprender opcionalmente solamente un emulsionante (también conocido como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. 20 En conjunto, los emulsionantes con o sin estabilizantes forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

- 25 Emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en el logro de las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que se pueden usar en formulaciones farmacéuticas en emulsión puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar la fuga desde los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

- 35 Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pessarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del compuesto activo, los vehículos que son conocidos en la técnica como apropiados.

- 40 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, incluyendo cutánea, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) incluyen soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas, libres de pirógenos, que pueden contener antioxidantes, reguladores, conservantes, estabilizadores, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes y liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a componentes sanguíneos o a uno o más órganos. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en tales formulaciones incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Solución de Ringer o Inyección de Ringer Lactato. Típicamente, la concentración del compuesto activo en la solución es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición de secado por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para Inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles. Las formulaciones pueden estar en forma de liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto activo a componentes sanguíneos o a uno o más órganos.

Dosificación

Se apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos activos, y las composiciones que comprenden los compuestos activos, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima implicará

generalmente el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios deletéreos de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, y la edad, sexo, peso, condición, salud general y antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración estarán en última instancia a discreción del médico, aunque generalmente la dosificación será conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios nocivos o deletéreos sustanciales.

La administración in vivo puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del curso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios más efectivos y la dosificación de administración son bien conocidos por los expertos en la técnica y variarán con la formulación utilizada para la terapia, el propósito de la terapia, la célula objetivo que se está tratando y el sujeto que se está tratando. Pueden realizarse administraciones individuales o múltiples con el nivel y el patrón de dosis seleccionados por el médico tratante.

En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el rango de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, profármaco, o similar, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto parental y por lo tanto el peso real que se va a utilizar se incrementa proporcionalmente.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo in vitro e in vivo para la evaluación de los efectos de los inhibidores de mTor en animales de laboratorio tal como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

En la anterior composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de fabricación de medicamento, las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritos aquí también se aplican.

Ejemplos

Métodos experimentales generales

La cromatografía de capa fina se llevó a cabo utilizando placas de vidrio respaldadas Merck Kieselgel 60 F₂₅₄. Las placas se visualizaron mediante el uso de una lámpara UV (254 nm). Se empleó sílica gel 60 (tamaños de partícula 40-63 µm) suministrada por E.M. Merck para cromatografía instantánea. Los espectros de ¹H RMN se registraron a 300 MHz en un instrumento Bruker DPX-300. Los desplazamientos químicos se referenciaron con respecto al tetrametilsilano.

Purificación de muestras

Las muestras se purificaron en unidades Gilson LC. Fase móvil A-TFA acuoso al 0,1%, fase móvil B-Acetonitrilo; tasa de flujo 6 ml/min; Gradiente-típicamente comenzando a 90% de A/10% de B durante 1 minuto, aumentando hasta 97% después de 15 minutos, manteniéndolo durante 2 minutos y luego regresando a las Condiciones de partida. Columna: Jones Chromatography Genesis 4 µm, columna C18, 10 mm X 250 mm. Pico de adquisición basado en la detección UV a 254 nm.

Identificación de muestras

Método QC QC2-AQ

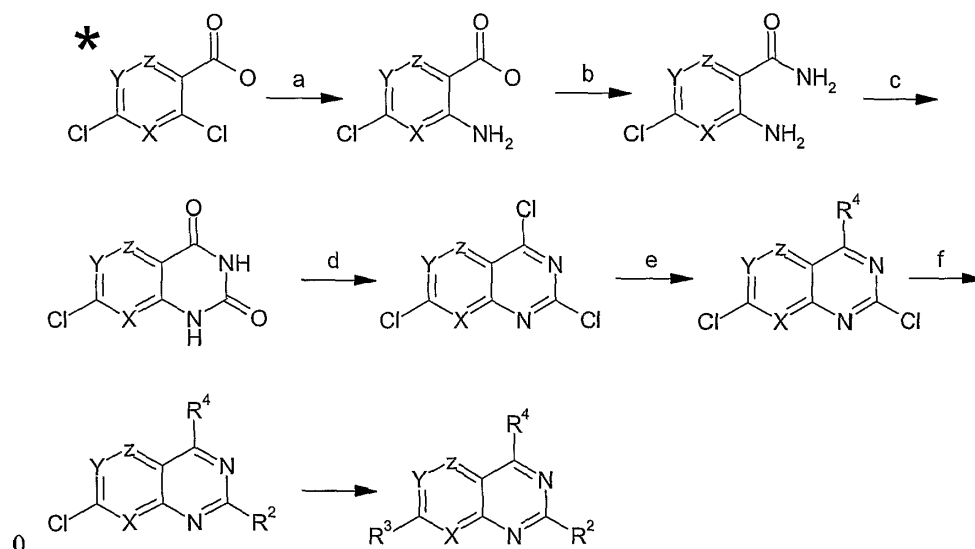
Los espectros de masas se registraron en un instrumento Waters ZQ en modo de ionización por electroaspersión. Fase móvil A - ácido fórmico acuoso al 0,1%. Fase móvil B - Ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1%; Tasa de flujo 2 ml/min; Gradiente - comenzando a 100% A/ 0% B durante 1 minuto, aumentando a 95% B después de 7 minutos y manteniéndolo durante 2 minutos antes de volver a las Condiciones de partida. Columna: Varía, actualmente Génesis AQ 120A 4u 50mm X 4,6 mm, Hichrom Ltd. Detección PDA Waters 996, rango de exploración 210-400 nm.

Método QC QC2-Long

Los espectros de masas se registraron en un instrumento Waters ZQ en modo de ionización por electroaspersión. Fase móvil A-ácido fórmico acuoso al 0,1%. Fase móvil B-Ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1%; tasa de flujo 2 ml/min; Gradiente-comenzando con 95% de A/5% de B, aumentando a 95% de B después de 20 minutos y manteniéndolo durante 3 minutos antes de volver a las Condiciones de partida. Columna: Varía, pero siempre C18 50 mm X 4,6 mm (actualmente Genesis C18 4u 50 mm X 4,6 mm, Hichrom Ltd). Detección PDA Waters 996, rango de exploración 210-400 nm.

Método QC QC2-QC

- Los espectros de masas se registraron en un instrumento Waters ZQ en modo de ionización por electroaspersión. Fase móvil A-ácido fórmico acuoso al 0,1%. Fase móvil B-Ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1%; tasa de flujo 2 ml/min; Gradiente-comenzando con 95% de A/5% de B, aumentando a 95% de B después de 5 minutos y manteniéndolo durante 5 minutos antes de volver a las Condiciones de partida. Columna: Varía, pero siempre C18 50 mm X 4,6 mm (actualmente Genesis C18 4 µm 50 X 4,6 mm, Hichrom Ltd). Detección PDA Waters 996, rango de exploración 210-400 nm.
- 5 Método QC QC3-AQ-Long
- Los espectros de masas se registraron en un instrumento Waters ZQ en modo de ionización por electroaspersión. Fase móvil A-ácido fórmico acuoso al 0,1%. Fase móvil B- Ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1%; tasa de flujo 2 ml/min; Gradiente-comenzando a 100% A/0% B durante 1 minuto, aumentando a 95% B después de 20 minutos y manteniéndolo durante 5 minutos antes de volver a las Condiciones de partida. Columna: Varía, actualmente Genesis AQ 4µm 50mm X 4,6mm, Hichrom Ltd. Detección PDA Waters 996, rango de exploración 210-400 nm.
- 10 Los Ejemplos 1u, 9a, 18bs, 18bv, 18bw, 18bx, 18by, 18bz, 18ca, 18cb, 18cc, 18cd, 18ce, 18cf, 18cg, 18ch, 18ci, 18cj, 18ack, 18cl, 18cm, 18dk, 18dl y 18dm se analizaron utilizando el método QC QC2-AQ.
- 15 Los Ejemplos 12c, 12d, 13c, 13e, 13g, 14b, 15b, 18aa, 18ab, 18ac, 18ad, 18ae, 18af, 18ag, 18ah, 18ai, 18aj, 18ak, 18al, 18am, 18an, 18ao, 18ap, 18aq, 18ar, 18as, 18at, 18au, 18az, 18bc, 18bl, 18bm, 18bt, 18bu, 18cn, 18co, 18cp, 18cq, 18cr, 18cs, 18ct, 18cu, 18cv, 18cw, 18cx, 18cy, 18cz, 18da, 18db, 18dc, 18df, 18dj, 181, 18o, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18w, 18x, 18y, 18z, 19a, 19b, 19c, 19d, 19e, 19f, 19g, 19h, 19i, 19j, 19k, 19l, 19m, 19n, 19o, 1a, 1aa, 1ab, 1ac, 1ad, 1ae, 1af, 1ag, 1ah, 1ai, 1ak, 1as, 1au, 1az, 1bb, 1cq, 1ct, 1dg, 1ec, 1g, 1i, 1m, 1w, 1x, 1y, 1z, 21a, 3a, 3ac, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3v, 3w, 3x, 3y, 3z, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 4p, 6a, comparativo del Ejemplo 1c, comparativo del Ejemplo 1j y comparativo del Ejemplo 1k se analizaron utilizando el método QC QC2-Long.
- 20 Los Ejemplos 10a, 11a, 12a, 12b, 12e, 13a, 13b, 13d, 13f, 14a, 15a, 15c, 16a, 17a, 18a, 18av, 18aw, 18ax, 18ay, 18b, 18ba, 18bb, 18bd, 18be, 18bf, 18bg, 18bh, 18bi, 18bj, 18bk, 18bn, 18bo, 18bp, 18bq, 18br, 18c, 18d, 18dd, 18de, 18dg, 18dh, 18di, 18dn, 18do, 18e, 18f, 18g, 18h, 18i, 18j, 18k, 18m, 18n, 19p, 19q, 19r, 19s, 19t, 19u, 19v, 19w, 19x, 1aj, 1al, 1am, 1an, 1ao, 1ap, 1aq, 1ar, 1at, 1av, 1aw, 1ax, 1ay, 1b, 1ba, 1bc, 1be, 1bf, 1bg, 1bh, 1bi, 1bj, 1bk, 1bl, 1bm, 1bn, 1bo, 1bp, 1bq, 1br, 1bs, 1bt, 1bu, 1bv, 1bw, 1bx, 1by, 1bz, 1c, 1ca, 1cb, 1cc, 1cd, 1ce, 1cf, 1cg, 1ch, 1ci, 1cj, 1ck, 1cl, 1cm, 1cn, 1co, 1cp, 1cr, 1cs, 1cu, 1cv, 1cw, 1cx, 1cy, 1cz, 1d, 1da, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1df, 1dh, 1di, 1dj, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dr, 1ds, 1dt, 1du, 1dv, 1dw, 1dx, 1dy, 1dz, 1e, 1ea, 1eb, 1ed, 1ee, 1f, 1h, 1j, 1k, 1l, 1n, 1o, 1p, 1q, 1r, 1s, 1t, 1v, 20a, 20b, 20c, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 3aa, 3ab, 3ad, 3k, 3l, 3m, 3n, 3o, 3p, 3q, 3r, 3s, 3t, 3u, 4a, 4aa, 4ab, 4ac, 4ad, 4ae, 4af, 4ag, 4ah, 4ai, 4aj, 4ak, 4al, 4am, 4an, 4ao, 4ap, 4aq, 4ar, 4as, 4at, 4au, 4av, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4b, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i, 4q, 4r, 4s, 4t, 4u, 4v, 4w, 4x, 4y, 4z, 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i, 5j, 5k, 5l, 5m, 5n, 5o, 5p, 5q, 5r, 5s, 5t, 5u, 5v, 5w, 5x, 5y, 5z, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 7i, 7j, 7k, 8a, 8b, 8c, 8d, comparativo del Ejemplo 1a y comparativo del Ejemplo 1b, se analizaron utilizando el método QC QC2-QC.
- 30 Los Ejemplos 18p y 1bd se analizaron usando el Método QC QC3-AQ-Long.
- 35 Síntesis de microondas
- Las reacciones se llevaron a cabo utilizando una unidad de síntesis de microondas 5 Personal Chemistry™ Emrys Optimiser con brazo robótico. Rango de potencia entre. 0-300 W a 2,45 GHz. Rango de presión entre 0-20 bar; aumento de la temperatura entre 2-5°C/seg; rango de temperatura 60-250 °C.
- 40 Procedimiento general para la síntesis de derivados de piridopirimidina sustituidos en 2,4,7:

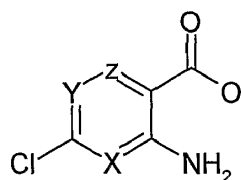


*ácido 2-amino-6-cloronicotínico -X=N, Y=C, Z=C

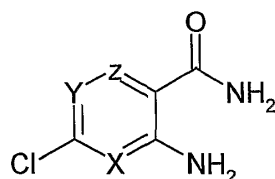
* ácido 3-amino-cloroisonicotínico -X=C, Y=N, Z=C

* ácido 3-Amino-cloropiridin-2-carboxílico -X=C, Y=C, Z=N

- 5 a) (NH₃, 14 bar; b) (i) SOCl₂, THF, r.t., (ii) NH₃ c) Cloruro de Oxalilo, Tolueno, Δ; d) DIPEA, POCl₃, Tolueno o Anisol, Δ; e) Amina apropiada, diisopropiloetilamina, CH₂Cl₂ o Anisol; f) Amina apropiada, diisopropiloetil amina, DMA, 70 °C;



- 10 Al aminoácido apropiado (1 equiv.) se añadió amoníaco líquido (suficiente para hacer una solución 0,6 M de sustrato en amoníaco). La suspensión se selló en un recipiente a presión que luego se calentó lentamente a 130 °C. Se notó que a esta temperatura se observó una presión de 18 bar. Esta temperatura y presión se mantuvo durante otras 16 horas, después de lo cual la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se abrió el recipiente a presión y la reacción se vertió en agua helada (1 volumen de reacción). La solución resultante se acidificó a pH 1-2 usando HCl concentrado
- 15 que provocó la formación de un precipitado. La mezcla ácida se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó de este modo durante otros 30 minutos. La suspensión se extrajo luego con éter dietílico (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a continuación y el filtrado se concentró in vacuo para dar un sólido de color blanco que se secó adicionalmente sobre P₂O₅ para dar el compuesto del título (típicamente 80-90% de rendimiento y 90%+ puro) en forma apropiadamente pura para usarse sin ninguna purificación adicional.
- 20 Ácido 2-amino-6-cloronicotínico -X=N, Y=C, Z=C: (90 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 173 [M+H]⁺ R/T = 3,63 min

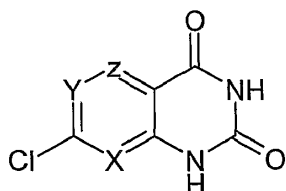


- 25 A una solución 0,3 M de aminoácidos (1 equiv.) en THF anhidro, bajo una atmósfera inerte, se añadió cloruro de tionilo (3,3 equiv.) de una forma gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró in vacuo para dar un residuo sólido de color amarillo crudo. El sólido crudo se disolvió en THF (igual al volumen de reacción inicial) y se concentró in vacuo de nuevo para dar un residuo

sólido de color amarillo. El residuo se disolvió una vez más en THF y se concentró como antes para dar un residuo sólido que después se disolvió en THF (para dar una solución de 0,3 M) y se emitió burbujeo de gas amoníaco a través de la solución durante 1 hora. El precipitado resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró in vacuo para dar un precipitado amarillo que se trituró con agua a 50 °C y luego se secó para dar el rendimiento del compuesto del título (típicamente 90-95%) y suficientemente limpio para ser utilizado sin ninguna purificación adicional.

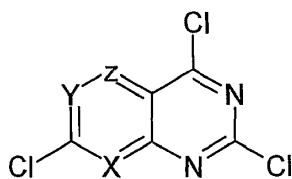
5

2-Amino-6-cloronicotinamida-X=N, Y=C, Z=C: (92 % de rendimiento, 93 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 172 [M+H]⁺ R/T = 3,19 min



10 A una solución agitada (0,06 M) de sustrato (1 equiv.) en tolueno anhidro bajo una atmósfera inerte se añadió cloruro de oxalilo (1,2 equiv.) de una manera gota a gota. La mezcla resultante se calentó después hasta reflujo (115°C) durante 4 horas, después de lo cual se enfrió y se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción cruda se concentró a continuación a la mitad de su volumen in vacuo y se filtró para dar el producto deseado en forma apropiadamente pura para ser utilizado sin ninguna purificación adicional.

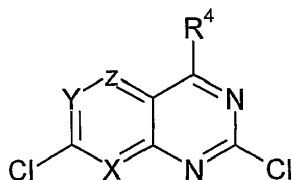
15 7-Cloro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona- X=N, Y=C, Z=C: (95 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 196 [M-H]⁻ R/T = 3,22 min



20 A una suspensión agitada de 0,5 M de la diona apropiada (1 equiv.) en tolueno anhidro bajo una atmósfera inerte se añadió lentamente diisopropiletilamina (3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente antes de la adición de POCl₃ (3 equiv.). La reacción se calentó a continuación hasta 100°C durante 2,5 horas antes de enfriarse y se concentró in vacuo para dar una suspensión cruda que se suspendió entonces en EtOAc y se filtró a través de una delgada capa de CeliteTM. El filtrado se concentró in vacuo para dar un aceite marrón que se disolvió en CH₂Cl₂ y se agitó sobre sílica gel durante 30 minutos. Después de este tiempo, la sílica se eliminó por filtración, el filtrado se concentró y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) para dar el compuesto del título en forma analíticamente pura.

25

2,4,7-Tricloro-pirido[2,3-d]pirimidin- X=N, Y=C, Z=C: (48 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 234 [M+H]⁺ R/T = 4,21 min



30

A una solución agitada enfriada (0-5 °C) (0,1 M) del sustrato de tricloro apropiado (1 equiv.) en CH₂Cl₂ se le añadió diisopropiletilamina (1 equiv.) en forma gota a gota. A continuación se añadió la amina apropiada (1 equiv.) a la mezcla de reacción en porciones durante el período de 1 hora. La solución se mantuvo a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora adicional antes de lavar la mezcla con agua (volumen de reacción 2x1). Los extractos acuosos se combinaron y se extrajeron con CH₂Cl₂ (volumen de reacción 2x1). Los extractos orgánicos se combinaron a continuación, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un residuo oleoso que se solidificó tras un secado prolongado. El sólido se trituró con dietil éter y luego se filtró y la torta se lavó con dietil éter frío para dejar el compuesto del título en una forma limpia adecuada para usarse sin purificación adicional.

35

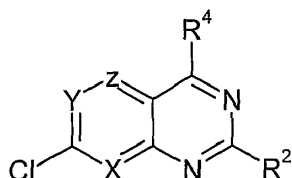
2,7-Dicloro-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina -R1= morfolina, X=N, Y=C, Z=C: (92 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 285 [M+H]⁺ R/T = 3,90 min

2,7-Dicloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina -R¹=(S)-3-Metilmordolina, X=N, Y=C, Z=C: (87 % de rendimiento, 92 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 301 [M+H]⁺ R/T = 4,13 min

- 5 2,7-Dicloro-4-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina -R1= (R)-3-Metilmordolina: (99 % de rendimiento, 94 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 301 [M+H]⁺ R/T = 3,49 min

Alternativamente, a una suspensión agitada de 0,47 M de la diona apropiada (1 equiv.) en anisol anhidro bajo una atmósfera inerte se añadió POCl₃ (2,6 equiv.). La mezcla se calentó hasta 55°C y luego se añadió lentamente diisopropiletilamina (2,6 equiv.). La mezcla de reacción se calentó después hasta 85-90°C durante 30 minutos. Se añadió agua en porciones (0,15 equiv.) y la mezcla de reacción se mantuvo a 85-90 °C durante otros 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 50 °C, y luego se eliminó el 15% del solvente de anisol por destilación al vacío. La mezcla se enfrió luego hasta -5 °C y se añadió diisopropiletilamina (1,1 equiv.). A continuación se añadió una solución 4,9 M de la amina apropiada (1,05 equiv.) en enisol a la mezcla de reacción continuamente durante un periodo de 1 hora. La solución se calentó después hasta 30 °C y la reacción se monitorizó por HPLC hasta que se completó la reacción.

- 10 Se añadió luego un tercio de la mezcla resultante de la reacción anterior durante 10 minutos a una mezcla agitada de hidróxido de potasio acuoso 1,95 M (3,9 equiv.) e i-butanol (6,9 equiv.) a 60°C. Se detuvo la agitación, se dejaron separar las fases y se eliminó la fase acuosa. Se reanudó la agitación y se añadió hidróxido de potasio acuoso 1,95 M (3,9 equiv.) a la fase orgánica retenida. A continuación, se añadió el segundo tercio de la mezcla de reacción resultante de la reacción anterior durante 10 minutos a 60°C. De nuevo, se agitó la agitación, se dejaron separar las fases y se eliminó la fase acuosa. Se reanudó la agitación y se añadió hidróxido de potasio acuoso 1,95 M (3,9 equiv.) a la fase orgánica retenida. El tercio restante de la mezcla de reacción resultante de la reacción anterior se añadió después durante 10 min a 60°C. De nuevo, se detuvo la agitación, se dejaron separar las fases y se eliminó la fase acuosa. A continuación se añadió agua a la fase orgánica con agitación y la mezcla agitada se calentó hasta 75°C. Se detuvo la agitación, se dejaron separar las fases y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica resultante se agitó y se dejó enfriar hasta 30°C, y luego, a medida que la mezcla se calentó hasta 60°C, se añadió heptano (11,5 equiv.) durante 20 min cuando la mezcla estaba alrededor de 40°C. Después de calentar hasta 60 °C, la mezcla se enfrió durante 2,5 h hasta 10 °C. Después de 30 minutos, la suspensión resultante se separó por filtración, se lavó con una mezcla de heptano: anisol 10:1 (2 x 1,4 equivalentes) y después se lavó con heptano (2 x 1,4 equivalentes). El sólido se secó a continuación en un horno de vacío a 50°C para dejar el compuesto del título en una forma limpia adecuada para ser utilizado sin ninguna purificación adicional.



A una solución (0,2 M) del sustrato de dicloro apropiado (1 equiv.) en dimetilacetamida anhidra bajo una atmósfera inerte se añadió diisopropiletilamina (1 equiv.) seguido por la amina apropiada (1 equiv.). La mezcla resultante se calentó durante 48 horas a 70°C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (1 volumen de reacción) y después se lavó con agua (3x1 volúmenes de reacción). El extracto orgánico se concentró in vacuo para dar un jarabe que se disolvió en EtOAc (1 volumen de reacción) y se lavó con solución saturada de salmuera antes de secarse (sulfato de sodio) y se concentró in vacuo para dar un aceite. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, eluyendo con EtOAc: Hex (7: 3) pasando a (1: 1)) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo que estaba adecuadamente limpio para ser usado sin ninguna purificación adicional.

- 40 7-Cloro-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-4-morfolin-4-y1-pirido[2,3-d]pirimidina -R1= morfolina, R2=cis-dimetilmorfolina, X=N, Y=C, Z=C: (45 % de rendimiento, 85 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 348 [M+H]⁺ R/T = 4,16 min

- 45 7-Cloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina -R1= (S)-3-Metil-morfolina, R2=(S)-3-Metil-morfolina, X=N, Y=C, Z=C: (71 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 364 [M+H]⁺ R/T = 3,52 min

7-Cloro-2-(2-etilo-piperidin-1-il)-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina -R1 = (S)-3-Metil-morfolina, R2 = 2-Etil-piperidina, X=N, Y=C, Z=C: (51 % de rendimiento, 98 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 376 [M+H]⁺ R/T = 3,88 min

7-Cloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina,-R1 = (S)-3-Metil-morfolina, R2 = morfolina, X=N, Y=C, Z=C: (72 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 350 [M+H]⁺ R/T = 3,45 min

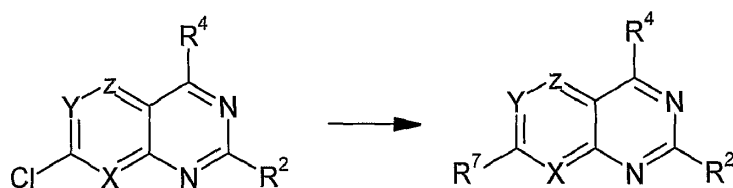
- 50 7-Cloro-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina -R1= (S)-3-Metil-morfolina, R2=cis-dimetilmorfolina: (33 % de rendimiento) m/z (LC-MS, ESP): 378 [M+H]⁺ R/T = 3,68 min

7-Cloro-4-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina, -R1 = R2 = (R)-3-Metil-morfolina: (48 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 364 [M+H]⁺ R/T = 2,80 min

A una solución 0,33 M de 2,7-dicloro-4-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-pirido [2,3-d]pirimidina (1 equiv.) en N, N-dimetilacetamida se añadió base de Hunig (1 equiv.) seguido por la amina apropiada (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó 40°C durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (1 volumen de reacción) y después se lavó con agua (1 volumen de reacción). La fracción acuosa se retiró y se extrajo adicionalmente con EtOAc (volumen de reacción 2X1). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un residuo oleoso crudo que se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) usando EtOAc/hexanos como eluyente que proporcionó los productos deseados en una forma convenientemente limpia.

7-Cloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-tiomorfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina: (30 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 366,4[M+H]⁺ R/T = 3,00 min

7-Cloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-d]pirimidina: (32 % de rendimiento, 95 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 363,4[M+H]⁺ R/T = 2,37 min

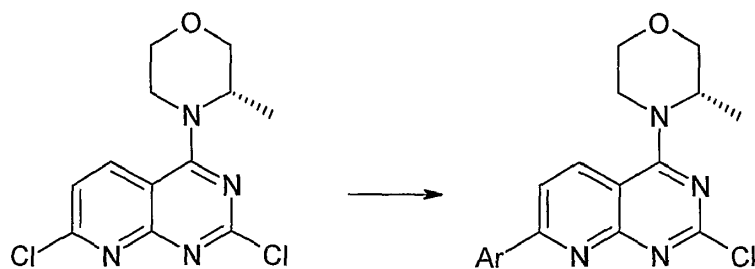


El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en una solución de tolueno/etanol (1:1) (0,02 M). Se añadieron entonces carbonato de sodio (2 equiv) y el éster de boro de pinacolato apropiado o ácido borónico (1 equiv) seguido de tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,1 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (140 °C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. Una vez completadas las muestras, se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con EtOAc y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

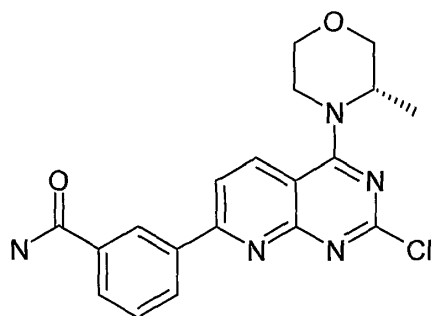
Ejemplo 1:

Preparación de intermediarios de piridopirimidina sustituidos en 2,4,7:

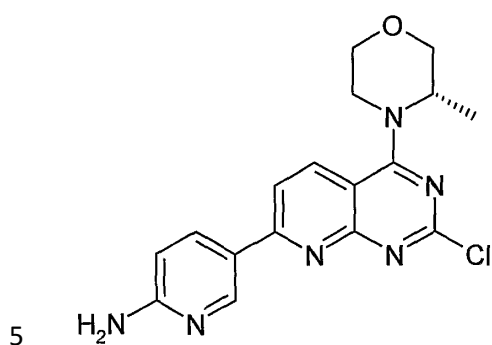
Procedimientos para la síntesis de derivados de 2-Cloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-7-aril-pirido[2,3-d]pirimidina



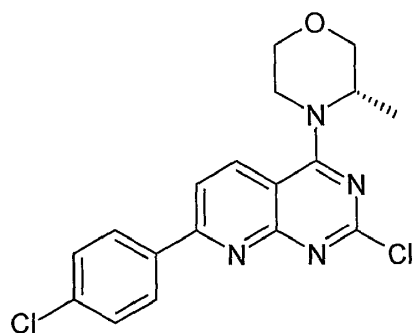
A una solución (0,1 M) de 2,7-dicloro-4-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidina (1 equiv.) En MeCN/H₂O 1:1 se añadió el éster de boro de pinacolato apropiado o ácido borónico (1,1 equiv.) y carbonato de potasio (3 equiv.). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos antes de la adición de tetrakis (trifenilfosfina)paladio⁰ (0,05 equiv.). La reacción se desgasificó durante 5 minutos más antes de calentarse hasta reflujo bajo una atmósfera inerte durante 3 horas. Después de esto, se concentró in vacuo y el residuo crudo se sometió a partición entre CH₂Cl₂/H₂O. La fracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró in vacuo para dar un aceite que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (SiO₂) usando MeOH al 5% en CH₂Cl₂ como eluyente.



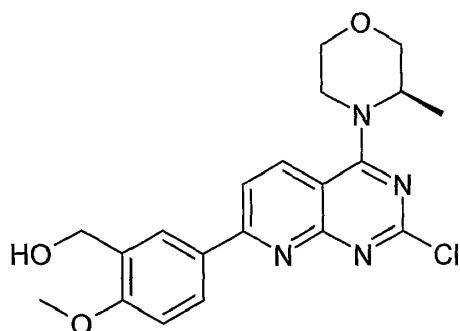
3-[2-Chloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida: (27 % de rendimiento, 99 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):384,3 [M+H]⁺, R/T = 3,13 min)



5-[2-Chloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamina: (93 % de rendimiento, 89 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):357 [M+H]⁺, R/T = 2,53 min)

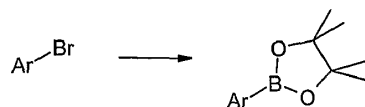


10 2-Chloro-7-(4-cloro-fenil)-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina: (80 % de rendimiento, 85 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):357,5 [M+H]⁺, R/T = 4,26 min)

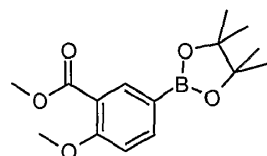


15 {5-[2-Chloro-4-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxi-fenil}-metanol: (97 % de rendimiento, 93 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):401 [M+H]⁺, R/T = 3,42 min)

Procedimientos para la síntesis de éster borónico:

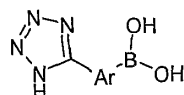


- 5 Se disolvió éster metílico del ácido 5-bromo-2-metoxibenzoico (1 equiv.) en dioxano (0,1 M). Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv), acetato de potasio (3,5 equiv) y dppf (0,05 equiv) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (0,05 equiv) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró in vacuo para dar un aceite oscuro. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo oscuro que se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel eluyendo con 0 a 30% de acetato de etilo en hexano.

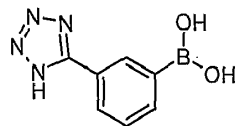


- 15 Metil éster de ácido 2-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico: (77 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 293,5 [M+H]⁺ R/T = 4,24 min

Procedimientos para la síntesis de ácidos tetrazolil borónicos:

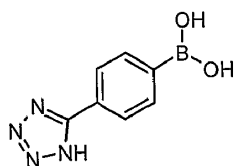


- 20 El éster de boro de cianofenilpinacolato apropiado o ácido borónico (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,67 M). Se añadieron azida sódica (6 equivalentes) y cloruro de amonio (6 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua con hielo y EtOAc. Se añadió nitrito de sodio y la fase acuosa se acidificó mediante HCl 6 N hasta pH 2. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min y después se extrajo con EtOAc y n-butanol. Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se separaron por filtración y se concentraron in vacuo, para dar un residuo crudo que se purificó adicionalmente en consecuencia:



El residuo crudo se recrystalizó en CH₂Cl₂/hexano, obteniéndose el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

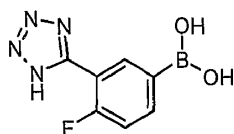
- 30 Ácido [3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]borónico: (15 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 191 [M+H]⁺ R/T = 2,49 min



El residuo crudo se recrystalizó en CH₂Cl₂/hexano, para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

Ácido [4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]borónico: (64 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 191 [M+H]⁺ R/T = 2,49 min

5



El residuo se purificó por columna en fase reversa utilizando un gradiente de 5% a 20% de acetonitrilo en solución de ácido fórmico al 0,1%/agua %, obteniéndose el producto deseado.

Ácido [4-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]borónico: (18 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 207 [M-H]⁻ R/T = 2,51 min

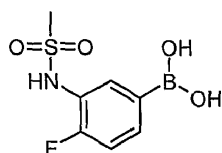
10

Procedimiento para la síntesis de ácido metanosulfonilamido borónico:



Se disolvió ácido 3-amino-4-fluorofenilborónico (1 equiv.) en THF (0,1 M). Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (10 equiv.) y piridina (1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró in vacuo, para dar un residuo crudo que se usó sin purificación adicional.

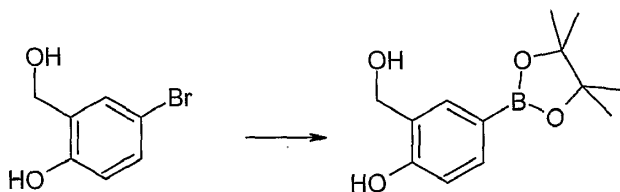
15



Ácido 3-(Metanosulfonilamino)-4-fluoro-fenilborónico: (51 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 232 [M-H]⁻ R/T = 2,50 min

20

Procedimiento para la síntesis de 3-hidroximetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ol

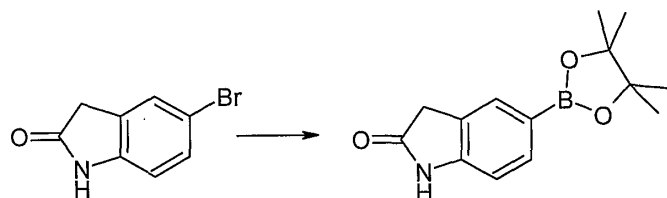


A una solución 0,18 M de alcohol 5-bromo-2-hidroxibencilico (1 equiv.) en dioxano se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,2 equiv.) y acetato de potasio (3,5 equiv) seguido de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (0,05 equiv). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió PdCl₂ (dppf) (0,05 equiv.) y la mezcla desgasificada se desgasificó durante otros 5 minutos. La reacción se calentó entonces hasta reflujo bajo una atmósfera inerte durante 2 horas. Tras la terminación, la reacción se enfrió, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) usando EtOAc/Hexanos -1: 1 como eluyente para dar el producto deseado.

25

3-Hidroximetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ol 6-Bromo-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona: (67 % de rendimiento, 94 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):251 [M-H]⁻ R/T = 3,32 minutos)

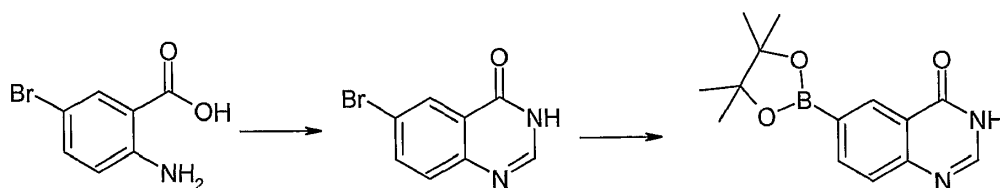
Procedimiento para la síntesis de 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



A una solución 0,05 M de 5-bromo-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b] piridin-2-ona (1 equiv.) en dioxano se añadió bis(pinacolato)diboro (1,2 equiv) y acetato de potasio (1,5 equiv) seguido por 1,1'- bis (difenilfosfino) ferroceno (0,05 equiv.). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió PdCl₂ (dppf) (0,05 equiv.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos. La reacción se calentó entonces hasta 120 °C bajo una atmósfera inerte durante 8 horas. Tras la terminación, la reacción se enfrió, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) usando EtOAc/Hexanos-4: 1 como eluyente para dar el producto deseado.

5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona: (68 % de rendimiento, 92 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):260 [M-H]⁻ R/T = 3,52 minutos)

Procedimiento para la síntesis de éster 6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona borónico



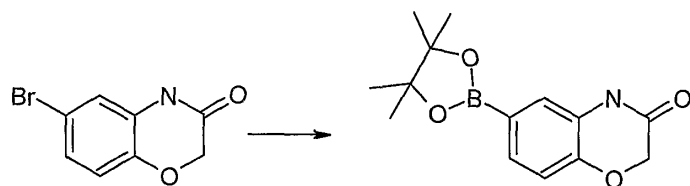
A una solución 1,2 M de ácido 5-bromoantranílico (1 equiv.) en N,N-dimetilformamida se añadió acetato de formamida (1 equiv.). La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió y se añadió cuidadosamente una solución de NaHCO₃ (5% en H₂O) (3 volúmenes) y la mezcla se agitó vigorosamente. El precipitado resultante se recogió por filtración y después se lavó con agua (2 x 1 volumen) y luego con t-butilmetiléter (2 x 1 volumen) antes de secar en un horno de vacío para dar el producto deseado que no requirió purificación adicional.

6-Bromo-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona: (91 % de rendimiento, insertar) m/z (LC-MS,ESP):225 [M-H]⁻ R/T = 2,31 minutos)

A una solución (0,35 M) de 6-bromo-3H-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ona (1 equiv) en dioxano se añadió bis(pinacolato)diboro (1,2 equiv) y acetato de potasio seguido de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno (0,05 equiv.). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió PdCl₂ (dppf) (0,05 equiv.) y la mezcla desgasificada se desgasificó durante otros 5 minutos. La reacción se calentó después hasta reflujo bajo una atmósfera inerte durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite™ y luego se sometió a partición entre CH₂Cl₂/NaHCO₃ (ac). La fracción orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) 1: 1-Hexanos: EtOAc pasando a EtOAc puro. El material purificado se disolvió entonces en el volumen mínimo de CH₂Cl₂ y se añadió hexano para precipitar el producto deseado en forma de un sólido cristalino más blanco

6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (15 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):Mass ion not observable, R/T = 3,30 min)

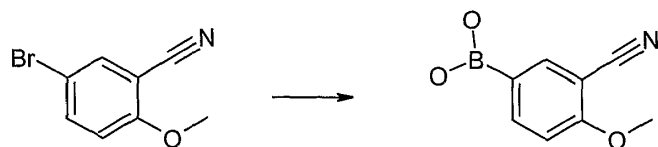
Procedimiento para la síntesis de 7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona



A una solución 0,3 M de 7-bromo-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (1 equiv) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,10 equiv), acetato de potasio (3,5 equiv) y 1,1'- bis (difenilfosfino)ferroceno (0,05 equiv.). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos antes de la adición de PdCl_2 (dppf) (0,05 equiv.) y se desgasificó durante 5 minutos más. Se unió un condensador al recipiente de reacción y la mezcla se calentó hasta reflujo bajo una atmósfera inerte durante 16 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió, se filtró a través de Celite™. La torta se lavó con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró in vacuo antes de volver a disolverse en EtOAc y se lavó con H_2O y después con salmuera saturada. La fracción orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró in vacuo para dar un residuo crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (SiO_2) usando EtOAc: hexanos pasando a EtOAc puro como eluyente para dar el producto deseado.

7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona: (97 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):317 $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$, R/T = 3,72 min)

Procedimiento para la síntesis de ácido 2-Metoxinicotinonitrilo-5-borónico



A una solución enfriada (-78 °C) (0,25 M) de 5-bromo-2-metoxibenzonitrilo en THF se añadió gota a gota n-BuLi (1,10 equiv de una solución 2,5 M en hexanos). La mezcla se mantuvo a esta temperatura con agitación durante 45 minutos antes de la adición de triisopropilborato (1,25 equiv.). La reacción se calentó después hasta -20°C antes de la adición de HCl 1N (0,5 volúmenes de reacción). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó de este modo durante otros 20 minutos. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con H_2O y después se extrajo con Et_2O (3 X 4 volúmenes de reacción). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron entonces (MgSO_4), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un sólido de color blanco que correspondía al compuesto del título

Ácido 2-Metoxinicotinonitril-5-borónico: (44 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):177,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 2,87 min)

Procedimiento para la síntesis de ácido 2-Etoxinicotinonitril-5-borónico



A una solución enfriada (-78 °C) (0,25 M) de 5-bromo-2-etoxibenzonitrilo en THF se añadió gota a gota n-BuLi (1,10 equiv de una solución 2,5 M en hexanos). La mezcla se mantuvo a esta temperatura con agitación durante 45 minutos antes de la adición de triisopropilborato (1,25 equiv.). La reacción se calentó después hasta -20°C antes de la adición de HCl 1N (0,5 volúmenes de reacción). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó de este modo durante otros 20 minutos. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con H_2O y después se extrajo con Et_2O (volúmenes de reacción 3x4). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron entonces (MgSO_4), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un sólido de color blanco que correspondía al compuesto del título.

Ácido 2-Etoxinicotinonitril-5-borónico: (23 % de rendimiento, 97 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):191,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 3,09 min)

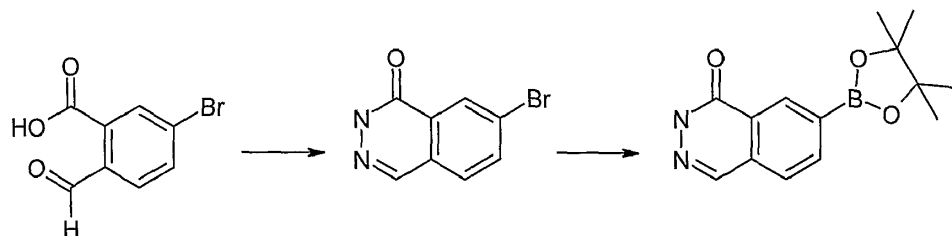
Procedimiento para la síntesis de ácido 2-Isopropoxinicotinonitril-5-borónico



A una solución enfriada (-78 °C) (0,25 M) de 5-bromo-2-isopropoxi-nicotinonitrilo en THF se añadió gota a gota n-BuLi (1,10 equiv de una solución 2,5 M en hexanos). La mezcla se mantuvo a esta temperatura con agitación durante 45 minutos antes de la adición de triisopropilborato (1,25 equiv.). La reacción se calentó después hasta -20°C antes de la adición de HCl 1N (0,5 volúmenes de reacción). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó de este modo durante otros 20 minutos. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con H₂O y después se extrajo con Et₂O (volúmenes de reacción 3x4). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron entonces (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un sólido de color blanco que se trituró con CH₂Cl₂ para dar el compuesto deseado.

- 10 Ácido 2-Isopropoxi-nicotinonitril-5-borónico: (100 % de rendimiento, 97 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):204,2 [M+H]⁺, R/T = 3,25 min)

Procedimiento para la síntesis de 7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-ftalazin-1-ona



- 15 A una solución 3M de ácido 5-bromo-2-formilbenzoico (1 equiv.) en agua se añadió hidrato de hidrazina (5 equivalentes). La reacción se calentó hasta 95 °C durante 4 horas, después de lo cual se había formado un precipitado blanco en la mezcla. La reacción se enfrió y se filtró. El material sólido de color blanco se lavó con metanol frío y se secó para dar el producto deseado.

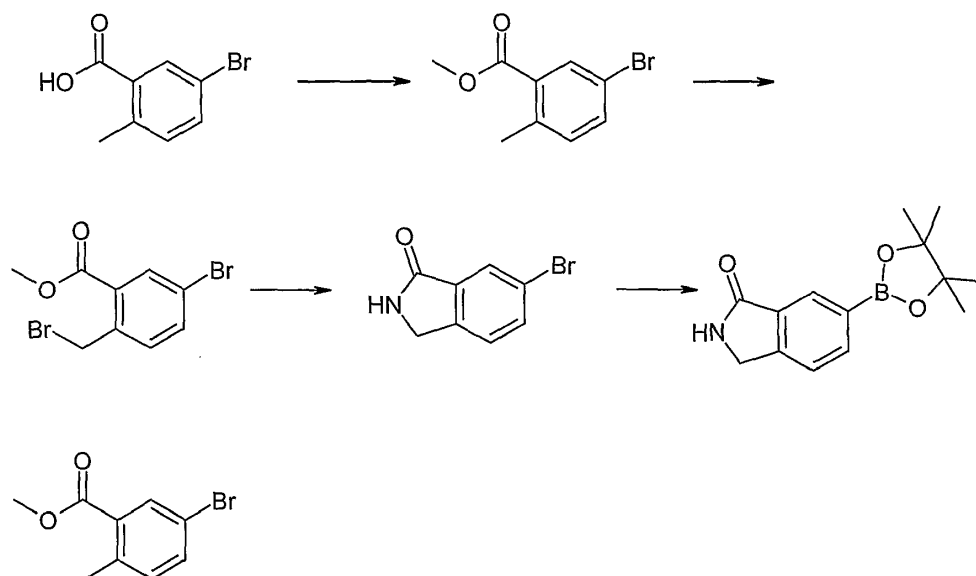
7-Bromo-2H-ftalazin-1-ona: (73 % de rendimiento, 95 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):225,2 [M+H]⁺, R/T = 2,99 min)

- 20 Se disolvieron bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv), acetato de potasio (3,5 equiv.) y 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno (0,05 equiv.) en dioxano. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos antes de la adición de PdCl₂ (dppf) (0,05 equiv.). La mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 16 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla antes de extraerla con EtOAc (2 x 2 volúmenes de reacción). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo antes de purificarlas por cromatografía instantánea (SiO₂) hexanos puros, pasando a Hexanos: EtOAc 1:1, luego EtOAc puro para dar el producto deseado como un sólido cristalino blanco.

7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-ftalazin-1-ona: (86 % de rendimiento, 92 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP): 191,3 [M+H]⁺, R/T = 2,29 min)

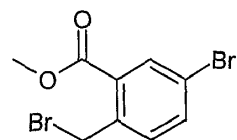
Procedimiento para la síntesis de 6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona:

30



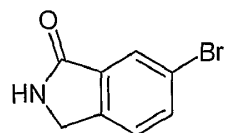
Se disolvió ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (1 equiv.) en una mezcla 1:9 de MeOH/tolueno (0,1 M). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente una solución de trimetilsilildiazometano (1,05 equiv) en dietiléter (2M) hasta que se observó un tinte amarillo persistente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo resultante se sometió a sonicación en hexano, se recogió por filtración in vacuo sobre un embudo sinterizado, se secó y se usó sin purificación adicional.

Metil éster de ácido 5-Bromo-2-metil-benzoico: (99 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): no ionización R/T = 4,43 min



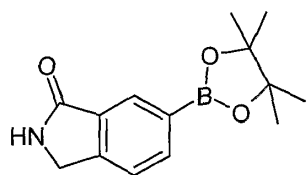
A una solución de metil éster del ácido 5-bromo-2-metil-benzoico (1 equiv.) en cloroformo (0,1 M) se añadieron N-bromosuccinimida (1,2 equiv.) y peróxido de benzoilo (0,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas. Después se diluyó con cloroformo y se recogió un precipitado mediante filtración in vacuo en un embudo sinterizado. El filtrado se concentró in vacuo. El residuo subsiguiente se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel eluyendo con DCM en hexano (0 a 20%) para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro transparente.

Metil éster del ácido 5-Bromo-2-bromometil-benzoico: 80 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): no ionización R/T = 4,40 min



Se trató una solución de metil éster del ácido 5-bromo-2-bromometil-benzoico (1 equiv.) en una mezcla THF/MeOH 1:1 por burbujeo suave de gas amoníaco durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se sometió a sonicación en CH₂Cl₂ durante 15 minutos y luego se filtró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

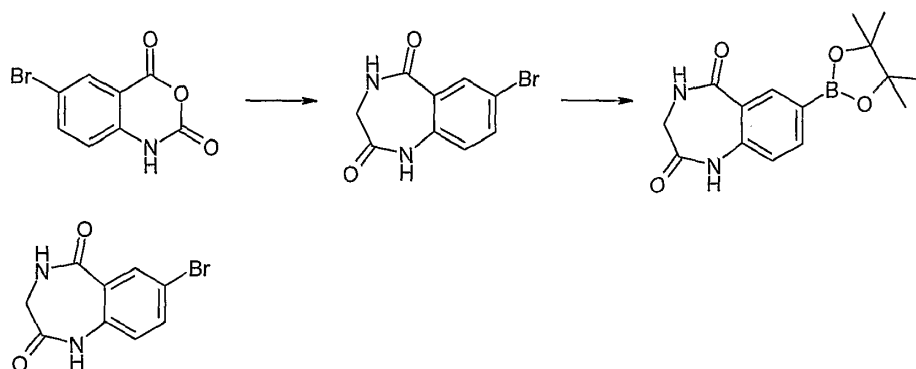
6-Bromo-2,3-dihidro-isoindol-1-ona: (98 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 212,3/214,3 [M+H]⁺ R/T = 2,98 min



5 A una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1 equiv.) en dioxano seco (0,1 M) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv), acetato de potasio (3,5 equiv) y dppf (0,05 equiv). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción, que se desgasificó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 2 horas bajo nitrógeno y luego se calentó hasta 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo se sometió a sonicación en EtOAc, la suspensión se filtró sobre un embudo sinterizado y el sólido gris recogido se secó y se usó sin purificación adicional.

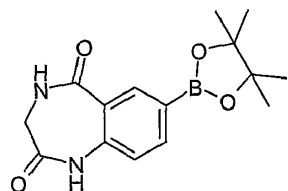
10 6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona: (82 % de rendimiento, 29 % de pureza, siendo la principal impureza el ácido borónico 43 %) m/z (LC-MS, ESP): 519,5 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,38 min

Procedimiento para la síntesis de 7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona:



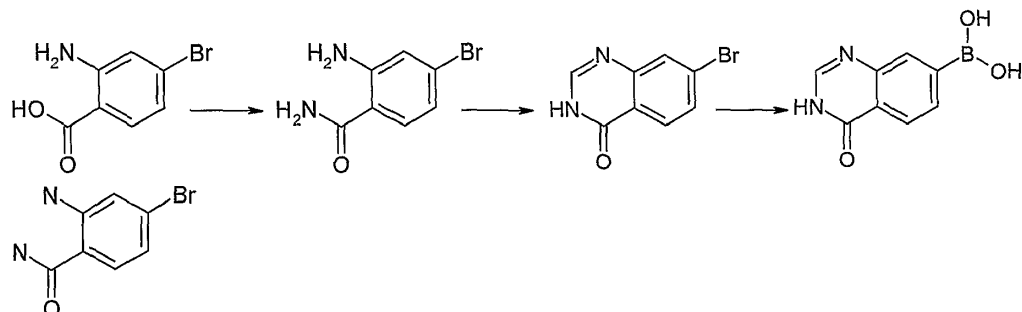
15 A una solución de anhídrido 5-bromoisatoico (1 equiv.) en agua (1 M) se añadió glicina (1,4 equiv.) y trietilamina (1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas para dar una solución turbia. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. Se añadió ácido acético y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Se formó un precipitado. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter y luego se filtró a través de un embudo sinterizado para producir el producto deseado.

20 7-Bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona: (75 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 255,2/257,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 2,67 min



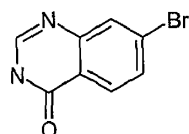
25 A una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (1 equiv.) en dioxano seco (0,1 M) se le añadió bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv.), acetato de potasio (3,5 equiv) y dppf (0,05 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción, que se desgasificó durante otros 5 minutos. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a partición entre $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo se sometió a sonicación en hexano/ CH_2Cl_2 , se filtró, se sometió a sonicación en CH_2Cl_2 y se filtró para producir el producto deseado.

7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona: (63 % de rendimiento, 85 % de pureza siendo la principal impureza el ácido borónico 15 %) m/z (LC-MS, ESP): 303,4 [M+H]⁺ R/T = 3,08 min



- 5 A una solución de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (1 equiv.) en DMA (0,23 M), se añadieron cloruro de amonio (7 equiv.), HBTU (1 equiv.) y diisopropiletilamina (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El DMA se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel eluyendo con un gradiente de TBME/hexano para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

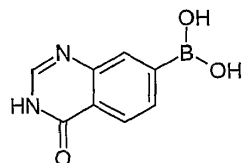
- 10 2-Amino-4-bromo-benzamida: 40 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 215 [M+H]⁺ R/T = 3,00 min



- 15 A una solución de 2-amino-4-bromo-benzamida (1 equiv.) en DMA (0,14 M) se añadieron ortoformiato de trietilo (10 equiv.) y ácido trifluoroacético (1 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (160°C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se filtró a través de una almohadilla de sílica con metanol al 10% en acetato de etilo dando el producto requerido como un sólido de color amarillo pálido.

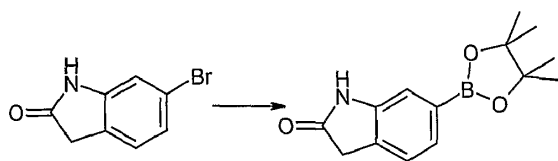
7-Bromo-3H-quinazolin-4-ona: (71 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 268 [M+H]⁺ R/T = 2,94 min

20



- 25 A una solución de 7-bromo-3H-quinazolin-4-ona (1 equiv) en dioxano (0,04 M) se añadieron bispinacolato diboro (2,2 equiv), acetato de potasio (1,5 equiv), dppf (0,1 equiv) y PdCl₂ (dppf) (0,1 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, se sometió a sonicación y se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se filtró a través de una almohadilla de Celite™ cubierta con sílica con acetato de etilo. El licor madre se concentró in vacuo dando un sólido de color marrón que se purificó adicionalmente por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel eluyendo con un gradiente de metanol/dietil éter (0 a 5%) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

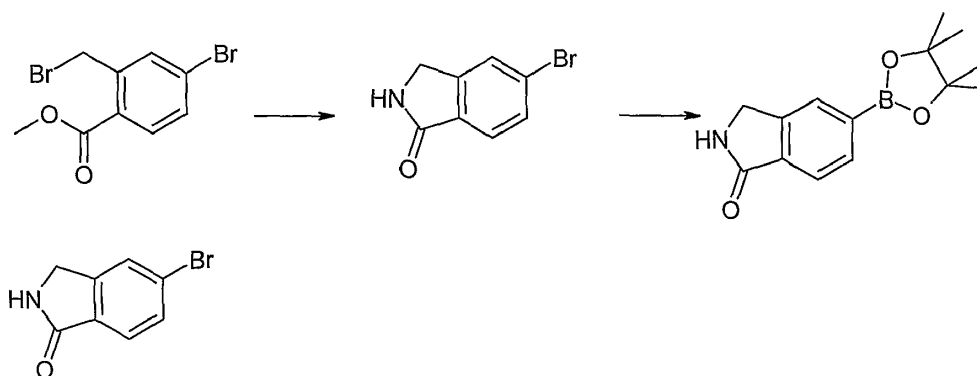
- 30 7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-quinazolin-4-ona: (53 % de rendimiento, 61 % de pureza siendo la principal impureza el ácido borónico 39 %) m/z (LC-MS, ESP): [M+H]⁺ R/T = min



A una solución de 6-bromo-2-oxindol (1 equiv.) en NMP (0,05 M) se añadieron bispinacolato-diboro (2,4 equiv), acetato de potasio (1,5 equiv), dppf (0,05 equiv) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 3 horas y luego se concentró in vacuo. El residuo se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/hexano (9/1), dando el producto deseado como un sólido rojo.

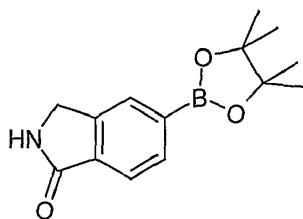
6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona: (22 % de rendimiento, 51 % de pureza siendo la principal impureza el ácido borónico 28 %) m/z (LC-MS, ESP): 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,51 min

Procedimiento para la síntesis de 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona:



El metil éster del ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico se preparó de acuerdo con la literatura. Se trató una solución de metil éster del ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico (1 equiv.) en una mezcla THF/MeOH 1:1 por burbujeo suave de gas amoníaco durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se sometió a sonicación en agua, se filtró, después se sometió a sonicación en dietil éter y se filtró para dar el producto deseado como un sólido de color blanco.

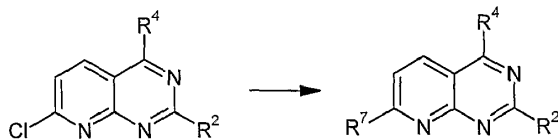
5-Bromo-2,3-dihidro-isoindol-1-ona: (81 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 212,3/214,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,06 min



A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1 equiv.) en dioxano seco (0,1 M) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv), acetato de potasio (3,5 equiv) y dppf (0,05 equiv). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción, que se desgasificó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 2 horas bajo nitrógeno y luego se calentó hasta 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió hexano. La suspensión resultante se filtró y el polvo marrón recogido se secó y se usó sin purificación adicional.

5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona: (94 % de rendimiento, 76 % de pureza, siendo la principal impureza el ácido borónico 13 %) m/z (LC-MS, ESP): 260,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,51 min

Procedimientos para la preparación de los Ejemplos 1a a 1du



R^4 = (S)-3-metil-morfolina

R^2 = (S)-3-metil-morfolina o cis-dimetilmorfolina o 2-Etil-piperidina o morfolina o tiomorfolina o 4-metlpiperazina

5 R^7 = arilo o heteroarilo

Procedimientos para el acoplamiento de Suzuki:

La síntesis del sustrato de cloro apropiado se ha descrito en la presente como intermedios. El éster de boronato de pinacolato o ácidos borónicos apropiados se prepararon de acuerdo con la síntesis descrita en el presente documento (como intermedios) o comercialmente disponible, típicamente de los siguientes proveedores:

10 Sigma-Aldrich, Lancaster, Frontier Scientific, Boron Molecular, Interchim, Asymchem, Combi-blocks, Apollo Scientific, Fluorochem, ABCR, Digital Speciality Chemicals.

Condiciones A:

15 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en una solución de tolueno/etanol (1:1) (0,02 M). Se añadieron entonces carbonato de sodio (2 equiv) y el éster de boro de pinacolato apropiado o ácido borónico (1 equiv) seguido de tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,1 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (140 °C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. Una vez completadas las muestras, se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con EtOAc y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones B:

20 Una mezcla del sustrato de cloro correspondiente (1 equiv), carbonato de potasio (2,4 equiv), el éster de boro de pinacolato apropiado o ácido borónico (1,1 equiv.) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv) en n-butanol (0,03 M de sustrato de cloro) se agitó a 120 °C durante 2 horas. Una vez completadas las muestras, se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con CH₂Cl₂ y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

25 Condiciones C:

30 A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv.), carbonato de potasio (2,4 equivalentes) y el correspondiente éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,1 equiv.) en acetonitrilo/agua (1: 1) (0,041 M de sustrato de cloro) se agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio⁰ (0,05 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (150°C, ajuste de absorción de medio) durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la terminación, las muestras se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con CH₂Cl₂ y metanol y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones D:

35 A una mezcla de sustrato de cloro apropiado (1 equiv.), carbonato de potasio (1,2 equiv.) y el éster de boro de pinacolato apropiado o ácido borónico (1,2 equivalentes) en acetonitrilo/agua (1: 1) (0,083 M de sustrato de cloro) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio⁰ (0,05 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (130 °C, ajuste de absorción del medio) durante 25 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse, la muestra se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel utilizando un gradiente MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado que se recrystalizó a partir de dietil éter.

Condiciones E:

40 A una mezcla de sustrato de cloro apropiado (1 equiv.), carbonato de potasio (2,4 equivalentes) y el correspondiente éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,3 equiv) en acetonitrilo/agua (1: 1) (0,041 M de sustrato de cloro) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio⁰ (0,05 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 95 °C durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre HCl acuoso y CH₂Cl₂ y se lavó con HCl acuoso. La fase acuosa combinada se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x), se neutralizó con NaOH acuoso (2 N) para dar una solución turbia que se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 4% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

Condiciones F:

- 5 A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,0 equiv), y el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,5 equiv) en acetonitrilo/agua (1:1) (0,028 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 4 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado que se recrystalizó a partir de hexano/dietil éter.

Condiciones G:

- 10 A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (3,0 equiv), y el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,05 equiv) en acetonitrilo/agua (1:1) (0,068 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre salmuera y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 4 % MeOH en CH₂Cl₂ para dar los productos deseados que se recrystalizaron a partir de hexano/ CH₂Cl₂.
- 15

Condiciones H:

- 20 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (3,0 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv) en acetonitrilo/agua (0,1 M de sustrato de cloro) se agitó a 100 °C durante 8 horas. Al completarse, la muestra se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó entonces por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Condiciones I:

Las Condiciones I fueron similares a las Condiciones H aparte del método de calentamiento: 100 °C durante 2 horas.

Condiciones J:

- 25 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (1,2 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,2 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv) en acetonitrilo/agua (0,03 M de sustrato de cloro) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Al completarse, la muestra se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó entonces por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Condiciones K:

- 30 Las Condiciones K fueron similares a las Condiciones G aparte del método de calentamiento: 100 °C durante 16 horas.

Condiciones L:

- 35 A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv), y el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,10 equiv) en acetonitrilo/agua (1:1) (0,041 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (100 °C, ajuste de absorción del medio) durante 90 minutos. Al completarse, la mezcla de reacción se concentró parcialmente. El residuo se sometió a partición entre agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo y *n*-butanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 30 a 10 % de hexano en acetato de etilo para dar el producto deseado que se recrystalizó a partir de hexano/ CH₂Cl₂.

- 40 Condiciones M:

- 45 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), fluoruro de cesio (3,0 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv) en acetonitrilo/agua (0,09 M de sustrato de cloro) se agitó a 115 °C durante 48 horas. Al completarse, la muestra se concentró *in vacuo* hasta la mitad del volumen original. El residuo se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano para dar el producto deseado.

Condiciones N:

- 50 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), Fosfato tripotásico (1,5 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,05 equiv) y bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0,05 equiv) se suspendió en dioxano (0,16 M de sustrato de cloro). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (170 °C, ajuste de absorción del medio) durante 45 minutos. Al completarse, la muestra se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo crudo se

purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 40 a 100 % de acetato de etilo en hexano para dar el producto deseado.

Condiciones O:

- 5 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfino) paladio⁰ (0,05 equiv) en *n*-butanol (0,068 M de sustrato de cloro) se agitó a 95 °C durante 15 minutos. Una vez terminado, el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 30 a 100 % de acetato de etilo en hexano para dar el producto deseado que se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano.

10 Condiciones P:

- 15 A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,0 equiv), y el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (2,0 equiv) en acetonitrilo/agua (1:1) (0,041 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (120 °C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completadas las muestras se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con CH₂Cl₂ y se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó entonces por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Condiciones Q:

- 20 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfino) paladio⁰ (0,05 equiv) se disolvieron en *n*-butanol (0,056 M de sustrato de cloro). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (150 °C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. Una vez completadas las muestras se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con CH₂Cl₂ y metanol y luego se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo y luego 5 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

25 Condiciones R:

- 30 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,2 equiv) y tetrakis(trifenilfosfino) paladio⁰ (0,05 equiv) en acetonitrilo/agua (0,05 M de sustrato de cloro) se agitó a 115 °C durante 1,5 horas. Una vez terminada la reacción cruda se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 5 a 20 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

Condiciones S:

- 35 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (10,0 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,2 equiv) y tetrakis(trifenilfosfino) paladio⁰ (0,05 equiv) en acetonitrilo/agua (0,1 M de sustrato de cloro) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 5 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado que se recrystalizó a partir de hexano/ CH₂Cl₂.

Condiciones T:

- 40 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,0 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (2,0 equiv) y tetrakis(trifenilfosfino) paladio⁰ (0,05 equiv) se disolvió en acetonitrilo/agua (0,02 M de sustrato de cloro). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (130 °C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. Al completarse, la muestra se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 5 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

45 Condiciones U:

- 50 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (3,0 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,0 equiv) y tetrakis(trifenilfosfino) paladio⁰ (0,05 equiv) en acetonitrilo/agua (0,1 M de sustrato de cloro) se agitó a 110 °C durante 8 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 2 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado que se recrystalizó a partir de hexano/ CH₂Cl₂.

Condiciones V:

- 5 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), fluoruro de cesio (3,0 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv) en acetonitrilo/agua (0,1 M de sustrato de cloro) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 5 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado que se recrystalizó a partir de hexano/CH₂Cl₂.

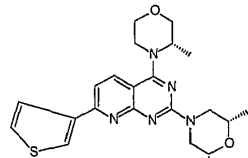
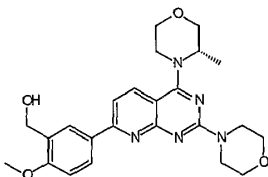
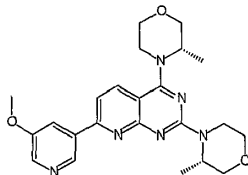
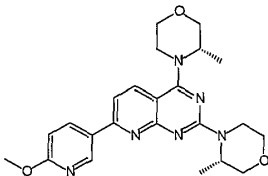
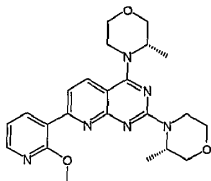
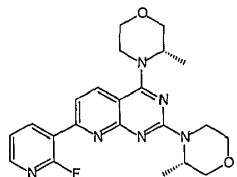
Condiciones W:

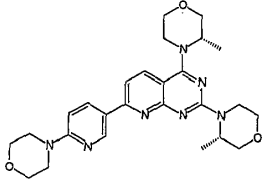
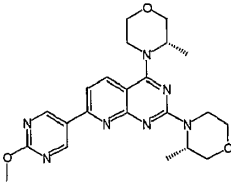
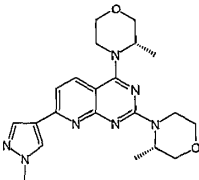
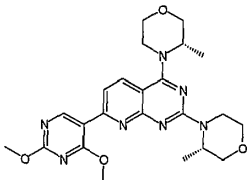
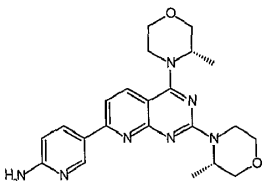
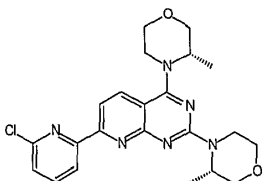
- 10 Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv), el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv) se disolvió en acetonitrilo/agua (0,04 M de sustrato de cloro). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (110 °C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 2 % de MeOH en TBME para dar el producto deseado.

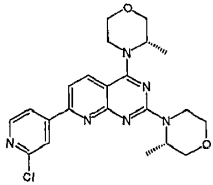
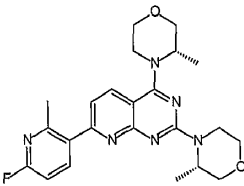
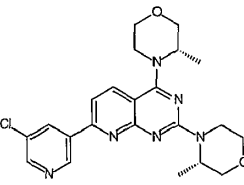
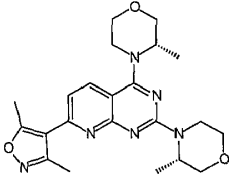
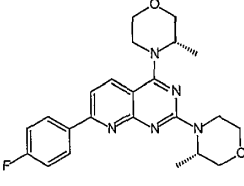
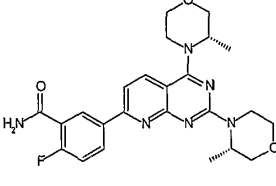
Tabla 1:

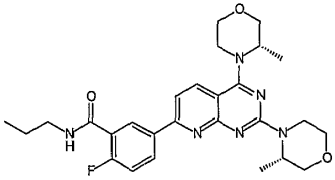
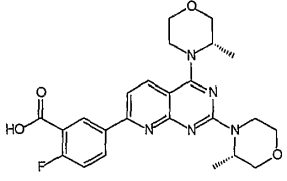
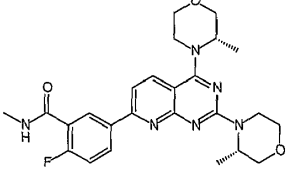
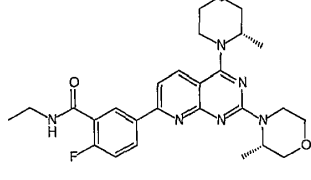
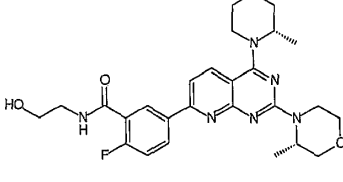
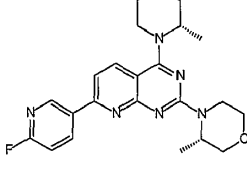
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1a	96	7,66	466,6	A	
1b	99	4,31	480,4	A	
1c	98	4,67	478,4	A	
1d	99	4,13	406,2	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1e	99	3,94	422,3	A	
1f	99	4,32	420,3	A	
1g	99	3,83	436,3	A	
1h	89	3,99	422,2	A	
1i	96	3,85	436,3	A	
1j	99	4,5	420,3	A	

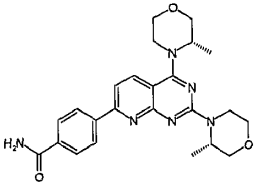
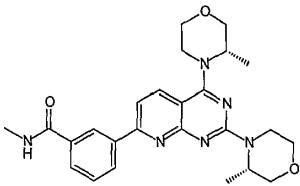
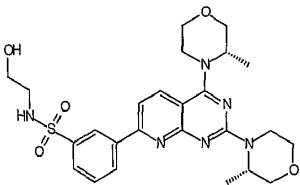
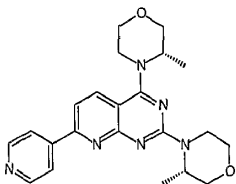
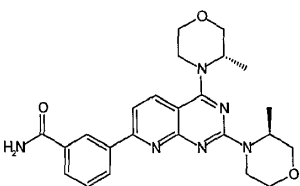
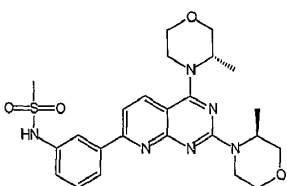
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1k	98	4,49	426,3	A	
1l	100	3,91	452,3	A	
1m	99	3,99	437,4	B	
1n	99	4,2	437,4	B	
1o	99	4,23	437,4	B	
1p	99	4,16	425,4	B	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1q	98	4,1	492,5	B	
1r	98	1,09	438,4	B	
1s	99	3,98	410,4	B	
1t	100	4,04	468,5	B	
1u	100	4,95	422,3	B	
1v	98	4,32	441,4	B	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1w	91	6,46	441,3	B	
1x	98	7,16	439,3	B	
1y	97	6,54	441,4	B	
1z	95	5,92	425,5	B	
1aa	100	8,28	424,4	B	
1ab	99	6,67	467,4	B	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1ac	100	8,01	509,5	B	
1ad	100	7,23	468,4	B	
1ae	100	6,99	481,4	B	
1af	99	7,55	495,4	B	
1ag	100	6,51	511,4	B	
1ah	99	6,95	425,2	B	

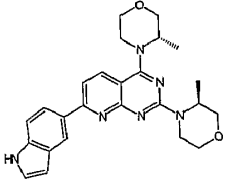
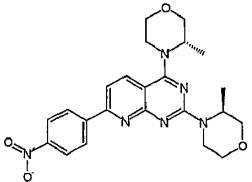
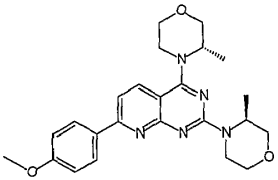
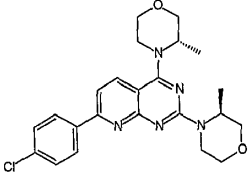
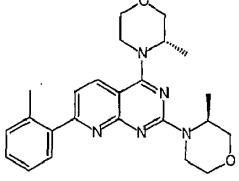
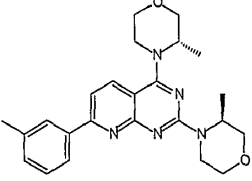
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1ai	89	7,52	465,2	B	
1aj	80	4,5	459,3	B	
1ak	97	6,79	463,2	C	
1al	99	4,07	491,4	C	
1am	99	3,94	484,3	C	
1an	99	3,95	484,3	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1ao	97	3,75	449,3	C	
1ap	99	3,86	463,3	C	
1aq	99	3,87	529,4	D	
1ar	99	3,41	407,3	E	
1as	98	6,59	449,4	F	
1at	97	4,05	499,3	G	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1au	96	7	425,3	G	
1av	99	4,28	449,4	H	
1aw	97	4,33	431,3	I	
1ax	99	3,99	450,5	J	
1ay	98	4,19	443,3	K	
1az	100	8,94	421,2	L	

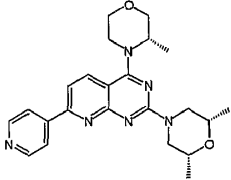
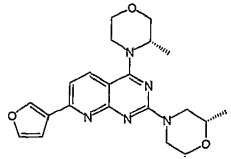
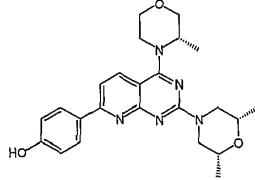
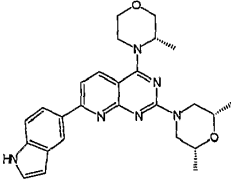
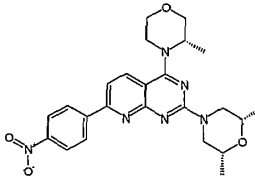
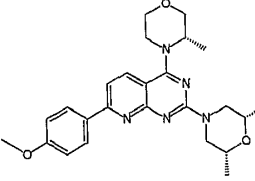
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1ba	100	4,28	464,5	M	
1bb	98	8,16	450,3	N	
1bc	99	3,99	454,4	O	
1bd	90	8,4	485,3	P	
1be	99	3,91	507,4	C	
1bf	99	3,39	532,4	C	

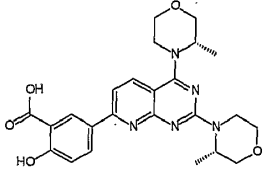
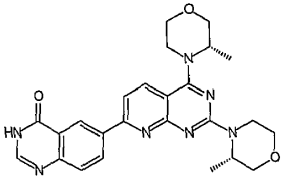
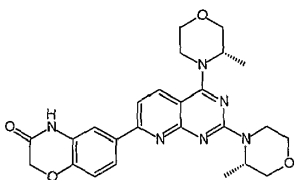
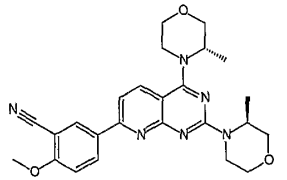
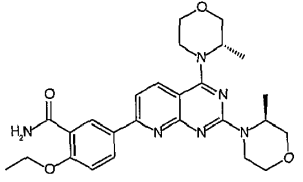
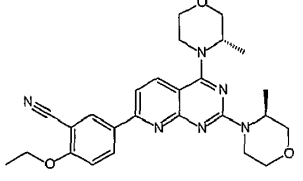
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1bg	97	4,19	494,4	M	
1bh	98	4,15	474,3	Q	
1bi	96	4,13	474,4	R	
1bj	94	3,99	492,3	R	
1bk	98	4,04	517,4	S	
1bl	98	4,13	431,2	B	

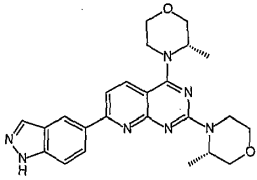
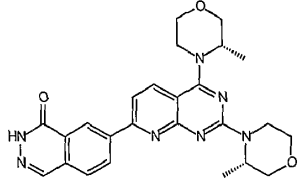
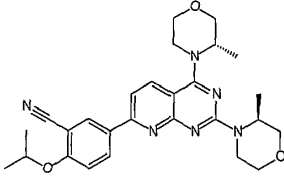
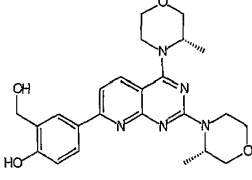
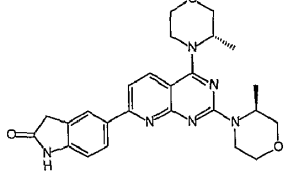
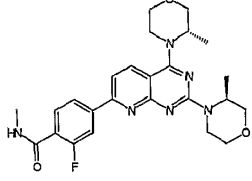
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1bm	98	4,27	445,3	B	
1bn	97	4,27	451,2	B	
1bo	99	4,21	436,3	B	
1bp	99	4,40	440,2	B	
1bq	87	4,22	420,3	B	
1br	93	4,40	420,3	B	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1bs	94	4,30	454,2	B	
1bt	95	4,32	436,3	B	
1bu	99	3,53	407,3	B	
1bv	99	3,94	396,3	B	
1bw	85	4,49	445,3	B	
1bx	99	4,59	450,3	B	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1by	98	4,20	450,3	B	
1bz	87	4,30	436,3	B	
1ca	99	4,62	434,4	B	
1cb	99	4,74	434,4	B	
1cc	92	4,67	463,0	B	
1cd	99	4,63	450,4	B	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1ce	85	3,71	421,3	B	
1cf	98	4,35	410,3	B	
1cg	97	4,34	436,3	B	
1ch	98	4,48	459,3	B	
1ci	87	4,49	465,3	B	
1cj	100	4,50	450,3	B	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1ck	99	4,14	466,5	T	
1cl	100	3,8	474,4	P	
1cm	99	4,01	477,3	T	
1cn	99	4,73	474,3	E	
1co	99	4,08	477,3	D	
1cp	87	4,48	461,3	D	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1cq	84	7,44	493,4	L	
1cr	97	3,85	475,3	T	
1cs	100	4,63	450,4	D	
1ct	99		464,3	S	
1cu	100	3,89	436,2	B	
1cv	100	3,89		J	

Nota:

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de los correspondientes ácidos borónicos: 1aa, 1ab, 1ac, 1ad, 1ae, 1af, 1ag, 1ah, 1ai, 1aj, 1ak, 1al, 1am, 1an, 1ao, 1ap, 1aq, 1as, 1at, 1au, 1av, 1aw, 1ax, 1ay, 1az, 1ba, 1bb, 1bd, 1be, 1bk, 1bl, 1bm, 1bn, 1bo, 1bp, 1bq, 1br, 1bs, 1bt, 1bu, 1bv, 1bw, 1bx, 1by, 1bz, 1ca, 1cb, 1cc, 1cd, 1cf, 1cg, 1ch, 1ci, 1cj, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1j, 1k, 1n, 1o, 1p, 1r, 1t, 1w, 1x, 1y 1cn, 1co, 1cp, 1cs, 1cv y 1z.

- 5 Los siguientes Ejemplos se sintetizaron a partir de los correspondientes ésteres de boro de pinacolato: 1a-c, 1ck, 1cl, 1cm, 1cq, 1cr, 1ct, 1cu, 1ar, 1bf, 1ce, 1m, 1q, 1s, 1u y 1v.

Datos de RMN para Ejemplo 1n

- 10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,88 (ArH, d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,55 (ArH, dd, $J = 8,70, 2,45$ Hz, 1H), 8,04 (ArH, d, $J = 8,43$ Hz, 1H), 7,42 (ArH, d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 6,88 (ArH, d, $J = 8,70$ Hz, 1H), 5,0₁₋₄,90 (CH, m, 1H), 4,65 (CH, d, $J = 13,12$ Hz, 1H), 4,40 (CH, d, $J = 6,68$ Hz, 1H), 4,04 ($\text{OCH}_3 + \text{CH}_2$, s, 5H), 3,96-3,69 (CH_2 , m, 7H), 3,60 (CH, dt, $J = 11,86, 11,60, 2,67$ Hz, 1H), 3,40 (CH, dt, $J = 13,01, 12,73, 3,60$ Hz, 1H), 1,50 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,39 (CH_3 , d, $J = 6,81$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,41, 165,29, 162,98, 160,10, 160,01, 146,58, 138,51, 134,81, 128,05, 112,42, 110,84, 104,75, 71,29, 70,92, 67,26, 66,92, 53,75, 52,87, 46,94, 44,43, 39,33, 14,73 y 14,36.

- 15 Datos de RMN para Ejemplo 1u

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,80 (ArH, d, $J = 1,91$ Hz, 1H), 8,39 (ArH, dd, $J = 8,66, 2,39$ Hz, 1H), 7,96 (ArH, d, $J = 8,48$ Hz, 1H), 7,35 (ArH, d, $J = 8,49$ Hz, 1H), 6,59 (ArH, d, $J = 8,66$ Hz, 1H), 4,91 (CH, dd, $J = 4,15, 1,62$ Hz, 1H), 4,78 (NH_2 , s, 2H), 4,67-4,55 (CH, m, 1H), 4,34 (CH, d, $J = 6,88$ Hz, 1H), 4,04-3,91 (CH_2 , m, 2H), 3,90-3,64 (CH_2 , m, 7H), 3,62-3,49 (CH_2 , m, 1H), 3,44-3,29 (CH_2 , m, 1H), 1,45 (CH_3 , d, $J = 6,77$ Hz, 3H), 1,34 (CH_3 , d, $J = 6,82$ Hz, 3H)

- 20 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,54, 163,10, 160,45, 160,13, 159,45, 148,10, 137,82, 134,76, 125,17, 112,16, 108,45, 104,59, 71,44, 71,06, 67,41, 67,07, 52,98, 47,05, 44,56, 36,46, 14,84 y 14,75.

Datos de RMN para Ejemplo 1ag

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,59 (ArH, dd, $J = 7,33, 2,43$ Hz, 1H), 8,40 (ArH, ddd, $J = 8,53, 5,03, 2,47$ Hz, 1H), 7,97 (ArH, d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 7,42 (ArH, d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 7,20-7,10 (ArH, m, 1 H), 4,84 (CH, dd, $J = 3,67, 2,96$ Hz, 1H), 4,53 (CH, d, $J = 12,77$ Hz, 1H), 4,33 (CH_2 , d, $J = 6,83$ Hz, 1H), 3,99-3,89 (CH_2 , m, 2H), 3,86-3,77 (CH_2 , m, 4H), 3,75-3,65 (CH_2 , m, 5H), 3,67-3,32 (CH_2 , m, 3H), 3,57-3,45 (CH_2 , m, 1H), 3,36-3,26 (CH_2 , m, 1H), 1,42 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,30 (CH_3 , d, $J = 6,82$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,26, 164,26, 162,74, 160,29, 159,93, 135,52, 135,11, 133,47, 133,34, 130,89, 116,84, 116,51, 113,11, 105,11, 71,26, 70,91, 67,11, 66,91, 62,20, 52,79, 47,02, 44,46, 43,02, 39,36, 14,77 y 14,37.

- 30 Datos de RMN para Ejemplo 1aq

- 35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,61 (ArH, t, $J = 1,46, 1,46$ Hz, 1H), 8,33 (ArH, d, $J = 7,84$ Hz, 1H), 8,06 (ArH, d, $J = 8,37$ Hz, 1H), 7,90 (ArH, s, 1H), 7,62 (ArH, d, $J = 7,84$ Hz, 1H), 7,44 (ArH, d, $J = 8,38$ Hz, 1H), 5,30 (CH_2 , s, 1H), 4,97-4,84 (CH_2 , m, 1H), 4,64-4,52 (CH_2 , m, 1H), 4,45-4,34 (CH_2 , m, 1H), 4,06-3,94 (CH_2 , m, 2H), 3,93-3,64 (CH_2 , m, 8H), 3,6₁₋₃,51 (CH_2 , m, 1H), 3,45-3,30 (CH_2 , m, 1H), 3,19 (CH_2 , d, $J = 4,84$ Hz, 2H), 1,49 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,36 (CH_3 , d, $J = 6,82$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 160,22, 140,70, 140,01, 134,25, 131,82, 129,24, 128,02, 126,34, 113,12, 105,41, 104,65, 71,23, 70,87, 66,88, 61,03, 52,85, 47,04, 45,34, 44,42, 39,35, 14,78 y 14,38.

Datos de RMN para Ejemplo 1ar

- 40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,81-8,73 (ArH, m, 2H), 8,14-7,99 (ArH, m, 3H), 7,48 (ArH, d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 5,02-4,89 (CH, m, 1H), 4,69-4,59 (CH_2 , m, 1H), 4,41 (CH, d, $J = 6,84$ Hz, 1H), 4,08-3,96 (CH_2 , m, 2H), 3,82 (H_2 , dddd, $J = 19,69, 14,05, 6,26, 3,77$ Hz, 7H), 3,65-3,53 (CH_2 , m, 1H), 3,48-3,31 (CH_2 , m, 1H), 1,51 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,38 (CH_3 , d, $J = 6,83$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,29, 162,96, 160,03, 159,82, 150,36, 145,80, 135,20, 121,83, 113,02, 105,93, 71,24, 70,87, 67,21, 66,87, 52,88, 46,99, 44,45, 39,35, 14,76 y 14,41.

- 45 Datos de RMN para Ejemplo 1as

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,67 (ArH, t, $J = 1,54, 1,54$ Hz, 1H), 8,29 (ArH, dd, $J = 6,60, 1,28$ Hz, 1H), 8,07 (ArH, d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 8,0₃₋₇,98 (ArH, m, 2H), 7,62-7,49 (ArH, m, 2H), 4,98-4,89 (CH, m, br, 1H), 4,67-4,59 (CH, m, br, 1H), 4,41 (CH, d, $J = 6,78$ Hz, 1H), 4,05-3,66 (CH_2 , m, 10H), 3,64-3,34 (CH_2 , m, 3H), 1,75 (s, 1,5H), 1,50 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,38 (CH_3 , d, $J = 6,82$ Hz, 3H).

ES 2 648 388 T3

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 168,86, 165,34, 162,90, 161,21, 160,01, 138,97, 135,00, 133,74, 131,09, 129,23, 128,98, 126,52, 113,20, 105,20, 100,00, 71,23, 70,89, 67,22, 66,90, 52,82, 46,97, 44,45, 39,34, 14,75 y 14,36

Datos de RMN para Ejemplo 1at

5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (ArH, d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,98 (ArH, d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,86-7,79 (ArH, m, 1H), 7,46-7,33 (ArH, m, 3H), 7,23 (NH, s, 1H), 4,83 (CH, dd, J = 3,58,2,50 Hz, 1H), 4,56-4,46 (CH, m, 1H), 4,32 (CH, d, J = 6,74 Hz, 1H), 3,93-3,89 (CH₂, m, 2H), 3,88-3,77 (CH₂, m, 2H), 3,76-3,58 (CH₂, m, 5H), 3,49 (CH₂, dt, J = 11,76, 11,38, 2,76 Hz, 1H), 3,35-3,20 (CH₂, m, 1H), 2,89 (SCH₃, s, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,27 (CH₃, d, J = 5,25, Hz, 3H)

10 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,32, 162,87, 161,30, 159,96, 140,41, 137,57, 135,01, 129,92, 124,55, 122,25, 120,57, 113,32, 105,24, 71,25, 70,90, 67,22, 66,91, 52,86, 46,99, 44,42, 39,40, 31,60, 22,66, 14,77 y 14,12.

Datos de RMN para Ejemplo 1ax

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,88 (ArH, t, J = 1,52, 1,52 Hz, 1H), 8,32-8,25 (ArH, m, 1H), 8,13-8,06 (ArH, m, 1H), 7,99 (ArH, d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,53-7,39 (ArH, m, 2H), 4,90-4,80 (CH, m, 1H), 4,58-4,48 (CH, m, 1H), 4,33 (CH, d, J = 6,90 Hz, 1H), 3,95-3,65 (CH₂, + OH m, 8H), 3,64 (CH₂, d, J = 2,85 Hz, 2H), 3,56-3,45 (CH, m, 1H), 3,31 (CH, d, J = 3,67 Hz, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,79 Hz, 3H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 169,20, 165,22, 161,32, 159,85, 139,91, 135,01, 131,39, 129,70, 128,71, 113,31, 70,90, 67,10, 52,80, 47,07, 44,42, 39,36, 14,77 y 14,37.

Datos de RMN para Ejemplo 1az

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04-7,95 (ArH, m, 2H), 7,87 (ArH, d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,32 (ArH, d, J = 8,55 Hz, 1H), 6,71-6,64 (ArH, m, 2H), 4,92-4,81 (CH, m, 1H), 4,57 (CH, d, br, 1H), 4,29 (CH₂, d, J = 7,10 Hz, 1H), 3,91 (CH₂, m, 2H), 3,82-3,58 (CH₂ + NH₂, m, 9H), 3,48 (CH₂, dd, J = 11,36,2,76 Hz, 1H), 3,33 (CH₂, dd, J = 13,48, 3,61 Hz, 1H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,28 (CH₃, d, J = 6,82 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,28, 162,18, 148,68, 135,36, 129,54, 119,67, 114,75, 112,63, 104,43, 104,00, 71,29, 70,94, 67,27, 67,12, 66,95, 52,78, 44,45, 39,15, 14,74 y 14,37.

25 Datos de RMN para Ejemplo 1ba

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,69 (ArH, t, J = 1,58, 1,58 Hz, 1H), 8,44-8,33 (ArH, m, 1H), 8,11-8,03 (ArH, m, 1H), 7,99 (ArH, d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,57-7,38 (ArH, m, 2H), 4,87 (CH₂, dd, J = 4,84, 0,43 Hz, 1H), 4,57 (CH, d, J = 12,80 Hz, 1H), 4,31 (CH₂, t, J = 6,72, 6,72 Hz, 1H), 3,94 (CH₂, dd, J = 11,15, 3,26 Hz, 2H), 3,90 (OCH₃, d, J = 6,23 Hz, 3H), 3,83-3,62 (CH₂, m, 7H), 3,57-3,45 (CH₂, m, 1H), 3,39-3,24 (CH₂, m, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 166,92, 165,41, 162,93, 161,43, 161,01, 139,13, 134,91, 132,51, 130,87, 130,57, 128,87, 113,26, 105,16, 71,29, 70,91, 67,25, 66,91, 52,86, 52,18, 46,96, 44,45, 14,77 y 14,37.

Datos de RMN para Ejemplo 1bc

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ ppm 8,37 (ArH, dd, J = 7,40, 2,26 Hz, 1H), 8,20 (ArH, d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,14-8,05 (ArH, m, 1H), 7,62 (ArH, d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,29 (ArH, dd, J = 9,77, 8,71 Hz, 1H), 5,42 (CH, t, J = 5,76, 5,76 Hz, 1H), 4,77 (CH, dd, J = 6,57, 1,98 Hz, 1H), 4,65 (CH₂OH, d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,51-4,37 (CH₂, m, 2H), 3,98-3,83 (CH₂, m, 3H), 3,80-3,70 (CH₂, m, 2H), 3,69-3,56 (CH₂, m, 4H), 3,45 (CH₂, dt, J = 11,86, 11,77, 2,75 Hz, 1H), 3,30-3,16 (CH₂, m, 3H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H)

40 ¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ ppm 164,91, 162,60, 160,18, 159,82, 136,10, 134,86, 130,19, 129,99, 128,61, 128,27, 128,15, 115,85, 115,57, 113,00, 104,80, 70,89, 70,66, 66,84, 66,67, 52,29, 46,76, 44,34, 14,84 y 14,34.

Datos de RMN para Ejemplo 1bd

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ ppm 8,63 (ArH, t, J = 1,49, 1,49 Hz, 1H), 8,26 (ArH, d, J = 7,95 Hz, 1H), 8,17 (ArH, d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,91-7,80 (ArH, m, 1H), 7,62 (ArH, dd, J = 14,96, 8,10 Hz, 2H), 7,37 (NH₂, s, 2H), 4,69 (CH, dd, J = 6,21, 1,34 Hz, 1H), 4,35 (CH₂, d, J = 13,74 Hz, 2H), 3,91-3,74 (CH₂, m, 3H), 3,73-3,46 (CH₂, m, 6H), 3,36 (CH₂, dt, J = 11,82, 11,71,2,49 Hz, 1H), 2,41 (CH₂, td, J = 3,46, 1,69, 1,69 Hz, 1H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,74 Hz, 3H), 1,17 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz) δ ppm 164,85, 162,63, 159,86, 159,49, 145,34, 139,35, 136,44, 130,73, 129,98, 127,34, 124,96, 113,18, 105,38, 79,87, 79,43, 78,99, 70,89, 70,67, 66,85, 66,67, 52,29, 46,79, 44,37, 14,88 y 14,41.

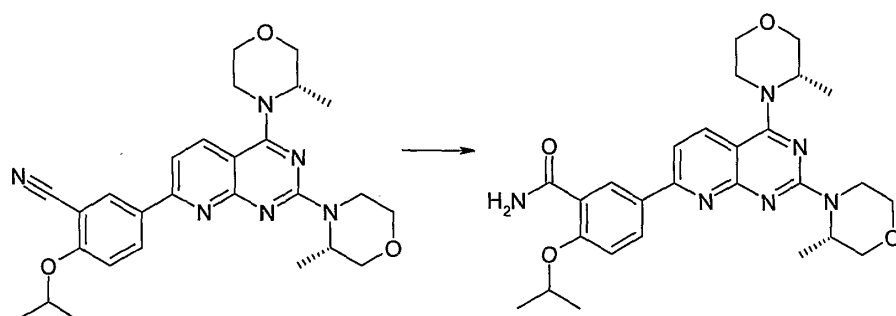
Datos de RMN para Ejemplo 1bk

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,19 (ArH, dd, $J = 7,62, 2,22$ Hz, 1H), 8,12 (ArH, ddd, $J = 8,54, 5,03, 2,25$ Hz, 1H), 8,01 (ArH, d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 7,38 (ArH, d, $J = 8,43$ Hz, 1H), 7,24-7,19 (ArH, m, 1H), 6,83 (NH, s, br, 1H), 4,98-4,85 (CH, m, 1H), 4,67-4,55 (CH, m, 1H), 4,36 (CH_2 , d, $J = 6,95$ Hz, 1H), 4,06-3,93 (CH_2 , m, 2H), 3,91-3,65 (CH_2 , m, 1H), 3,53 (CH_2 , dd, $J = 11,40, 2,69$ Hz, 1H), 3,44-3,28 (CH_2 , m, 1H), 3,07 (SCH3, s, 3H), 1,47 (CH_3 , d, $J = 6,77$ Hz, 3H), 1,34 (CH_3 , d, $J = 6,81$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,45, 162,93, 160,61, 160,12, 157,28, 153,99, 136,32, 135,15, 123,51, 116,31, 116,05, 113,26, 105,18, 71,39, 71,01, 67,36, 67,01, 53,00, 47,07, 44,51, 39,44, 31,71, 22,77 14,86, y 14,95.

Los compuestos también se sintetizaron de acuerdo con los siguientes procedimientos:

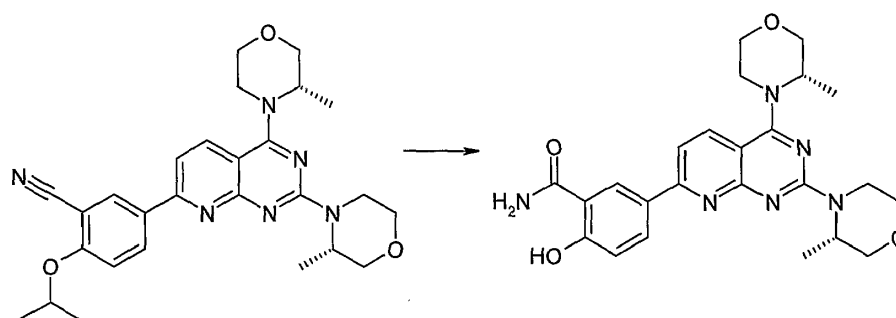
Procedimiento para la síntesis de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-isopropoxi-benzamida (Ejemplo 1cw)



Se agregó 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidin-7-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo en porciones a H_2SO_4 concentrado (sustrato 0,1 M en ácido). La reacción se calentó hasta 90 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta que todo el material de partida se había disuelto para dar una solución de color rojo brillante. La mezcla se enfrió y se añadió agua (2 volúmenes de reacción) gota a gota, luego la solución se neutralizó mediante la adición cuidadosa de NaOH sólido hasta que se alcanzó el pH 4-5. La mezcla se enfrió y se neutralizó por adición de NaOH 2N y después se extrajo utilizando EtOAc (2 x 10 volúmenes de reacción). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron in vacuo para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) utilizando MeOH/DCM-0: 100, pasando a 5:95 como eluyente para dar el producto deseado como un polvo de color amarillo.

5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-isopropoxi-benzamida: (53 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):507,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 3,01 min)

Procedimiento para la síntesis de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-benzamida (Ejemplo 1cx)

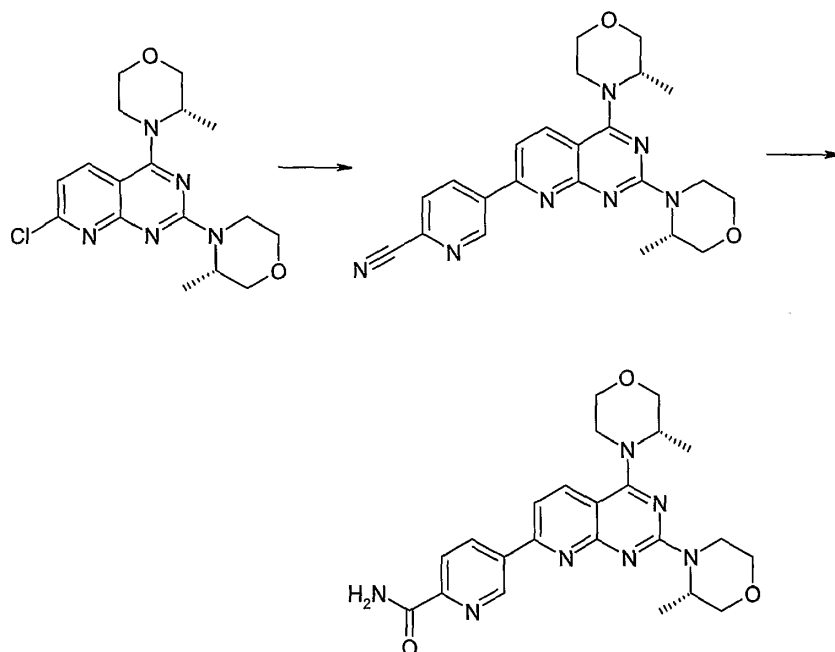


Se agregó 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidin-7-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo en porciones a H_2SO_4 concentrado (sustrato 0,1 M en ácido). La reacción se calentó hasta 90 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta que todo el material de partida se había disuelto para dar una solución de color rojo brillante. La mezcla se enfrió y se añadió agua (2 volúmenes de reacción) gota a gota, después la solución se neutralizó mediante la adición cuidadosa de NaOH sólido hasta que se alcanzó el pH 4-5. La mezcla se enfrió y se neutralizó por adición de NaOH 2N y después se extrajo utilizando EtOAc (2 x 10 volúmenes de reacción). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) utilizando MeOH/DCM-0: 100, pasando a 5:95 como eluyente para dar el producto deseado como un polvo de color amarillo.

5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxibenzamida: (44 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):465,4 [M+H]⁺, R/T = 2,70 min)

Procedimiento para la síntesis de amida del ácido 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 1cy)

5



La síntesis de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-carbonitrilo se llevó a cabo como sigue:-

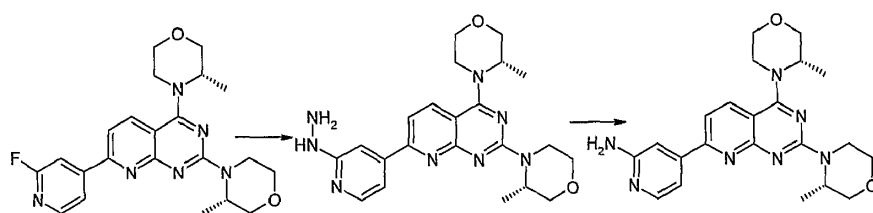
10 Al sustrato de cloro apropiado (1 equiv.), se añadió carbonato de potasio (3 equivalentes) y el ácido borónico o éster de boro de pinacolato apropiado (1,1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio⁰ (0,05 equiv) que se disolvieron en N, N-dimetilacetamida 0,17 M de sustrato de cloro). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se selló y se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 15 minutos. La mezcla se concentró in vacuo y luego se suspendió en t-butilmetil éter, se filtró y se secó para dar el producto deseado.

15 5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-carbonitrilo: (84 % de rendimiento, 93 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):191,3 [M+H]⁺, R/T = 2,29 min)

20 A una suspensión de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-carbonitrilo 1 equiv.) en H₂SO₄ concentrado. La mezcla se calentó hasta 90°C hasta que se formó una solución de color marrón pálido. La mezcla se dejó enfriar y luego se basificó con solución de NaOH al 50% p/p. La mezcla acuosa se extrajo utilizando EtOAc (3 X 2 volúmenes de reacción). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un sólido de color amarillo pálido que se trituró con EtOAc para dar el producto deseado.

Amida del ácido 5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-carboxílico: 93 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):450,4 [M+H]⁺, R/T = 3,72 min)

25 Procedimiento para la síntesis de 4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamina (Ejemplo 1cz)



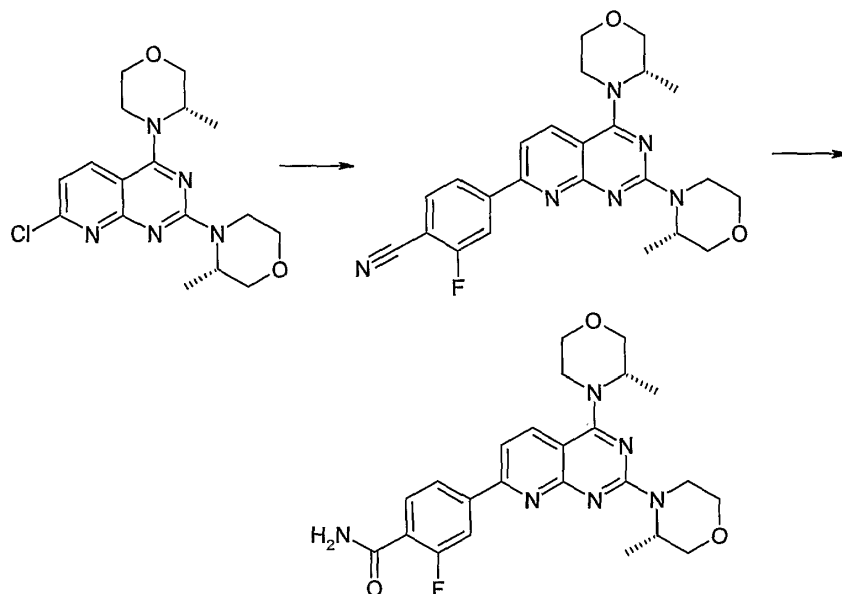
A una solución 1,2 M del compuesto 1au (1 equiv.) en THF se añadió hidrato de hidrazina (9 volúmenes de reacción). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (115 °C, ajuste de absorción del medio) durante 2 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (volumen de reacción 2X1). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar el producto deseado en forma adecuadamente limpia para su uso en reacciones posteriores.

5 {4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-hidrazina 7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-ftalazin-1-ona: (77 % de rendimiento, 84 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):437,4 [M+H]⁺, R/T = 2,23 min)

10 Una solución 0,12 M de {4-[2,4-bis -((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidin-7-il]-piridin-Il}-hidrazina 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-ftalazin-1-ona (1 equiv.) en EtOH se agregó a un autoclave revstido de vidrio que contenía RaNi activado. La reacción se mantuvo bajo 5 bar H₂ durante 30 horas. Después de completarse, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite™ y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea en fase reversa utilizando TFA/MeCN 5:95-0,1%/TFA/H₂O al 0,1% como eluyente para dar el producto deseado como un polvo de color amarillo.

15 4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamina: (70 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):422 [M+H]⁺, R/T = 2,25 min)

Procedimiento para la síntesis de 4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-benzamida (Ejemplo 1da).



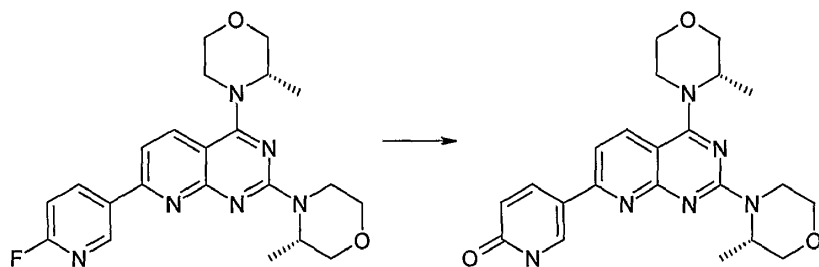
20 Al sustrato de cloro apropiado (1 equiv.), carbonato de potasio (2,5 equiv.) y el ácido borónico o éster de boro pinacolato apropiado (1,1 equiv.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio⁰ (0,05 equiv.) que se disolvieron en MeCN/H₂O (0,03 m de sustrato de cloro). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se selló y se expuso a radiación de microondas (110°C, ajuste de absorción del medio) durante 25 minutos. La mezcla se filtró y el precipitado se recogió, y se recrystalizó en MeCN/H₂O para dar el producto deseado.

25 4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-benzonitrilo: (49 % de rendimiento, 87 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):449 [M+H]⁺, R/T = 2,93 min)

30 4-[2,4-bis -((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d] pirimidin-7-il]-2-fluoro-benzonitrilo se disolvió ácido sulfúrico concentrado (sustrato 0,15 M en ácido). La reacción se calentó rápidamente hasta 90°C durante 5 minutos antes de enfriar la mezcla y se detuvo, cuidadosamente, con NaOH sólido hasta que la solución fue básica. La mezcla se extrajo con EtOAc/nBuOH (relación de reacción 2X1 volumen -1: 1). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un residuo que se purificó adicionalmente usando cromatografía instantánea (SiO₂) con TBME pasando a TBME/MeOH (95: 5) como eluyente, como un sólido de color amarillo.

35 Síntesis de 4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-benzamida: (71 % de rendimiento, 99 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):467 [M+H]⁺, R/T = 2,60 min)

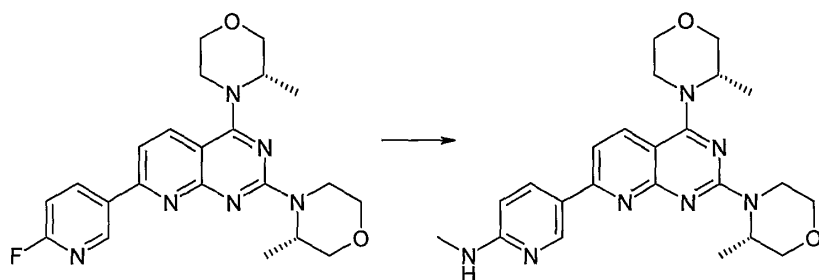
Procedimiento para la síntesis de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1db).



5 A una solución 0,2 M del compuesto 1ah (1 equiv.) en DMA se añadió una solución acuosa 1,6 M de hidróxido de sodio (5 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (110°C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se suspendió en agua y se sometió a sonicación para dar una solución turbia, se lavó con TBME, después se enfrió y se neutralizó con HCl 2M, formando un precipitado de color amarillo. El precipitado se filtró y se lavó con agua y TBME y se secó para dar el producto deseado.

10 5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1H-piridin-2-ona: (69 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):423 [M+H]⁺, R/T = 3,60 min)

Procedimiento para la síntesis de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1dc).



15 Al compuesto 1ah (1 equiv.) se añadió una solución de 40% de metilamina en metanol (100 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (115°C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. La solución se concentró in vacuo para dar un sólido de color amarillo. El residuo crudo se purificó entonces por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

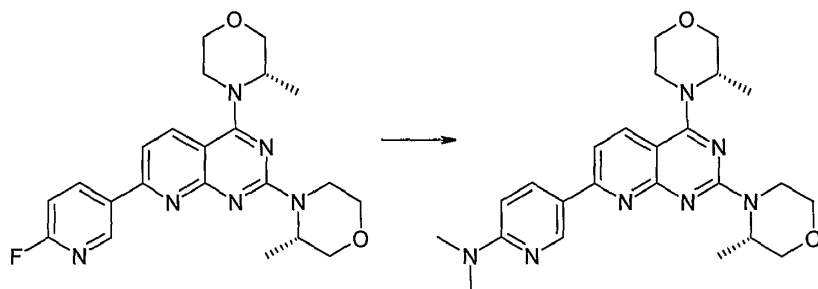
20 {5-[2,4-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-metilamina: (61 % de rendimiento, 99 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):436 [M+H]⁺, R/T = 3,34 min)

Datos de RMN para Ejemplo 1dc

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δ ppm 8,69 (ArH, d, J = 2,06 Hz, 1H), 8,56 (ArH, dd, J = 9,02, 2,32 Hz, 1H), 7,97 (ArH, d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,33 (ArH, d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,59 (ArH, d, J = 9,03 Hz, 1H), 5,92 (NH, s, br, 1H), 4,90 (CH₂, dd, J = 5,85, 0,41 Hz, 1H), 4,59 (CH₂, d, J = 12,53 Hz, 1H), 4,41-4,29 (CH₂, m, 1H), 4,05-3,93 (CH₂, m, 2H), 3,90-3,62 (CH₂, m, 8H), 3,62-3,50 (CH₂, m, 1H), 3,43-3,31 (CH₂, m, 1H), 3,00 (NCH₃, s, 3H), 1,47 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,82 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, δ ppm 167,59, 165,30, 162,90, 159,99, 158,84, 144,22, 139,19, 134,85, 123,35, 111,65, 106,51, 104,57, 71,28, 70,91, 67,24, 66,92, 52,83, 46,96, 44,42, 39,34, 29,05, 14,73 y 14,34.

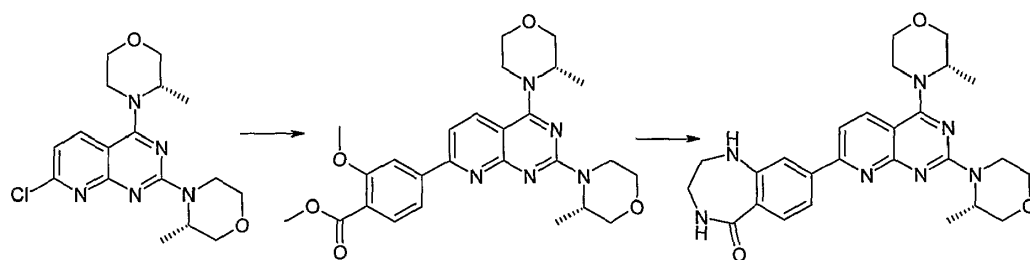
30 Procedimiento para la síntesis de {5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-dimetil-amina (Ejemplo 1dd).



A una solución del compuesto 1ah (1 equiv.) en THF (0,05 M) se añadió una solución de dimetilamina al 33% en etanol (200 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 40 minutos. La solución se concentró in vacuo para dar un sólido de color amarillo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

{5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-dimetil-amina: (54 % de rendimiento, 97 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):450 [M+H]⁺, R/T = 3,52 min)

Procedimiento para la síntesis de 8-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (Ejemplo 1de).



El sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv), pinacol éster del ácido 3-metoxi-4-metoxycarbonilfenilborónico (1,1 equiv) se suspendieron en (1:1) acetonitrilo/agua (0,1 M de sustrato de cloro (1 equiv). La mezcla se sometió a sonicación y se desgasificó durante 15 minutos con nitrógeno. A continuación se añadió tetraquis trifenilfosfina (0,05 equiv) y la mezcla se sometió a sonicación durante 5 minutos adicionales con nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. La reacción se enfrió y el residuo insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró hasta la mitad del volumen original y la mezcla de agua restante se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un aceite que se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con 50% a 100% de EtOAc/hexano.

Metil éster del ácido 4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxi-benzoico: (67 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):494 [M+H]⁺, R/T = 2,86 min)

Una solución de metil éster del ácido 4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxi-benzoico (1 equiv.) en etilendiamina (0,35 M) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió DMA a la solución (etilendiamina/DMA 1: 1,25). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (180°C, ajuste de absorción del medio) durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo para dar un sólido de color amarillo que después se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

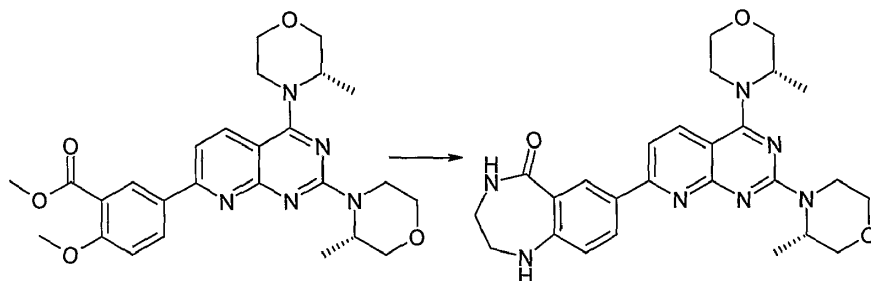
8-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona: (49 % de rendimiento, 99 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):490 [M+H]⁺, R/T = 3,52 min)

Datos de RMN para Ejemplo 1de

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,65 (NH, s, br, 1H), 8,01 (ArH, d, J = 8,38 Hz, 1H), 7,78 (ArH, s, 1H), 7,68 (ArH, s, 1H), 7,44 (ArH, dd, J = 18,50, 8,20 Hz, 2H), 4,93-4,77 (CH₂, m, 1H), 4,50 (CH₂, s, 1H), 4,46-4,32 (CH₂, m, 1H), 4,05-3,61 (CH₂, m, 14H), 3,53 (CH₂, d, J = 2,04 Hz, 1H), 3,41-3,26 (CH₂, m, 1H), 1,47 (CH₃, d, J = 6,76 Hz, 3H), 1,33 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ δ ppm 165,11, 165,07, 165,00, 163,41, 162,64, 161,07, 159,90, 144,87, 135,18, 129,50, 118,02, 116,80, 113,87, 109,20, 105,45, 71,20, 70,89, 67,14, 66,89, 52,77, 47,04, 44,76, 44,40, 39,33, 14,78 y 13,32.

Procedimiento para la síntesis de 7-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (Ejemplo 1df).



- 5 Una solución del compuesto 1bg (1 equiv.) en etilendiamina (0,35 M) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió DMA a la solución (etilendiamina/DMA 1: 1,25). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (180°C, ajuste de absorción del medio) durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó después por cromatografía de columna instantánea eluyendo con 0% a 20% de MeOH/CH₂Cl₂.

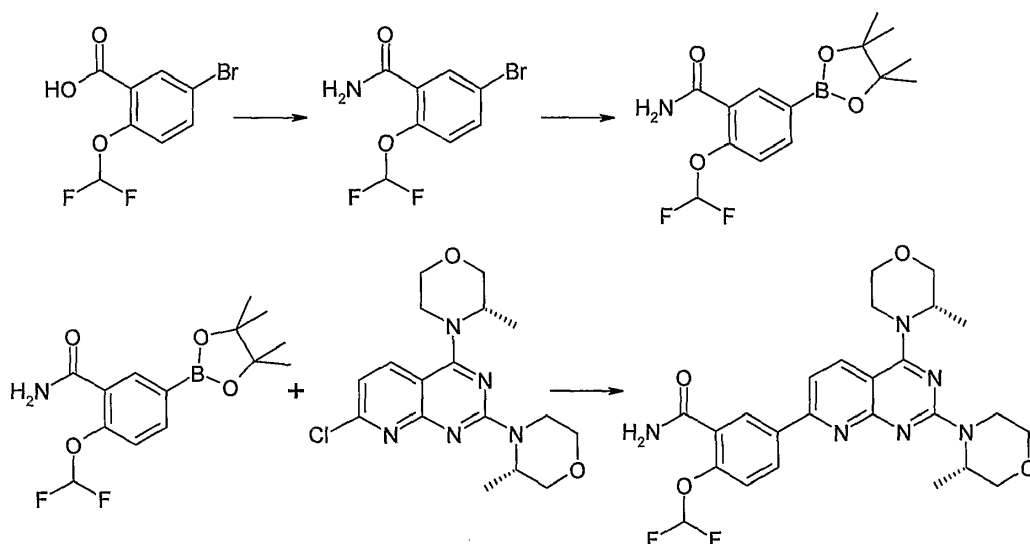
8-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona: (40 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS,ESP):490 [M+H]⁺, R/T = 3,49 min)

Datos de RMN para Ejemplo 1df

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,60 (ArH, d, J = 2,23 Hz, 1H), 7,93-7,83 (ArH, m, 2H), 7,34 (ArH, d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,89 (ArH, d, J = 8,97 Hz, 1H), 4,82-4,71 (CH₂, m, 1H), 4,47 (CH₂, dd, J = 7,28, 6,58 Hz, 1H), 4,30 (CH₂, d, J = 6,93 Hz, 1H), 3,95-3,55 (CH₂, m, 13H), 3,55-3,42 (CH₂, m, 1H), 3,35-3,21 (CH₂, m, 1H), 1,40 (CH₃, d, J = 6,77 Hz, 3H), 1,26 (CH₃, d, J = 6,80 Hz, 3H).

Procedimiento para la síntesis de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-difluorometoxi-benzamida (Ejemplo 1dg).

20



- 25 A una solución de ácido 5-bromo-2-difluorometoxi-benzoico (1 equiv.) en THF (0,1 M) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se suspendió en THF seco (0,04 M) y el gas amoníaco se burbujeó lentamente en la mezcla de reacción durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ mínimo y se añadió hexano para dar un precipitado blanco que se recogió por filtración in vacuo en una forma adecuadamente limpia para su uso en reacciones subsiguientes. 5-Bromo-2-difluorometoxi-benzamida: (45% de rendimiento, 73% de pureza)

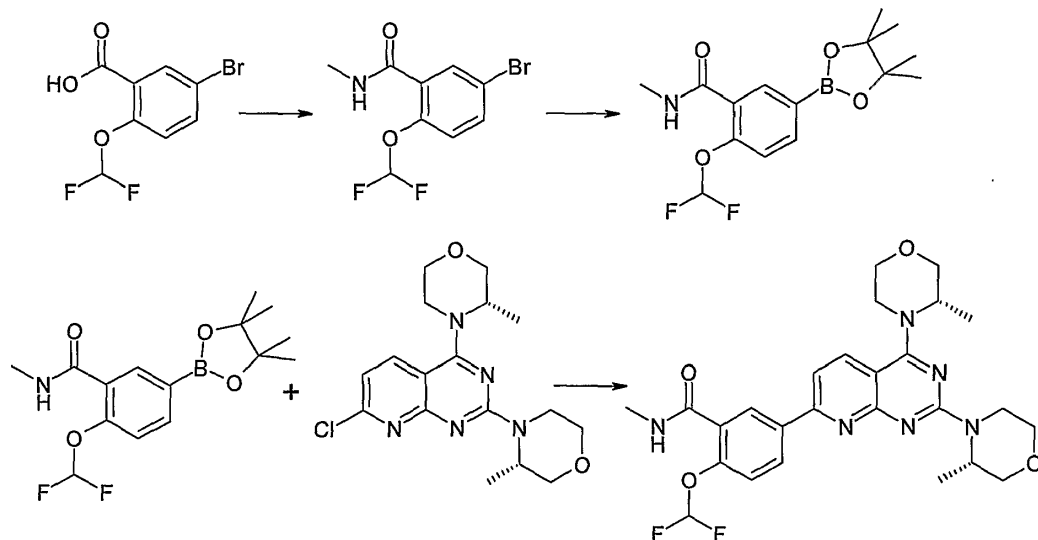
5-Bromo-2-difluorometoxi-benzamida: (45 % de rendimiento, 73 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 266/268 [M+H]⁺, R/T = 3,42 min)

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv.), acetato de potasio (3,5 equiv) y dppf (0,05 equiv) a una solución de 5-bromo-2-difluorometoxi-benzamida (1 equiv.) en dioxano (0,1 M). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió PdCl₂ (dppf) (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción, que se desgasificó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el producto deseado para su uso en las reacciones subsiguientes. 2-Difluorometoxi-5-(4,4,5, 5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzamida: (71% de rendimiento, crudo llevado adelante sin análisis adicional)

Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (3,0 equiv), 2-difluorometoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (1,1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv) en acetonitrilo/agua (0,1 M de sustrato de cloro) se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de completar se, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-difluorometoxi-benzamida: (14 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 515 [M+H]⁺, R/T = 7,40 min

Procedimiento para la síntesis de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-difluorometoxi-N-metil-benzamida (Ejemplo 1dh).



A una solución de ácido 5-bromo-2-difluorometoxi-benzoico (1 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadió trietilamina (4 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió HBTU (1,2 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió clorhidrato de metilamina (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el producto deseado en forma convenientemente limpia para usar en reacciones subsiguientes.

5-Bromo-2-difluorometoxi-N-metil-benzamida: (100 % de rendimiento, 75 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 280/282 [M+H]⁺, R/T = 3,55 min)

Se preparó 2-difluorometoxi-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il) -benzamida de manera similar a la 2-difluorometoxi-5- 4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il) -benzamida usando 5-bromo-2-difluorometoxi-N-metil-benzamida como material de partida.

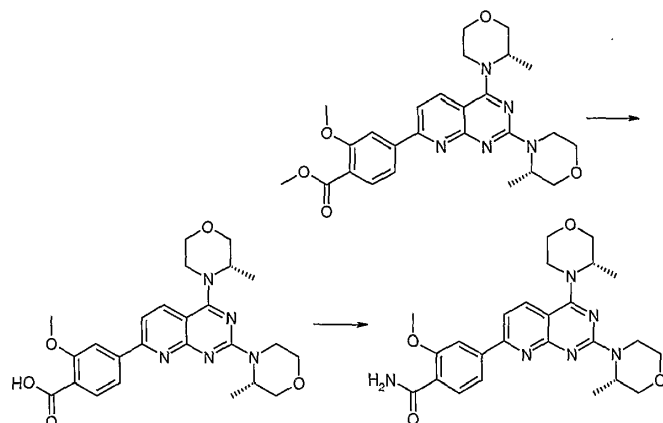
2-Difluorometoxi-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida: (100 % de rendimiento, crudo llevado adelante sin análisis adicional)

Una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (3,0 equiv), 2-difluorometoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (1,1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv) en

acetonitrilo/agua (0,1 M de sustrato de cloro) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de completar se, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

- 5 5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-difluorometoxi-N-metil-benzamida: (53 % de rendimiento, 87 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 421 [M+H]⁺, R/T = 4,06 min)

Procedimiento para la síntesis de 4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxi-benzamida (Ejemplo 1di).



- 10 Se disolvió metil éster del ácido 4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidin-7-il]-2-metoxi-benzoico (1 equiv) en metanol (0,2 M). Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 1 M y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 10% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

Ácido 4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxi-benzoico: (100 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 480 [M+H]⁺, R/T = 2,69 min)

- 20 El ácido 4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidin-7-il]-2-metoxibenzoico (1 equiv) se suspendió en THF (0,05 M). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo a 40°C. La mezcla de reacción se calentó luego durante una hora a 40°C. Después se hizo burbujear lentamente gas amoníaco en la mezcla de reacción. Luego se añadió THF para dilución adicional (0,025 M) y la mezcla de reacción se calentó durante una hora a 40°C. Una vez terminada la mezcla de reacción se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 5 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

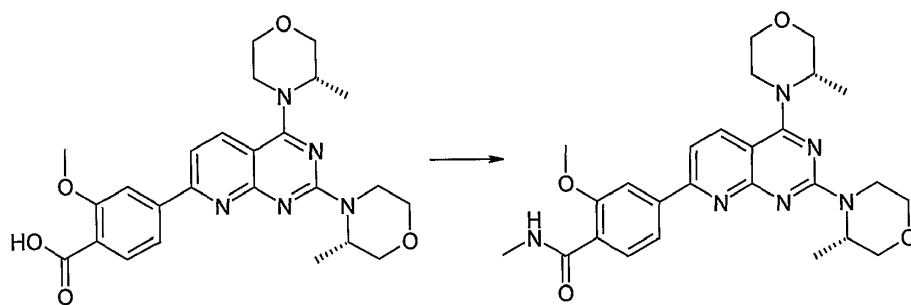
4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxibenzamida: (88 % de rendimiento, 99 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 479 [M+H]⁺, R/T = 3,92 min)

Datos de RMN para Ejemplo 1di

- 30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (ArH, d, J = 8,17 Hz, 1H), 8,04 (ArH, dd, J = 6,21, 4,98 Hz, 2H), 7,80 (NH, br, s, 1H), 7,67 (ArH, dd, J = 8,21, 1,49 Hz, 1H), 7,49 (ArH, d, J = 8,44 Hz, 1H), 5,96 (NH, s, br, 1H), 4,98-4,85 (CH₂, m, 1H), 4,61 (CH₂, d, J = 12,90 Hz, 1H), 4,39 (CH₂, d, J = 6,89 Hz, 1H), 4,13 (OCH₃, s, 3H), 4,05-3,64 (CH₂, m, 9H), 3,64-3,51 (CH₂, m, 1H), 3,41 (CH₂, dd, J = 13,34, 3,62 Hz, 1H), 1,49 (CH₃, d, J = 6,79 Hz, 3H), 1,36 (CH₃, d, J = 6,82 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 166,78, 165,32, 162,81, 160,99, 160,02, 158,15, 143,57, 134,98, 132,76, 121,80, 120,15, 113,62, 111,30, 105,44, 71,27, 70,89, 67,23, 66,90, 56,42, 52,88, 47,01, 44,41, 39,36, 14,77 y 14,40.

- 35 Procedimiento para la síntesis de 4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxi-N-metil-benzamida (Ejemplo 1dj).



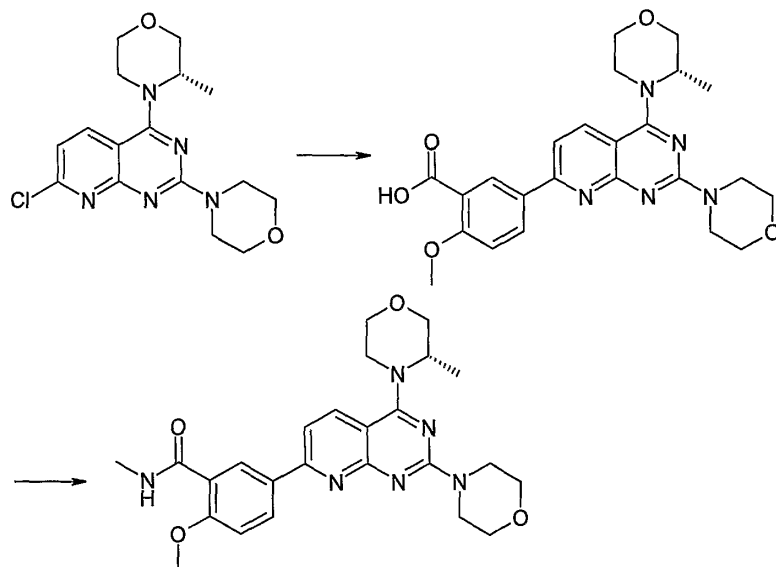
El ácido 4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxibenzoico (1 equiv) se disolvió en THF (0,1 M) y se añadió HBTU (1,5 equiv.). Se añadió gota a gota metilamina en THF (15 equiv) seguido de trietilamina (1,5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxi-N-metil-benzamida: (56 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 493 [M+H]⁺, R/T = 4,00 min)

10 Datos de RMN para Ejemplo 1dj

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,26 (ArH, d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,98 (ArH, dd, J = 8,74, 4,91 Hz, 2H), 7,91-7,81 (NH, m, br, 1H), 7,60 (ArH, dd, J = 8,21, 1,52 Hz, 1H), 7,43 (ArH, d, J = 8,45 Hz, 1H), 4,93-4,81 (CH₂, m, 1H), 4,62-4,51 (CH₂, m, 1H), 4,39-4,28 (CH₂, m, 1H), 4,07 (OCH₃, s, 3H), 4,00-3,58 (CH₂, m, 9H), 3,57-3,45 (CH₂, m, 1H), 3,40-3,27 (CH₂, m, 1H), 2,99 (NHCH₃, d, J = 4,82 Hz, 3H), 1,43 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,31 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H).

15 Procedimiento para la síntesis de 2-metoxi-N-metil-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1dk).



A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (3,0 equiv), y metil éster del ácido 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (1,05 equiv) en acetronitrilo/agua (1:1) (0,028 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 20 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 20 % de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

Ácido 2-Metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico: (91 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 466,4 [M+H]⁺, R/T = 2,68 min)

Se disolvió ácido 2-metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-moipolin-4-il-pirido [2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (1 equiv.) en DMF (0,1 M) y se añadió DIPEA (8 equiv.). Se añadió HBTU (1,2 equiv.) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de metilamina (5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna para dar el producto deseado.

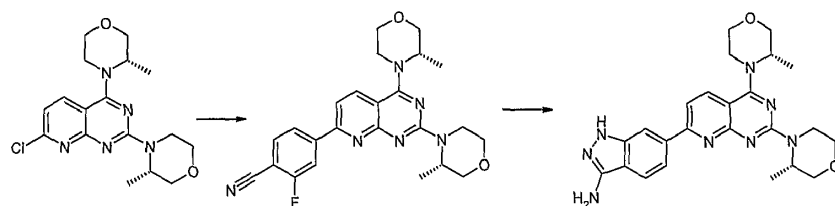
4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxi-N-metilbenzamida: (73% de rendimiento, 97% de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 479,2 [M+H]⁺, R/T = 3,97 min)

Datos de RMN para Ejemplo 1dk

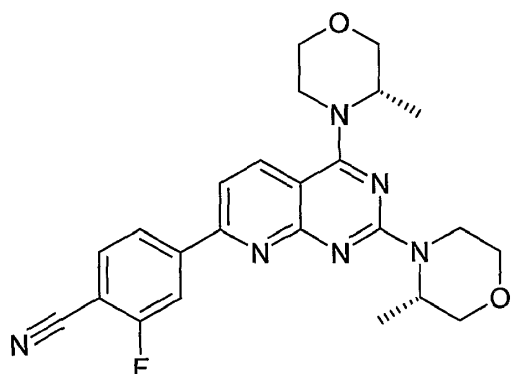
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,71 (ArH, d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,45 (ArH, dd, J = 8,75, 2,48 Hz, 1H), 7,97 (ArH, d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,78 (NH, s, br, 1H), 7,51 (ArH, d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,01 (ArH, d, J = 8,84 Hz, 1H), 4,39 (CH₂, d, J = 6,69 Hz, 1H), 3,96 (OCH₃, s, 3H), 3,95-3,77 (CH₂, m, 7H), 3,76-3,58 (CH₂, m, 7H), 2,98 (NCH₃, d, J = 4,81 Hz, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,74, 164,71, 161,22, 160,99, 159,11, 159,04, 135,09, 132,93, 131,23, 131,16, 121,32, 119,02, 113,63, 111,84, 104,61, 70,90, 66,90, 56,27, 52,70, 44,70, 44,48, 26,70 y 14,85.

Procedimiento para la síntesis de 6-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1H-indazol-3-ilamina (Ejemplo 1dl).

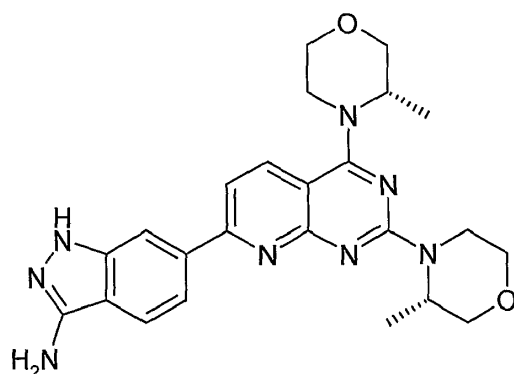


A una mezcla de 7-cloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina (1 equiv.), carbonato de potasio (2,5 equivalentes) y ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (1,2 equiv.) en acetonitrilo/agua (1: 1) (0,03 M de sustrato de cloro) se añadió tetraquis (trifenilfosfina)paladio⁰ (0,05 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (110°C, ajuste de absorción del medio) durante 25 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse, el precipitado se recogió mediante filtración en vacío, que estaba en una forma adecuadamente pura para ser usada sin purificación adicional.



4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-benzonitrilo: (49 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 449,2 [M+H]⁺ R/T = 2,93 min

A una solución 0,2 M de 4-[2,4-bis-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidin-7-il]-2-fluoro-benzonitrilo (1 equiv.) en n-BuOH se añadieron 0,2 volúmenes de reacción de hidrato de hidrazina. Se añadió un condensador de reflujo a la mezcla que luego se calentó hasta 140 °C durante 2 horas, después de lo cual se enfrió y se concentró in vacuo para dar un residuo de color naranja que se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) usando Et₂O: MeOH 94: 6 como eluyente que permitió un sólido de color amarillo que luego se recristalizó a partir de CH₂Cl₂/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

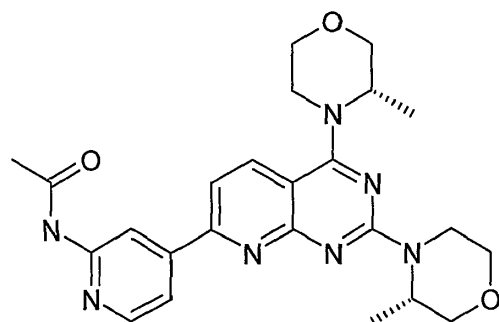


6-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1H-indazol-3-ilamina: (90 % de rendimiento, 97 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 461,2 [M+H]⁺ R/T = 3,77 min

Datos de RMN para Ejemplo 1dl

- 5 (¹H RMN (300 MHz, CD₃SOCD₃ δ ppm 11,6 (1H, s, formiato), 8,31-8,01 (ArH, m, 2H), 7,74 (ArH, ddd, J = 18,90, 15,23, 8,49 Hz, 3H), 5,42 (NH₂, s, 2H), 4,88-4,70 (NH, m, 1H), 4,44 (CH₂, d, J = 10,93 Hz, 2H), 3,91 (CH₂, m, 3H), 3,81-3,54 (CH₂, m, 6H), 3,46 (CH₂, dt, J = 11,82, 11,67, 2,52 Hz, 1H), 3,38-3,13 (CH₂, m, 1H), 2,51 (CH, td, J = 3,52, 1,73, 1,73 Hz, 1H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H), 1,26 (CH₃, d, J = 6,79 Hz, 3H).
- 10 ¹³C RMN (75 MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 164,43, 162,05, 161,20, 159,29, 149,19, 141,79, 136,12, 135,32, 120,42, 116,81, 114,78, 113,13, 108,47, 104,30, 70,39, 70,15, 66,34, 66,15, 51,81, 46,24, 43,81, 30,89, 22,0, 14,31 y 13,89.

Procedimiento para la síntesis de N-[4-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-acetamida (Ejemplo 1dm).



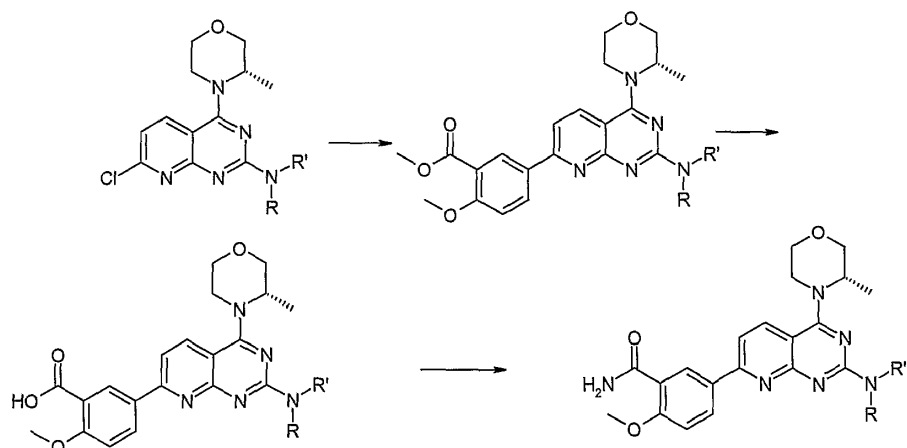
- 15 A una solución 0,1 M de 4-[2,4-bis-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamina (ejemplo 1cz) (1 equiv.) en piridina se añadió anhídrido acético (3 equivalentes). Se unió un condensador de reflujo al recipiente de reacción que luego se calentó hasta 70°C durante 2 días. Una vez terminada, la reacción se purificó, en su crudo por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 20 N-[4-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-acetamida : (95 % de rendimiento, 99 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 464,1 [M+H]⁺ R/T = 3,77 min

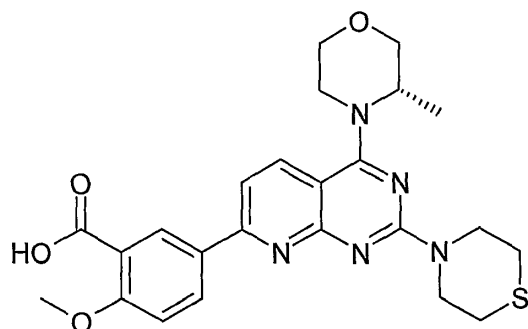
Datos de RMN para Ejemplo 1dm

- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,70 (NH, s, 1H), 8,37-8,29 (ArH, m, 2H), 8,01 (ArH, d, J = 8,36 Hz, 1H), 7,94 (ArH, dd, J = 5,26, 1,54 Hz, 1H), 7,49 (ArH, d, J = 8,39 Hz, 1H), 4,87 (CH₂, ddd, J = 2,90, 1,56, 0,64 Hz, 1H), 4,56 (CH₂, d, J = 13,43 Hz, 1H), 4,33 (CH₂, d, J = 6,86 Hz, 1H), 3,99-3,58 (CH₂, m, 10H), 3,57-3,45 (CH₂, m, 1H), 3,39-3,25 (CH₂, m, 1H), 2,19 (CH₃, s, 3H), 1,43 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,31 (CH₃, d, J = 6,82 Hz, 3H) ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ δ ppm 168,79, 165,32, 162,82, 160,00, 159,87, 151,94, 148,64, 148,15, 135,18, 118,86, 113,66, 111,94, 106,03, 71,27, 70,89, 67,23, 66,89, 52,89, 46,98, 44,46, 39,35, 24,81, 14,77 y 14,41.

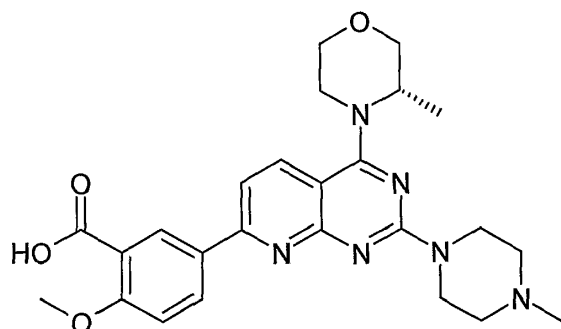
Procedimiento para la síntesis de Ejemplos 1dn a 1dp



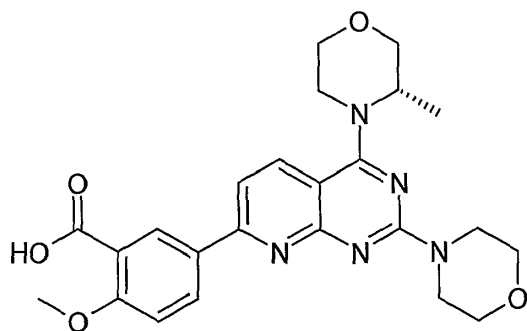
La 7-cloropiridopirimidina apropiada se hizo reaccionar con metil éster del ácido 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il) -benzoico de acuerdo con las Condiciones E para dar metil éster del ácido 2-metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-tiomorfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico como el producto deseado (1 equiv) que luego se diluyó en MeOH para dar una solución 0,03 M. Se añadió entonces NaOH (5 equivalentes de solución 1 M) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Después de este tiempo, la reacción se filtró y se neutralizó con HCl 1 M antes de concentrarse in vacuo para dar un residuo de amarillo crudo que se diluyó en CH₂Cl₂. La mezcla se filtró y el filtrado resultante se concentró para dar el producto deseado como un aceite.



10 Ácido 2-Metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-tiomorfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico: (99 % de rendimiento, 95 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 482,2[M+H]⁺ R/T = 2,78 min

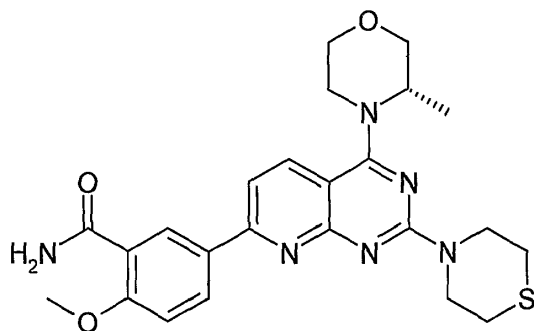


15 Ácido 2-Metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico: (88 % de rendimiento, 96 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 479,5[M+H]⁺ R/T = 2,26 min



Ácido 2-Metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico: (91 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 466,4 [M+H]⁺ R/T = 2,68 min

- 5 A una solución calentada (40°C) 0,06 M del derivado de ácido benzoico apropiado (1 equiv.) en THF anhidro se añadió cloruro de tionilo (2,5 equiv) de una manera gota a gota. La reacción se mantuvo a esta temperatura y se agitó durante 1 hora adicional. Después de este tiempo, la mezcla se evaporó para dar un aceite de color marrón, que se diluyó en THF seco (suficiente para preparar una solución 0,06 M) antes de que el gas amoníaco se burbujeara a través de la mezcla, lo que se acompañó de una exotermia. Al finalizar, se detuvo la adición de amoníaco y la mezcla se concentró in vacuo para dar un residuo aceitoso amarillo que se disolvió en CH₂Cl₂ (1 volumen de reacción) y se lavó con agua (2 x 1 de volumen de reacción). El extracto orgánico se eliminó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título.

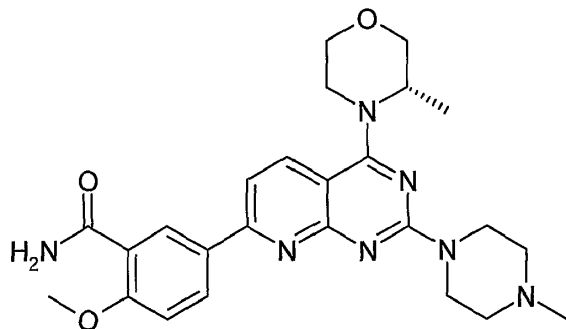


2-Metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-tiomorfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida: (30 % de rendimiento, 97 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 481,1[M+H]⁺ R/T = 4,02 min

- 15 Datos de RMN para Ejemplo 1dn

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,83 (ArH, d, J = 2,46 Hz, 1H), 8,61 (ArH, dd, J = 8,75, 2,48 Hz, 1H), 8,00 (ArH, d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,72 (NH, d, J = 0,76 Hz, 1H), 7,56 (ArH, d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,13 (ArH, d, J = 8,82 Hz, 1H), 5,88 (NH, d, J = 0,98 Hz, 1H), 4,42-4,23 (CH₂, m, 4), 4,05 (CH₃O, s, 3H), 4,03-3,94 (CH₂, m, 1H), 3,85 (CH₂, ddd, J = 14,51, 8,58, 5,82 Hz, 2H), 3,78-3,62 (CH₂, m, 3H), 2,75-2,65 (CH₂, m, 3H), 1,46 (CH₃, d, J = 6,76 Hz, 3H).

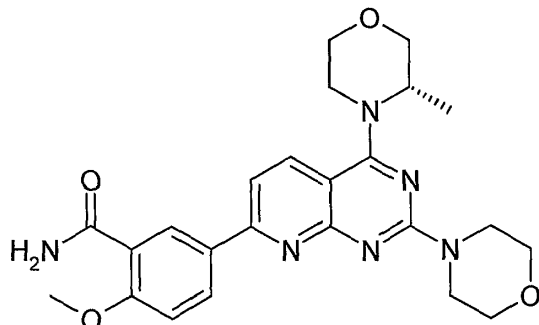
- 20 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ δ ppm 166,60, 165,41, 162,87, 161,09, 159,89, 159,23, 134,73, 133,71, 131,82, 131,68, 120,56, 113,16, 111,89, 104,63, 70,95, 66,91, 56,29, 52,81, 46,70, 44,54, 27,45 y 14,70.



2-Metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida: (12 % de rendimiento, 98 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 481,1[M+H]⁺ R/T = 43,28 min

- 25 Datos de RMN para Ejemplo 1do

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 δ ppm 8,78 (ArH, d, $J = 2,48$ Hz, 1H), 8,57 (ArH, dd, $J = 8,76, 2,52$ Hz, 1H), 8,28 (NH, s, br, 1H), 7,96 (ArH, d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,68 (NH, s, br, 1H), 7,54 (ArH, d, $J = 8,55$ Hz, 1H), 7,08 (ArH, d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 4,42-4,28 (CH_2 , m, 1H), 4,09 (CH_2 , s, br, 2H), 4,01 (OCH_3 , s, 3H), 3,77 (CH_2 , ddd, $J = 36,04, 19,80, 10,87$ Hz, 9H), 2,76 (CH_2 , t, $J = 5,05, 5,05$ Hz, 4H), 2,47 (NCH_3 , s, 3H), 1,42 (CH_3 , d, $J = 6,77$ Hz, 3H).



5

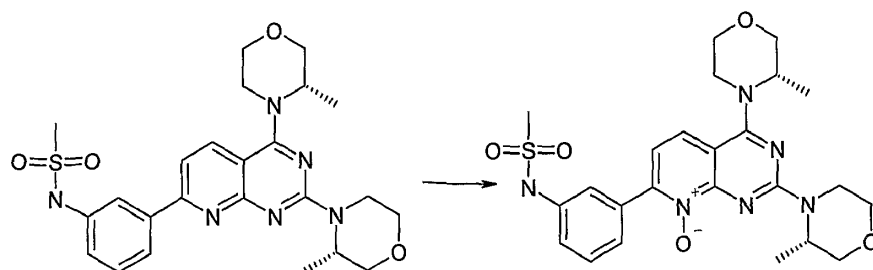
2-Metoxi-5-[4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida: (61 % de rendimiento, 97 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 465,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 2,69 min

(Datos de RMN para Ejemplo 1dp)

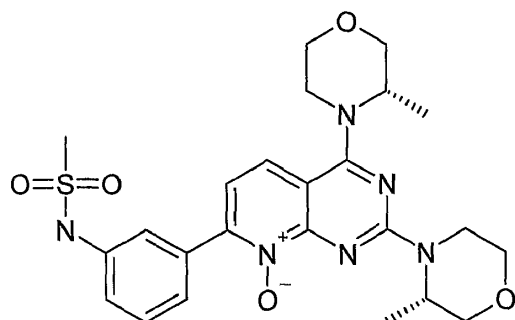
10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 δ ppm 8,77 (ArH, d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 8,58 (ArH, dd, $J = 8,76, 2,47$ Hz, 1H), 7,94 (ArH, d, $J = 8,48$ Hz, 1H), 7,65 (NH, s, br, 1H), 7,51 (ArH, d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,06 (ArH, d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 5,91 (NH, s, br, 1H), 4,32 (CH_2 , d, $J = 6,79$ Hz, 1H), 3,98 (OCH_3 , s, 3H), 3,95-3,86 (CH_2 , m, 5H), 3,84-3,55 (CH_2 , m, 9H), 1,40 (CH_3 , d, $J = 6,77$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 δ ppm 166,63, 165,31, 162,78, 160,96, 160,31, 159,29, 134,76, 133,68, 131,69, 131,60, 120,56, 113,09, 111,88, 104,76, 70,94, 67,04, 66,91, 56,28, 52,76, 44,58, 44,45 y 14,75.

15 Procedimiento para la síntesis de Ejemplo 1dq



20 A una solución (0,1 M) del ejemplo 1at (1 equiv.) en CHCl_3 se añadió m-CPBA (5,5 equiv.). Se añadió un condensador de reflujo al aparato y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 17 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía instantánea (SIO2) usando CH_2Cl_2 : MeOH-95: 5 como eluyente para proporcionar el producto deseado.



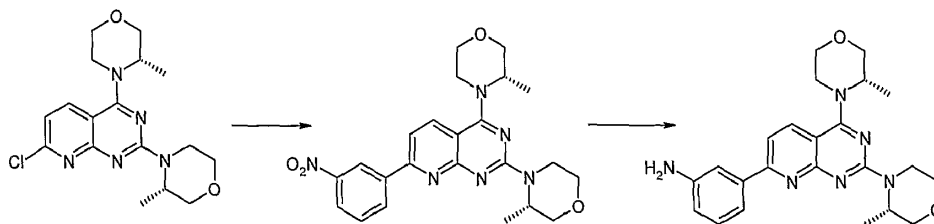
N-[3-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-8-oxy-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-methanesulfonamide: (39 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 515,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 2,95min.

25 Datos de RMN para Ejemplo 1dq

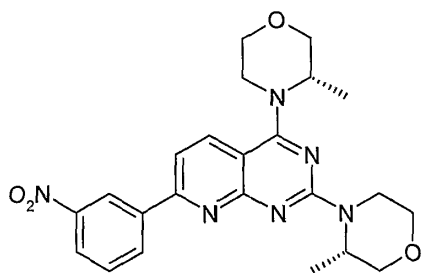
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 δ ppm 10,04 (NH, s, br, 1H), 8,42 (ArH, s, 1H), 7,55-7,25 (ArH, m, 4H), 6,96 (ArH, d, $J = 8,67$ Hz, 1H), 4,80 (CH_2 , s, br, 1H), 4,51 (CH_2 , s, br, 1H), 4,31 (CH_2 , d, $J = 6,71$ Hz, 1H), 4,00-3,51 (CH_2 , m, 9H), 3,49-3,34 (CH_2 , m, 1H), 3,24 (CH_2 , dd, $J = 13,22, 3,30$ Hz, 1H), 2,80 (SCH_3 , s, 3H), 1,42 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 1H), 1,19 (CH_3 , d, $J = 6,69$ Hz, 3H).

- 5 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 δ ppm 165,58, 159,69, 158,28, 149,96, 138,59, 134,47, 129,53, 125,86, 123,35, 123,30, 116,17, 107,52, 71,33, 71,11, 67,32, 67,10, 53,39, 47,62, 44,87, 39,79, 38,68, 31,90, 22,97 y 15,16.

Procedimiento para la síntesis de Ejemplo 1dr

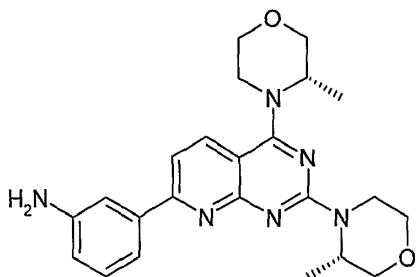


- 10 7-Cloro-2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina se acopló con ácido 3-nitrobenzoico usando Condiciones D de Suzuki para dar el producto deseado como un polvo de color amarillo.



- 15 2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidina: (90 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 451,6[M+H]⁺ R/T = 3,41min

A una solución 0,1 M de 2,4-bis -((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7-(3-nitro-fenil)-pirido [2,3-d] pirimidina (1 equiv) En EtOH/H₂O-1:1 se añadió cloruro de amonio (8 equiv.) y polvo de hierro (8 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 1 hora antes de enfriar y filtrar a través de una almohadilla de Celite™ delgada. La torta se lavó con EtOH (1 volumen de reacción). El filtrado se concentró in vacuo y luego se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ (1 volumen de reacción de cada uno). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró in vacuo y luego se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) usando MeOH: CH₂Cl₂ (0: 100-5:95-10-90) con eluyente para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo.



- 25 3-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilamina: (88 % de rendimiento, 98 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 421,1[M+H]⁺ R/T = 3,76min

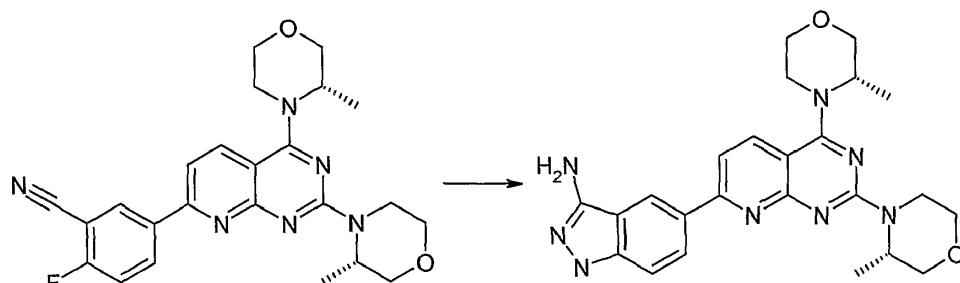
Datos de RMN para Ejemplo 1dr

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 δ ppm 7,93 (ArH, d, $J = 8,45$ Hz, 1H), 7,62-7,55 (ArH, m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,20 (ArH, d, $J = 7,32$ Hz, 2H), 6,71 (ArH, ddd, $J = 7,88, 2,40, 0,86$ Hz, 1H), 4,87 (ArH, dd, $J = 3,54, 1,66$ Hz, 1H), 4,57 (NH, d, $J = 13,25$ Hz, 1H), 4,30 (NH, s, br, 1H), 3,98-3,56 (CH_2 , m, 11H), 3,56-3,44 (CH_2 , m, 1H), 3,37-3,24 (CH_2 , m, 1H), 1,40 (CH_3 , d, $J = 6,77$ Hz, 3H), 1,29 (CH_3 , d, $J = 6,81$ Hz, 3H)

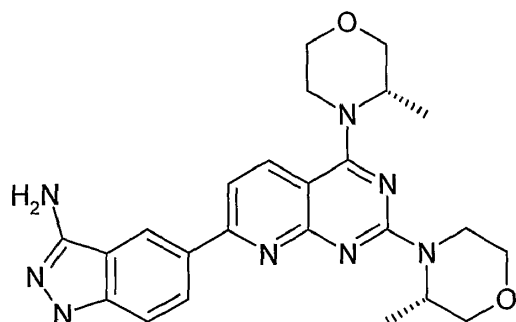
- 30

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 δ ppm 165,46, 162,87, 162,60, 159,96, 146,80, 139,75, 134,48, 129,35, 117,99, 116,69, 114,74, 113,48, 104,92, 71,32, 70,93, 67,28, 66,94, 52,80, 46,90, 44,49, 39,33, 14,71 y 14,33.

Procedimiento para la síntesis de Ejemplo 1ds



A una solución 0,3 M de 5-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-benzonitrilo (ejemplo 1av) (1 equiv.) en EtOH se añadió hidrato de hidrazina (5 equiv.). La mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos, después de lo cual se enfrió y se sometió a partición entre CH_2Cl_2 y agua (1 volumen de reacción de cada uno). El extracto orgánico se eliminó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (volumen de reacción 2X1). Los extractos orgánicos combinados se secaron entonces (MgSO_4), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar una suspensión amarilla que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (SiO_2) usando EtOAc/hexanos como eluyente para dar el compuesto del título como un polvo amarillo.



5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-1H-indazol-3-ilamina: (52 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 461,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 2,85min

Datos de RMN para Ejemplo 1ds

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 δ ppm 8,52 (ArH, s, 1H), 8,06 (ArH, dd, J = 8,84, 1,50 Hz, 1H), 7,94 (ArH, d, J = 8,49 Hz, 1H), 7,42 (ArH, d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,29 (ArH, d, J = 8,79 Hz, 2H), 4,87 (CH_2 , dd, J = 3,99, 1,99 Hz, 1H), 4,60 (CH_2 , s, br, 1H), 4,32 (CH_2 , d, J = 6,78 Hz, 1H), 3,98-3,58 (CH_2 , m, 9H), 3,51 (CH_2 , dt, J = 11,78, 11,46, 2,71 Hz, 1H), 3,39-3,25 (CH_2 , m, 1H), 1,42 (CH_3 , d, J = 6,77 Hz, 3H), 1,29 (CH_3 , d, J = 6,81 Hz, 3H) (NH no se ve claramente)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 δ ppm 165,43, 162,97, 162,33, 160,01, 142,86, 134,62, 130,11, 127,06, 120,17, 115,21, 112,98, 109,71, 104,51, 71,32, 70,94, 67,28, 66,95, 52,80, 46,95, 44,48, 39,36, 27,01, 14,79 y 14,33.

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1dt	96	3,96	461,2	U	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1du	97	4,10	513,1	I	
1dv	99	4,04	495,0	J	
1dw	98	3,70	504,1	V	
1dx	99	3,79	474,1	I	
1dy	99	3,79	474,1	W	
1dz	99	4,06	499,2	D	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
1ea	99	4,16	451,2	D	
1eb	98	3,96	446,2	P	
1ec	99	7,55	466,2	J	
1ed	98	3,86	461,2	D	
1ee	98	4,04	485,2	D	

Nota:

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de los ácidos borónicos correspondientes: 1du, 1dv, 1dz y 1ee.

5 Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de los correspondientes ésteres de pinacolato de boro: 1dw, 1dx, 1ea, 1eb y 1ec.

Los siguientes Ejemplos se sintetizaron a partir de una mezcla de los correspondientes ácidos borónicos y ésteres de pinacolato de boro: 1dt, 1dy, y led.

Datos de RMN para Ejemplo 1ec

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,15 (ArH, d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,97 (ArH, d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,42 (ArH, d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,98 (ArH, d, J = 9,24 Hz, 1H), 4,91 (CH₂, d, J = 5,55 Hz, 1H), 4,77 (CH₂OH, s, 2H), 4,61 (CH₂, d, J = 12,42

H_z, 1H), 4,36-4,34 (CH₂, m, 1H), 4,00-3,70 (OCH₃ + CH₂, m, 9H), 3,69-3,51 (CH₂, m, 1H), 3,4₁₋₃,31 (CH₂, m, 1H), 1,46 (CH₃, d, J = 6,69 Hz, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,87 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,42, 162,88, 161,87, 159,95, 159,16, 134,54, 131,13, 129,25, 128,89, 128,44, 112,85, 110,27, 104,49, 71,30, 70,92, 67,26, 66,93, 61,98, 55,56, 52,78, 46,91, 44,45, 39,32, 14,69 y 14,31.

5 Datos de RMN para Ejemplo led

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,34 (ArH, s, 1H), 8,11 (ArH, d, J = 8,02 Hz, 1H), 8,00 (ArH, d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,90 (ArH, d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,43 (ArH, d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,10 (NH, br, s, 1H), 4,95-4,81 (CH₂, m, 1H), 4,57 (CH₂, d, J = 13,37 Hz, 1H), 4,47 (NHCH₂, s, 2H), 4,33 (CH₂, d, J = 6,68 Hz, 1H), 3,99-3,58 (CH₂, m, 9H), 3,51 (CH₂, dt, J = 11,81, 11,45, 2,72 Hz, 1H), 3,31 (CH₂, dt, J = 12,91, 12,52, 3,57 Hz, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 171,32, 165,36, 162,94, 161,42, 160,04, 144,06, 142,31, 135,01, 133,20, 127,63, 123,83, 123,08, 113,49, 105,35, 71,27, 70,91, 67,24, 66,91, 52,85, 46,96, 45,70, 44,48, 39,35, 14,76 y 14,39.

Datos de RMN para Ejemplo 1ef

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (ArH, d, J = 1,95 Hz, 1H), 8,0₁₋₇,94 (ArH, m, 1H), 7,82 (ArH, td, J = 6,63, 1,80, 1,80 Hz, 1H), 7,48 (NH, br, s, 1H), 7,39 (ArH, dd, J = 12,99, 5,20 Hz, 3H), 4,34 (CH₂, q, J = 6,63, 6,56, 6,56 Hz, 1H), 3,97-3,76 (CH₂, m, 7H), 3,75-3,57 (CH₂, m, 7H), 2,87 (SO₂CH₃, s, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,21, 162,77, 161,34, 160,28, 140,30, 137,69, 135,07, 129,91, 124,53, 122,37, 120,57, 113,44, 105,22, 70,91, 66,97, 66,89, 52,84, 44,58, 44,39, 9,32 y 14,79.

Datos de RMN para Ejemplo 1dz

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11-8,03 (ArH, m, 2H), 7,96 (ArH, d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,38-7,31 (ArH, m, 1H), 7,32-7,24 (ArH, m, 2H), 4,85 (CH₂, d, J = 5,45 Hz, 1H), 4,54 (CH₂, d, J = 12,83 Hz, 1H), 4,32 (CH₂, d, J = 6,78 Hz, 1H), 3,97-3,57 (CH₂, m, 9H), 3,50 (CH₂, dt, J = 11,75, 11,35, 2,73 Hz, 1H), 3,37-3,24 (CH₂, m, 1H), 2,95 (SO₂CH₃, s, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 1H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H) (no se ve NH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,36, 162,93, 161,33, 160,00, 138,73, 135,29, 134,86, 129,34, 119,66, 112,95, 104,90, 71,27, 70,92, 67,24, 66,93, 52,82, 46,97, 44,45, 39,58, 33,35, 14,75 y 14,36.

Datos de RMN para Ejemplo 1ea

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,87 (ArH, d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,81 (ArH, d, J = 1,80 Hz, 1H), 7,47 (ArH, dd, J = 8,17, 1,85 Hz, 1H), 7,35 (ArH, d, J = 8,57 Hz, 1H), 6,69 (ArH, d, J = 8,14 Hz, 1H), 4,85 (CH₂, d, J = 5,96 Hz, 1H), 4,62-4,52 (CH₂, m, 1H), 4,28 (CH₂, d, J = 6,77 Hz, 1H), 4,02 (NH₂, s, br, 2H), 3,95 (d, J = 6,54 Hz, 1H), 3,93 (CH₃, s, 3H), 3,92-3,57 (CH₂, m, 9H), 3,55 -3,45 (CH₂, m, 1H), 3,38-3,25 (CH₂, m, 1H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,77 Hz, 3H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,48, 162,91, 162,45, 159,98, 147,22, 138,70, 134,14, 128,92, 121,24, 113,97, 112,74, 110,15, 104,11, 71,35, 70,95, 67,32, 66,96, 55,83, 52,79, 46,89, 44,44, 39,31, 31,60, 22,66 y 14,30.

Datos de RMN para Ejemplo 1eb

¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm 11,83 (ArH, s, 1H), 9,06 (ArH, d, J = 2,07 Hz, 1H), 8,75 (ArH, d, J = 2,09 Hz, 1H), 8,30-8,10 (ArH, m, 1H), 7,72 (ArH, d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,54 (ArH, s, 1H), 6,59 (NH, s, 1H), 4,77 (CH₂, dd, J = 6,66, 1,89 Hz, 1H), 4,49-4,34 (CH₂, m, 2H), 4,03-3,83 (CH₂, m, 3H), 3,8₁₋₃,55 (CH₂, m, 6H), 3,54-3,38 (CH₂, m, 1H), 3,23 (CH₂, dd, J = 13,19, 3,46 Hz, 1H), 1,37 (CH₃, d, J = 6,74 Hz, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm 165,41, 163,09, 161,32, 160,22, 150,21, 143,45, 136,25, 128,14, 128,09, 126,99, 120,44, 113,54, 104,90, 101,82, 71,32, 71,09, 67,27, 67,09, 52,78, 47,17, 44,79 y 15,25.

Datos de RMN para Ejemplo 1dy

¹H RMN (300 MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 8,40 (ArH, d, J = 1,37 Hz, 1H), 8,33 (ArH, dd, J = 8,38, 1,63 Hz, 1H), 8,25 (ArH, d, J = 8,45 Hz, 2H), 8,17 (ArH, s, 1H), 7,79 (ArH, d, J = 8,48 Hz, 1H), 4,84-4,73 (CH, m, 1H), 4,45 (CH₂, d, J = 13,67 Hz, 2H), 4,00-3,84 (CH₂, m, 3H), 3,8₁₋₃,57 (CH₂, m, 6H), 3,46 (CH₂, dt, J = 11,84, 11,73, 2,61 Hz, 1H), 3,23 (CH₂, dt, J = 13,16, 12,92, 3,65 Hz, 1H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H), 1,26 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H) ¹³C RMN (75 MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 164,30, 162,06, 160,45, 159,32, 159,03, 149,10, 145,91, 143,53, 135,86, 126,40, 125,73, 125,30, 123,33, 113,30, 105,06, 70,35, 70,14, 66,31, 66,14, 51,79, 46,27, 43,81, 30,38, 14,35 y 13,89.

Datos de RMN para Ejemplo 1dv

¹RMN (300 MHz, CD₃SOCD₃ δ ppm 8,39 (ArH, dd, J = 5,45, 3,65 Hz, 1H), 8,23 (ArH, d, J = 8,47 Hz, 1H), 8,14-8,03 (ArH, m, 2H), 7,8₁₋₇,69 (ArH + NH, m, 2H), 4,77 (CH₂, dd, J = 6,52,2,00 Hz, 1H), 4,43 (CH₂, d, J = 13,75 Hz, 2H), 3,99-3,83 (CH₂, m, 2H), 3,80-3,56 (CH₂, m, 6H), 3,52-3,15 (CH₂, m, 5H), 2,50 (CH₂, td, J = 3,67, 1,83, 1,83 Hz, 2H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H), 1,19-1,10 (CH₃, m, 3H).

- 5 ¹³C RMN (75 MHz, CD₃SOCD₃ δ ppm 164,80, 163,51, 162,52, 159,84, 158,73, 158,27, 142,53, 142,43, 136,38, 131,02, 125,84, 123,52, 123,48, 115,08, 114,76, 113,45, 105,57, 70,87, 70,64, 66,83, 66,65, 52,32, 46,79, 44,32, 34,59, 15,10, 14,87 y 14,42.

Datos de RMN para Ejemplo 1dy

- 10 ¹H RMN (300 MHz, CD₃SOCD₃ δ ppm 10,52 (NH, s, 1H), 8,19 (ArH, d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,79-7,68 (ArH, m, 2H), 7,61 (ArH, d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,35 (ArH, d, J = 7,66 Hz, 1H), 4,84-4,69 (CH₂, m, 1H), 4,42 (CH₂, dd, J = 7,38, 5,30 Hz, 2H), 3,91 (CH₂, dd, J = 14,30, 7,97 Hz, 3H), 3,82-3,52 (CH₂, m, 8H), 3,45 (CH₂, d, J = 2,42 Hz, 1H), 3,26-3,15 (CH₂, m, 1H), 1,37 (CH₃, d, J = 6,74 Hz, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,76 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃SOCD₃ δ ppm 176,84, 164,89, 162,55, 160,83, 159,82, 144,90, 138,19, 135,98, 128,66, 125,02, 120,94, 113,09, 108,05, 104,92, 70,90, 70,67, 66,84, 66,67, 52,32, 46,76, 44,30, 36,29, 14,85 y 14,35.

- 15 Datos de RMN para Ejemplo 1dt

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,58 (ArH, d, J = 7,97 Hz, 1H), 8,49 (ArH, d, J = 45,95 Hz, 1H), 7,99 (ArH, d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,50 (ArH, dd, J = 17,31, 8,21 Hz, 1 H), 7,24 (ArH, d, J = 17,82 Hz, 1H), 5,0₁₋₄,86 (CH₂, s, br, 1H), 4,65-4,39 (CH₂, m, 3H), 4,33 (CH₂, d, J = 6,25 Hz, 1H), 4,04-3,58 (CH₂, m, 8H), 3,49 (CH₂, d, J = 11,36 Hz, 1H), 3,31 (CH₂, d, J = 2,99 Hz, 1H), 1,41 (CH₃, d, J = 6,72 Hz, 3H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,76 Hz, 3H) (1 protón desaparecido, se han observado muchas sobreposiciones, NH no se ve tampoco)

- 20 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ δ ppm 171,52, 165,39, 162,90, 161,33, 160,01, 145,14, 139,06, 135,02, 132,17, 123,57, 122,56, 113,20, 105,21, 71,29, 70,92, 67,25, 66,93, 52,78, 46,95, 45,68, 44,51, 39,34, 27,00, 14,74 y 14,35.

Datos de RMN para Ejemplo 1du

- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ δ ppm 8,12 (ArH, d, J = 8,32 Hz, 2H), 8,03 (ArH, d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,5₁₋₇,39 (ArH, m, 3H), 5,08 (CH₂, br, s, 1H), 4,89 (CH₂, d, J = 4,91 Hz, 1H), 4,58 (CH₂, d, J = 12,59 Hz, 1H), 4,40 (CH₂NH, br, s, 2H), 4,22 (NH, br, s, 1H), 4,04-3,64 (CH₂, m, 9H), 3,56 (CH₂, dt, J = 11,80, 11,45, 2,75 Hz, 1H), 3,44-3,30 (CH₂, m, 1H), 2,87 (SO₂CH₃S, 3H), 1,48 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H)

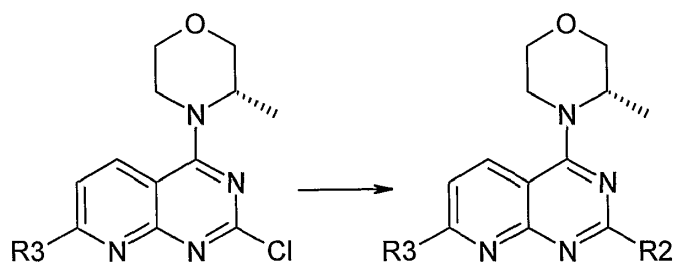
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ δ ppm 165,16, 163,70, 162,51, 159,71, 138,71, 138,33, 134,99, 128,40, 128,15, 113,45, 105,20, 71,23, 70,89, 67,18, 66,90, 52,82, 47,07, 46,90, 44,21, 41,25, 39,41, 14,78 y 14,38.

- 30 Probado en el Ensayo Biológico: Ej. (1b) 0,00185μM; Ej. (1c) 0,00184μM; Ej. (1d) 0,00245μM; Ej. (1az) 0,006865μM.

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (1a) 0,0089μM; Ej. (1e) 0,0044μM; Ej. (1f) 0,005μM; Ej. (1g) 0,011μM; Ej. (1h) 0,0021μM; Ej. (1i) 0,0056μM; Ej. (1j) 0,035μM; Ej. (1k) 0,015μM; Ej. (1l) 0,0057μM; Ej. (1m) 0,31μM; Ej. (1n) 0,085μM; Ej. (1o) 0,14μM; Ej. (1p) 0,038μM; Ej. (1q) 0,39μM; Ej. (1r) 0,23μM; Ej. (1s) 0,028μM; Ej. (1t) 0,34μM; Ej. (1u) 0,015μM; Ej. (1v) 0,18μM; Ej. (1w) 0,26μM; Ej. (1x) 0,53μM; Ej. (1y) 0,33μM; Ej. (1z) 0,37μM; Ej. (1aa) 0,025μM; Ej. (1ab) 0,029μM; Ej. (1ac) 0,14μM; Ej. (1ad) 0,0069μM; Ej. (1ae) 0,38μM; Ej. (1ab) 0,054μM; Ej. (1ag) 0,029μM; Ej. (1ah) 0,012μM; Ej. (1ai) 1,1μM; Ej. (1aj) 0,49μM; Ej. (1ak) 0,017μM; Ej. (1al) 0,23μM; Ej. (1am) 0,21μM; Ej. (1an) 0,14μM; Ej. (1ao) 0,0083μM; Ej. (1ap) 0,02μM; Ej. (1aq) 0,084μM; Ej. (1ar) 0,006μM; Ej. (1as) 0,013μM; Ej. (1at) 0,031μM; Ej. (1au) 0,09μM; Ej. (1av) 0,29μM; Ej. (1aw) 0,062μM; Ej. (1ax) 0,0092μM; Ej. (1ay) 0,15μM; Ej. (1ba) 0,44μM; Ej. (1bb) 0,14μM; Ej. (1bc) 0,083μM; Ej. (1bd) 0,011μM; Ej. (1be) 0,18μM; Ej. (1bf) 0,06μM; Ej. (1bg) 0,17μM; Ej. (1bh) 0,014μM; Ej. (1bi) 0,032μM; Ej. (1bj) 0,035μM; Ej. (1bk) 0,039μM; Ej. (1bl) 0,0027μM; Ej. (1bu) 0,055μM; Ej. (1bn) 0,04μM; Ej. (1bo) 0,018μM; Ej. (1bp) 0,11μM; Ej. (1bq) 0,14μM; Ej. (1br) 0,056μM; Ej. (1bs) 0,039μM; Ej. (1bt) 0,11μM; Ej. (1bu) 0,016μM; Ej. (1bv) 0,0051μM; Ej. (1bw) 0,036μM; Ej. (1bx) 0,038 μM; Ej. (1by) 0,0046μM; Ej. (1bz) 0,018μM; Ej. (1ca) 0,35μM; Ej. (1cb) 0,5μM; Ej. (1cc) 0,0064μM; Ej. (1cd) 0,46μM; Ej. (1ce) 0,091μM; Ej. (1cf) 0,073μM; Ej. (1eg) 0,00026μM; Ej. (1ch) 0,22μM; Ej. (1ci) 0,15μM; Ej. (1cj) 0,091μM; Ej. (1ck) 0,065μM; Ej. (1cl) 0,2μM; Ej. (1cm) 0,16μM; Ej. (1cn) 0,31μM; Ej. (1co) 2,5μM; Ej. (1cp) 1μM; Ej. (1cq) 0,25μM; Ej. (1cr) 0,69μM; Ej. (1cs) 7,5μM; Ej. (1ct) 0,024μM; Ej. (1cu) 0,042μM; Ej. (1cv) 0,3μM; Ej. (1cw) 0,49μM; Ej. (1cx) 0,12μM; Ej. (1cy) 0,72μM; Ej. (1cz) 0,066μM; Ej. (1da) 1,8μM; Ej. (1db) 0,031μM; Ej. (1dc) 0,02μM; Ej. (1dd) 0,073μM; Ej. (1de) 0,0049μM; Ej. (1dg) 0,014μM; Ej. (1dh) 0,041μM; Ej. (1di) 0,23μM; Ej. (1dj) 0,25μM; Ej. (1dk) 0,02μM; Ej. (1dl) 0,018μM; Ej. (1dm) 0,0075μM; Ej. (1dn) 0,0055μM; Ej. (1do) 0,03μM; Ej. (1dp) 0,0067μM; Ej. (1dq) 0,037μM; Ej. (1dt) 0,0026μM; Ej. (1du) 0,00039μM; Ej. (1dv) 0,72μM; Ej. (1dw) 0,021μM; Ej. (1dx) 0,035μM; Ej. (1dy) 0,0035μM; Ej. (1dz) 0,099μM; Ej. (1ea) 0,057μM; Ej. (1eb) 0,17μM; Ej. (1ec) 0,013μM; Ej. (1ed) 0,016μM; Ej. (1ee) 0,0048μM.

Probado en ensayo fosfo-Ser473 Akt: Ej. (1df) 0,3813μM; Ej. (1dr) 0,01415μM; Ej. (1ds) 0,06066μM.

Ejemplo 2



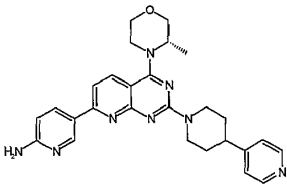
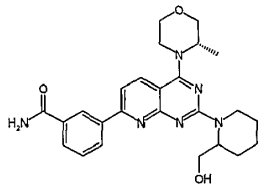
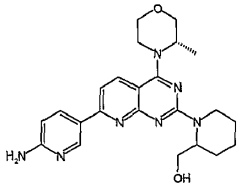
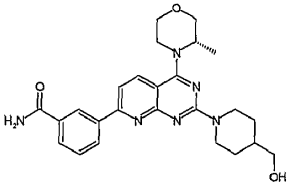
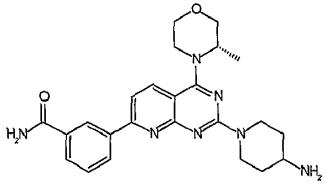
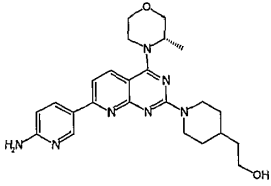
R²= Amino

R³= Arilo o heteroarilo

- 5 A una solución (0,2 M) del sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) en dioxano se añadió diisopropiletilamina (2 equiv.). A esta mezcla se añadió entonces la amina apropiada (2 equiv.). La reacción se calentó luego bajo la influencia de radiación de microondas (120 °C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos. Después de completarse, la muestra se concentró in vacuo y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O. La fracción orgánica se retiró, se secó (MgSO₄). El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) para dar los productos deseados.

10

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	M/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
2a	97	3,28	448,3	
2b	99	3,78	439,3	
2c	99	3,31	462,4	
2d	100	3,76	463,3	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	M/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
2e	99	3,11	483,3	
2f	99	3,82	463,4	
2g	100	3,39	436,5	
2h	100	3,68	463,4	
2i	98	3,26	448,4	
2j	100	3,38	450,3	

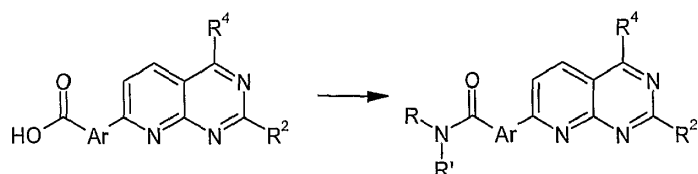
Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (2a) 0,7μM; Ej. (2b) 0,56μM; Ej. (2c) 0,6μM; Ej. (2d) 0,27μM; Ej. (2e) 0,35μM; Ej. (2f) 0,17μM; Ej. (2g) 0,064μM; Ej. (2h) 0,29μM; Ej. (2i) 0,64μM; Ej. (2j) 0,2μM.

Ejemplo 3:

(Compuestos 3a a 3ab)

 $R^4 = (S)$ -3-metil-morfolina $R^2 = (S)$ -3-metil-morfolina

5 Ar = arilo



Los sustratos carboxi se describen en el Ejemplo 1.

Método: Formación de amida

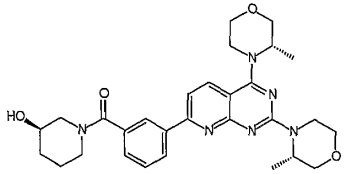
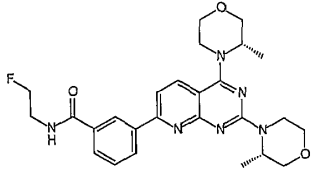
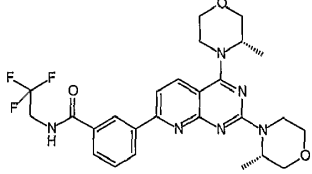
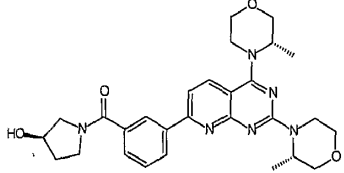
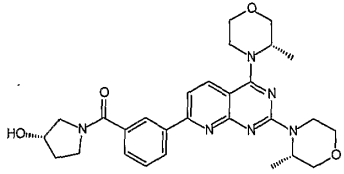
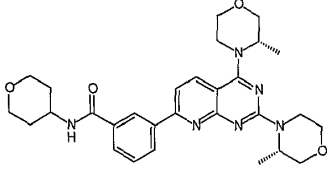
10 Condiciones A:

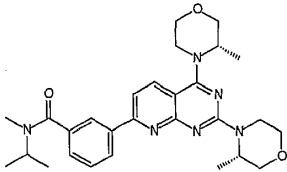
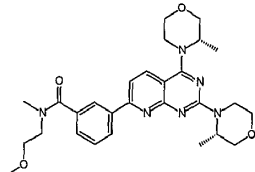
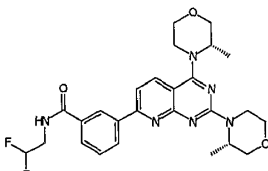
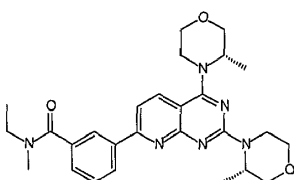
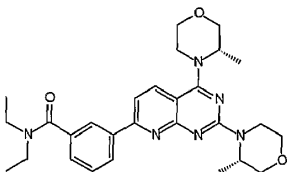
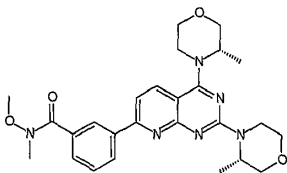
El sustrato carboxi apropiado (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,067 M). Se añadieron HBTU (1,2 equiv.) y aminas apropiadas (1,05 equiv.) junto con 3 gotas de trietilamina a 0 °C. Los recipientes de reacción se sellaron y las mezclas se agitaron entre 1 y 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completadas, las muestras se concentraron in vacuo. Los residuos crudos se purificaron después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

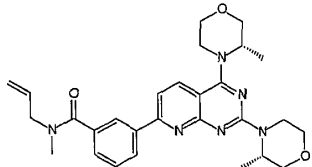
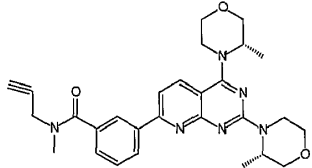
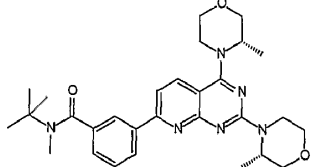
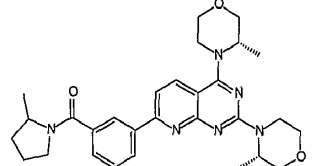
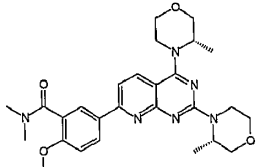
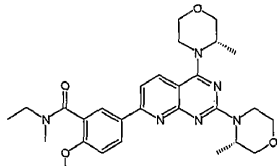
15

Tabla 3:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
3a	98	7,36	515,3	A	
3b	82	5,31	518,4	A	
3c	96	7,2	477,3	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
3d	96	6,95	533,4	A	
3e	95	7,33	495,3	A	
3f	95	8,34	531,3	A	
3g	98	6,61	519,4	A	
3h	98	6,64	519,4	A	
3i	99	7,32	533,4	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
3j	99	8,19	505,4	A	
3k	98	4,15	521,5	A	
3l	99	4,27	513,4	A	
3m	90	4,22	491,3	A	
3n	98	4,35	505,5	A	
3o	95	4,2	493,4	A	

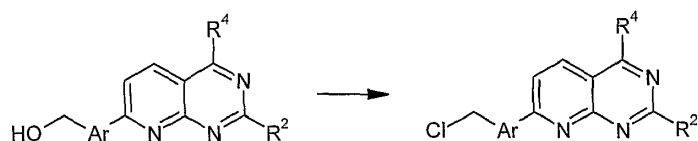
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
3p	98	4,36	503,4	A	
3q	98	4,31	501,4	A	
3r	95	4,62	519,5	A	
3s	99	4,19	517,3	A	
3t	99	3,97	507,4	A	
3u	99	4,07	521,4	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
3v	96	7,38	495,4	A	
3w	91	8,42	523,3	A	
3x	97	8,44	523,4	A	
3y	97	7,69	511,3	A	
3z	92	8,33	521,3	A	
3aa	86	4,12	509,3	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
3ab	83	4,19	519,3	A	
3ac	100	7,13	477,4	A	
3ad	100	4,00	493,4	A	

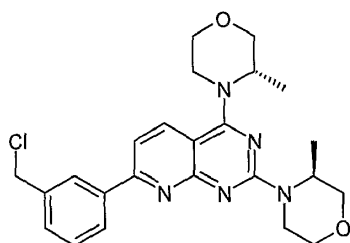
Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (3a) 0,048μM; Ej. (3b) 0,32μM; Ej. (3c) 0,09μM; Ej. (3d) 0,28μM; Ej. (3e) 0,0047μM; Ej. (3f) 0,28μM; Ej. (3g) 0,0052μM; Ej. (3h) 0,18μM; Ej. (3i) 0,14μM; Ej. (3j) 0,17μM; Ej. (3k) 0,23μM; Ej. (3l) 0,044μM; Ej. (3m) 0,32μM; Ej. (3n) 0,23μM; Ej. (3o) 0,37μM; Ej. (3p) 0,56μM; Ej. (3q) 0,12μM; Ej. (3r) 0,5μM; Ej. (3s) 0,38μM; Ej. (3t) 0,042μM; Ej. (3u) 0,13μM; Ej. (3v) 0,16μM; Ej. (3w) 0,5μM; Ej. (3x) 0,24μM; Ej. (3y) 0,74μM; Ej. (3z) 0,34μM; Ej. (3aa) 0,026μM; Ej. (3ab) 0,14μM; Ej. (3ac) 1,6μM; Ej. (3ad) 0,066μM.

Ejemplo 4

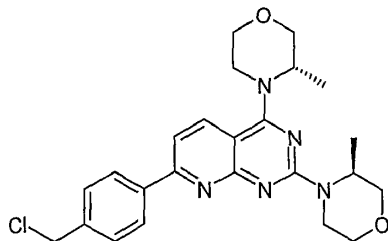


Los sustratos de alcohol bencílico se indican en el Ejemplo 1.

Se disolvió el alcohol bencílico apropiado (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,08 M). Se añadió trietilamina (1 equiv.) a temperatura ambiente, seguido por la adición de cloruro de tionilo (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 45 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre salmuera y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 10 a 70 % de acetato de etilo en hexano.

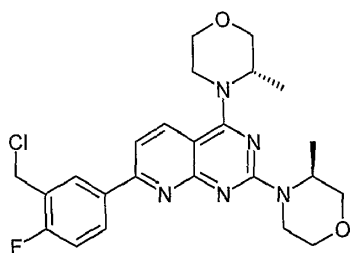


7-(3-Clorometil-fenil)-2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina: (72 % de rendimiento, 90 % de pureza)
m/z (LC-MS, ESP): 454 [M+H]⁺ R/T = 3,15 min



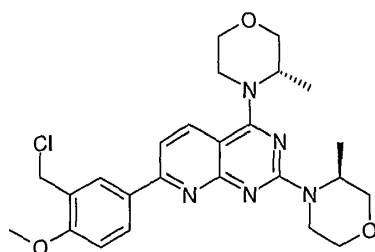
- 5 Se disolvió el alcohol bencílico apropiado (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,052 M). Se añadió cloruro de tionilo (3,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 55°C y se añadió gota a gota durante 10 minutos una solución de trietilamina (1,7 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,044 M). La mezcla de reacción se dejó agitar a 30°C durante 10 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre salmuera y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 10 a 50% de acetato de etilo en hexano.

7-(4-Clorometil-fenil)-2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina: (65 % de rendimiento, 90 % de pureza)
m/z (LC-MS, ESP): 454 [M+H]⁺ R/T = 3,15 min



- 15 El alcohol bencílico apropiado (1 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,044 M). Se añadió cloruro de tionilo (3,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 55°C y se añadió gota a gota durante 10 minutos una solución de trietilamina (1,7 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,044 M). La mezcla de reacción se dejó agitar a 30°C durante 30 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre salmuera y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se usó sin purificación adicional.

7-(3-Clorometil-4-fluoro-fenil)-2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina: (96 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 472 [M+H]⁺ R/T = 3,96 min



- 25 Se disolvió el alcohol bencílico apropiado (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,086 M). Se añadieron trietilamina (2,5 equiv.) y cloruro de tionilo (2,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 45°C durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 10 a 50% de acetato de etilo en hexano.

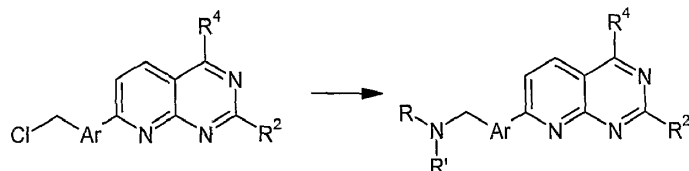
- 30 7-(3-Clorometil-4-metoxi-fenil)-2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina: (37 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 484 [M+H]⁺ R/T = 3,21 min

(Compuestos 4a a 4ak)

R^4 = (S)-3-metil-morfolina

R^2 = (S)-3-metil-morfolina

Ar = arilo



Método: Formación de Bencilaminas, benciléteres y bencilsulfonas

Condiciones A:

10 El sustrato de clorobencilo apropiado (1 equiv.) se disolvió en THF (0,067 M). Se añadió la amina apropiada (80 equivalentes) así como trietilamina (1 equiv.). Los recipientes de reacción se sellaron y las mezclas se agitaron durante 3 a 5 horas a 95 °C. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. Los residuos crudos se purificaron luego por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones B:

15 El sustrato de clorobencilo apropiado (1 equiv) se disolvió en una solución acuosa de amoníaco/n-butanol (1,5: 1) (0,011 M). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 140 °C. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones C:

20 El sustrato clorobencilo apropiado (1 equiv.) e hidróxido de sodio (1 equiv.) se disolvieron en etanol (0,011 M). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50 °C. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones D:

25 El sustrato clorobencilo apropiado (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,022 M). Se añadieron imidazol (3 equivalentes) y tert-butoxido de potasio (3 equivalentes). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

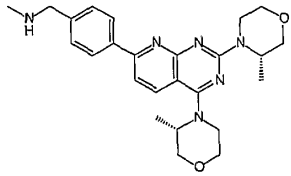
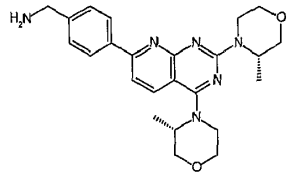
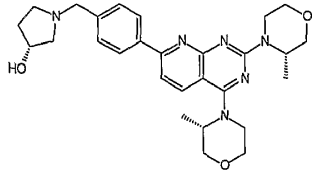
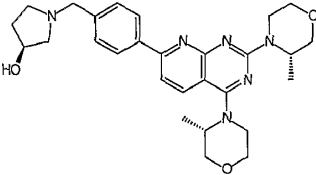
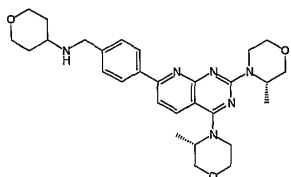
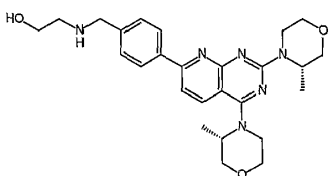
Condiciones E:

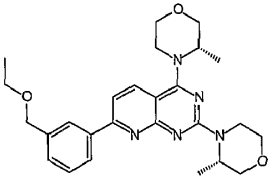
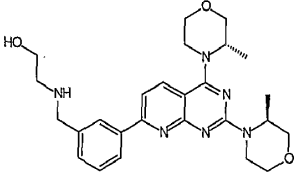
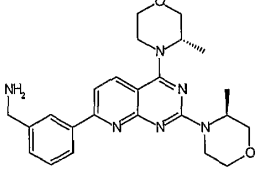
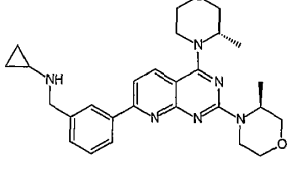
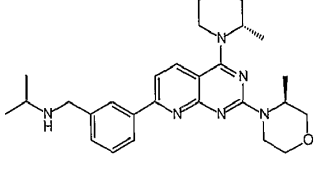
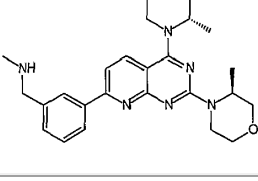
30 El sustrato clorobencilo apropiado (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,066 M). Se añadió sulfinato de sodio (1,3 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 horas a 125 °C. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

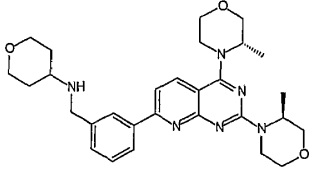
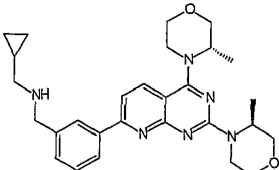
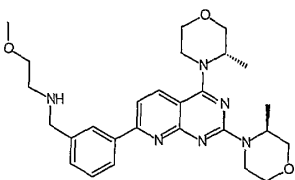
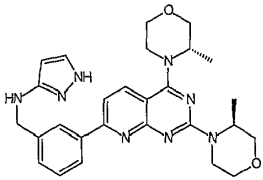
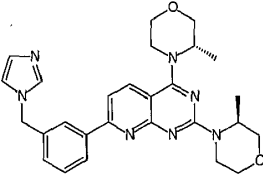
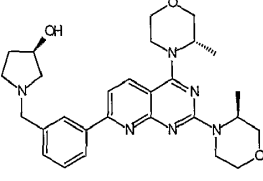
Condiciones F:

35 Se suspendieron en DMF (0,028 M) el sustrato clorobencilo apropiado (1 equiv.), carbonato de potasio (2,6 equiv.) trietilamina (1 equiv.) y la amina apropiada (1,1 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 16 horas a 40°C. Después de completarse, la muestra se filtró a través de un cartucho de sílica, se lavó con CH_2Cl_2 y después se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

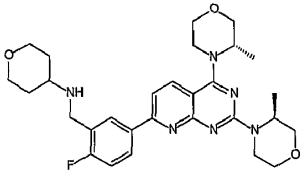
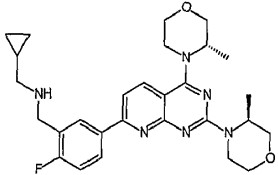
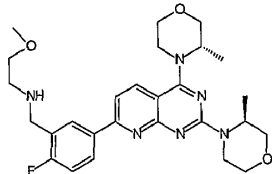
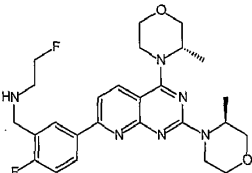
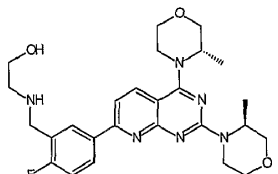
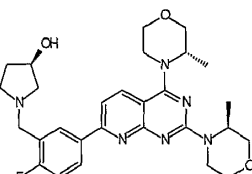
Tabla 4:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4a	87	3,61	449,3	A	
4b	95	3,41	435,2	B	
4c	99	3,4	505,5	A	
4d	100	3,42	505,5	A	
4e	100	3,44	519,5	A	
4f	100	3,39	479,4	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4g	95	4,36	464,4	C	
4h	96	3,4	479,4	A	
4i	95	3,4	435,4	B	
4j	92	5,6	475,4	A	
4k	94	5,65	477,4	A	
4l	97	5,39	449,4	A	

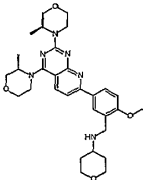
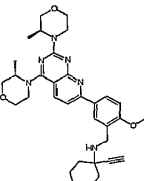
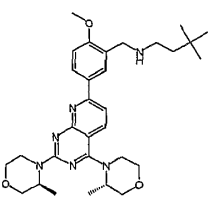
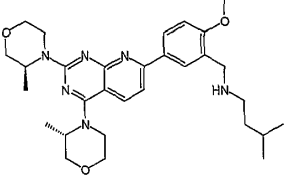
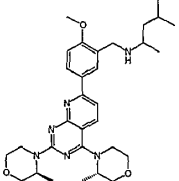
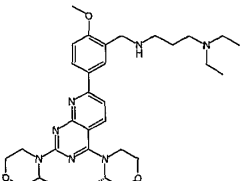
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4m	90	5,6	519,5	A	
4n	96	5,83	489,5	A	
4o	95	5,56	493,4	A	
4p	26, 69	6,63, 6,78	501,4	A	
4q	99	3,43	486,4	D	
4r	94	3,44	505,5	A	

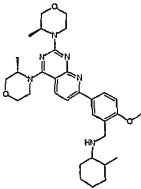
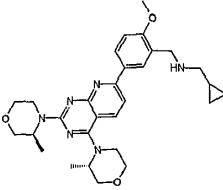
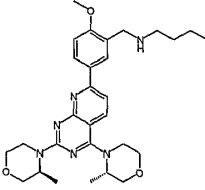
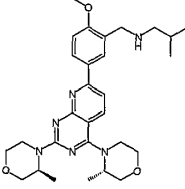
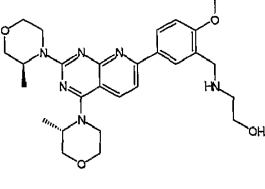
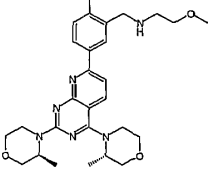
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4s	97	3,44	505,3	A	
4t	94	6,06	498,7	E	
4u	98	3,42	453,4	B	
4v	99	3,63	493,4	A	
4w	99	3,62	495,4	A	
4x	96	3,55	467,4	A	

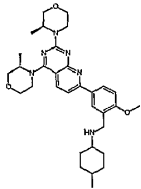
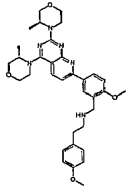
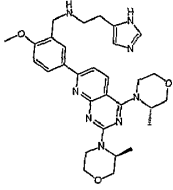
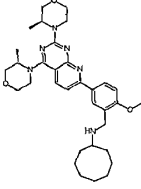
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4y	99	3,6	537,4	A	
4z	99	3,67	507,4	A	
4aa	97	3,59	511,4	A	
4ab	91	3,58	499,4	A	
4ac	99	3,55	497,4	A	
4ad	99	3,4	523,4	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4ae	99	3,47	522,4	A	
4af	99	3,42	481,4	A	
4ag	99	3,49	536,4	A	
4ah	98	3,43	537,5	A	
4ai	99	3,48	509,4	A	
4aj	99	3,46	525,5	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4ak	99	3,42	523,5	A	
4al	99	3,55	505,4	F	
4am	99	3,60	507,4	F	
4an	99	3,66	533,4	F	
4ao	99	3,77	547,5	F	
4ap	99	3,70	561,4	F	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4aq	99	3,52	549,5	F	
4ar	99	3,85	571,5	F	
4as	99	3,85	549,5	F	
4at	99	3,76	535,5	F	
4au	99	3,83	549,5	F	
4av	96	3,32	578,5	F	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4aw	99	3,82	561,5	F	
4ax	99	3,59	519,4	F	
4ay	99	3,66	521,4	F	
4az	99	3,65	521,4	F	
4ba	99	3,46	509,4	F	
4bb	99	3,52	523,4	F	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
4bc	99	3,84	561,5	F	
4bd	99	3,81	599,5	F	
4be	93	3,29	559,4	F	
4bf	99	3,91	575,5	F	

Datos de RMN para Ejemplo 4h

5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ ppm 8,21 (ArH, d, J = 8,39 Hz, 2H), 8,08-8,01 (ArH, m, 1H), 7,65 (ArH, d, J = 8,49 Hz, 1H), 7,49 (ArH, d, J = 4,85 Hz, 2H), 4,82-4,72 (CH₂, m, 1H), 4,45 (CH₂, + NH m, 3H), 3,99-3,82 (CH₂, m, 7H), 3,69 (CH₂, ddd, J = 19,97, 8,86, 5,32 Hz, 8H), 3,53 (CH₂, t, J = 5,65, 5,65 Hz, 2H), 3,29-3,15 (CH₂, m, 2H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H)

Datos de RMN para Ejemplo 4r

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 (ArH, s, 1H), 8,03 (ArH, ddd, J = 8,43, 5,31, 3,28 Hz, 2H), 7,54-7,37 (ArH, m, 3H), 5,00-4,85 (CH, m, 1H), 4,68-4,56 (CH₂, m, 1H), 4,36 (CH₂, ddd, J = 6,83, 4,79, 2,16 Hz, 2H), 4,07-3,92 (CH₂, m, 2H), 3,91-3,66 (CH₂, m, 11H), 3,63-3,49 (CH₂, m, 1H), 3,39 (CH₂, dd, J = 13,37, 3,58 Hz, 1H), 3,04-2,92 (CH₂, m, 1H), 2,80 (CH₂, d, J = 10,30 Hz, 1H), 2,65 (CH₂, dd, J = 10,23, 4,92 Hz, 1H), 2,52-2,39 (CH₂, m, 1H), 2,21 (CH₂, d, J = 7,02 Hz, 1H), 1,89-1,73 (CH₂, m, 1H), 1,46 (CH₃, d, J = 6,77 Hz, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,57, 163,03, 162,50, 160,11, 139,06, 134,83, 130,62, 128,81, 127,10, 113,70, 105,06, 71,44, 71,06, 67,41, 67,25, 67,07, 62,87, 60,08, 52,98, 52,49, 47,07, 44,58, 39,47, 35,02, 14,86 y 14,90.

15 Datos de RMN para Ejemplo 4s

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,22 (ArH, s, 1H), 8,11-7,96 (ArH, m, 2H), 7,48 (ArH, dd, J = 10,85, 7,98 Hz, 3H), 4,99-4,86 (CH, m, 1H), 4,68-4,55 (CH, m, 1H), 4,44-4,30 (CH₂, m, 2H), 4,06-3,92 (CH₂, m, 2H), 3,93-3,65 (CH₂, m,

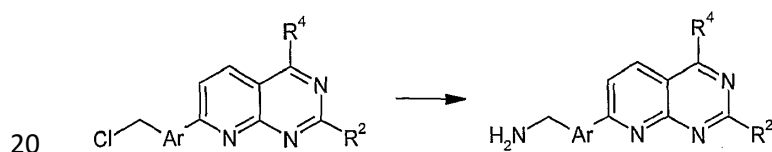
10H), 3,62-3,50 (CH₂, m, 1H), 3,39 (CH₂, dd, *J* = 13,39, 3,57 Hz, 1H), 3,14-3,01 (CH₂, m, 1H), 2,88 (CH₂, d, *J* = 10,59 Hz, 1H), 2,77-2,67 (CH₂, m, 1H), 2,63-2,43 (CH₂, m, 1H), 2,31-2,14 (CH₂, m, 1H), 1,92-1,79 (CH₂, m, 1H), 1,47 (CH₃, d, *J* = 6,77 Hz, 3H), 1,35 (CH₃, d, *J* = 6,81 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,56, 163,03, 162,34, 160,12, 139,16, 134,89, 130,80, 128,94, 128,91, 127,39, 113,69, 105,11, 71,44, 71,21, 71,06, 67,40, 67,06, 62,61, 59,93, 52,98, 52,42, 47,08, 44,58, 39,47, 34,88, 31,73, 22,80, 14,86 y 14,91.

Probado en el Ensayo Biológico: Ej. (4f) 0,001967μM.

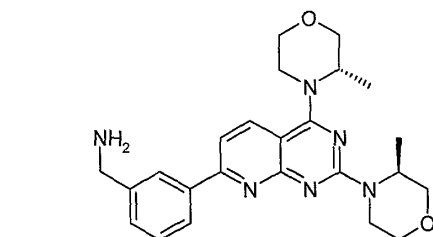
Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (4a) 0,0016μM; Ej. (4b) 0,025μM; Ej. (4c) 0,093μM; Ej. (4d) 0,013μM; Ej. (4e) 0,0019μM; Ej. (4f) <0,0027μM; Ej. (4g) 0,13μM; Ej. (4h) 0,031μM; Ej. (4i) 0,027μM; Ej. (4j) 0,054μM; Ej. (4k) 0,016μM; Ej. (4l) 0,0091μM; Ej. (4m) 0,015μM; Ej. (4n) 0,0071μM; Ej. (4o) 0,021μM; Ej. (4p) 0,17μM; Ej. (4q) 0,13μM; Ej. (4r) 0,04μM; Ej. (4s) 0,029μM; Ej. (4t) 0,09μM; Ej. (4u) 0,027μM; Ej. (4v) 0,14μM; Ej. (4w) 0,028μM; Ej. (4x) 0,12μM; Ej. (4y) 0,13μM; Ej. (4z) 0,13μM; Ej. (4aa) 0,21μM; Ej. (4ab) 1,1μM; Ej. (4ac) 0,087μM; Ej. (4ad) 0,081μM; Ej. (4ae) 0,16μM; Ej. (4af) 0,58μM; Ej. (4ag) 0,54μM; Ej. (4ah) 0,2μM; Ej. (4ai) 0,22μM; Ej. (4aj) 0,46μM; Ej. (4ak) 0,015μM; Ej. (4al) 0,064μM; Ej. (4am) 0,024μM; Ej. (4an) 0,095μM; Ej. (4ao) 0,064μM; Ej. (4ap) 0,11μM; Ej. (4aq) 0,012μM; Ej. (4ar) 0,06μM; Ej. (4as) 0,091μM; Ej. (4at) 0,12μM; Ej. (4au) 0,096μM; Ej. (4av) 0,0038μM; Ej. (4aw) 0,11μM; Ej. (4ax) 0,1μM; Ej. (4ay) 0,14μM; Ej. (4az) 0,038μM; Ej. (4ba) 0,013μM; Ej. (4bb) 0,032μM; Ej. (4bc) 0,076μM; Ej. (4bd) 0,12μM; Ej. (4be) 0,049μM; Ej. (4bf) 0,059μM.

Ejemplo 5

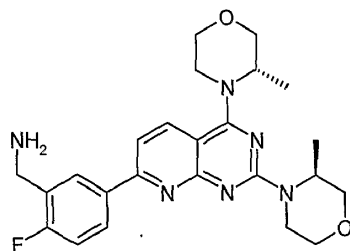


Los sustratos de cloruro de bencilo se informan en el Ejemplo 4.

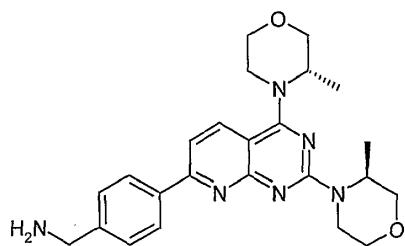
El cloruro de bencilo apropiado (1 equiv.) se disolvió en una solución de hidróxido de amonio y n-butanol (1,5: 1) (0,01 M). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (140°C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 5% de metanol en CH₂Cl₂.



3-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencilamina: (81 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 435 [M+H]⁺ R/T = 2,44 min

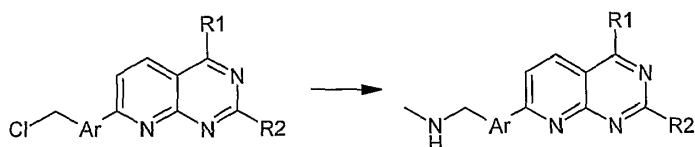


5-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-bencilamina: (85 % de rendimiento, 98 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 453 [M+H]⁺ R/T = 3,21 min



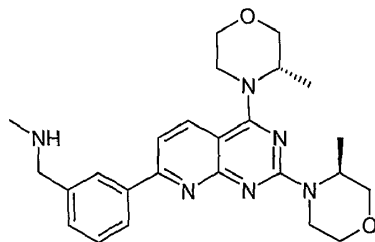
4-[2,4-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencilamina: (95 % de rendimiento, 97 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 435 [M+H]⁺ R/T = 2,36 min

5



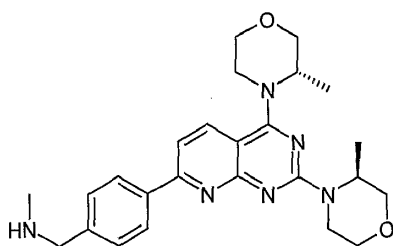
El cloruro de bencilo apropiado (1 equiv.) se disolvió en una solución 2 M de metilamina en THF (80 equiv.). Se añadió trietilamina (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 2,5 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se diluyó con acetato de etilo y n-butanol y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 7% de metanol en CH₂Cl₂.

10



{3-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencil}-metil-amina: (77 % de rendimiento, 94 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 449 [M+H]⁺ R/T = 2,44 min

15



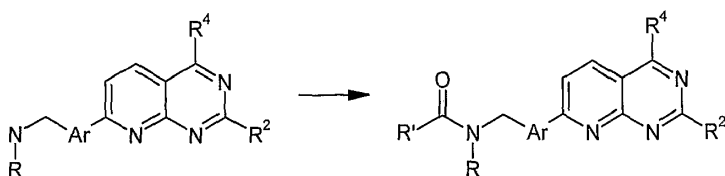
4-[2,4-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencil}-metil-amina: (93 % de rendimiento, 87 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 449 [M+H]⁺ R/T = 2,40 min

Procedimientos para la síntesis de Ejemplos 5a a 5z

R⁴ = (S)-3-metil-morfolina

20

R² = (S)-3-metil-morfolina



Condiciones A:

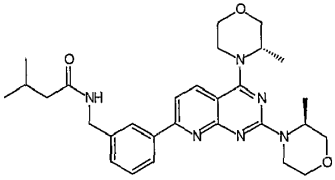
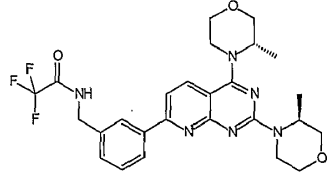
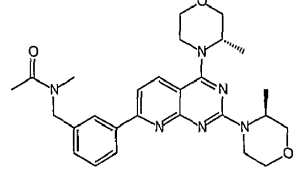
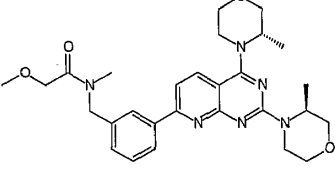
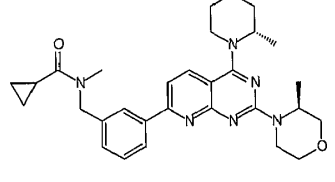
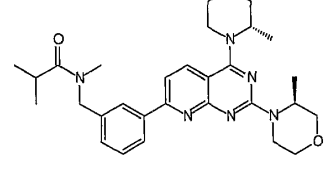
El sustrato aminobencilo apropiado (1 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (0,035 M). Se añadió entonces el cloruro de acilo o anhídrido de ácido apropiados (2 equivalentes) así como trietilamina (1 equiv.). Las mezclas se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. Los residuos crudos se purificaron después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

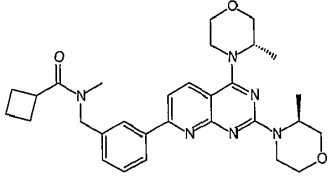
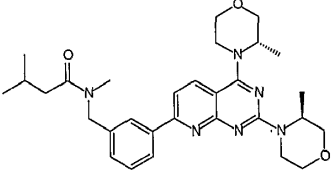
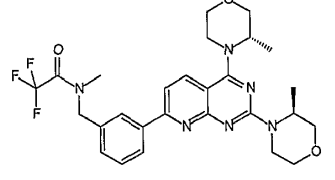
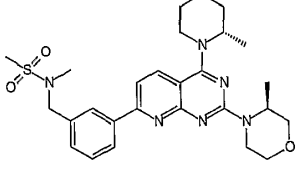
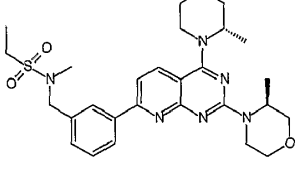
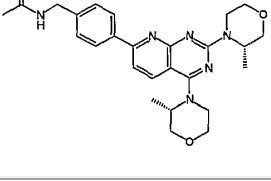
Condiciones B:

El sustrato metilaminobencilo apropiado (1 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (0,035 M). Se añadieron el cloruro de acilo o anhídrido de ácido apropiados (2 equiv), así como trietilamina (1 equiv.). Las mezclas se agitaron durante 12 horas a 95 °C. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. Los residuos crudos se purificaron después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Tabla 5:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
5a	98	4,02	477,4	A	
5b	99	4,12	507,4	A	
5c	99	4,22	503,4	A	
5d	99	4,27	505,4	A	
5e	99	4,34	517,4	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
5f	99	4,41	519,4	A	
5g	99	4,51	531,3	A	
5h	98	4,17	491,4	B	
5i	99	4,17	521,5	B	
5j	98	4,39	517,4	B	
5k	98	4,48	519,5	B	

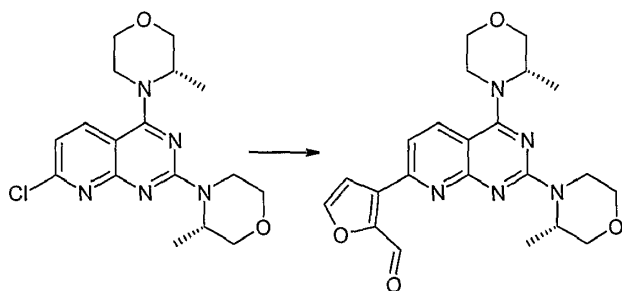
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
5l	99	4,58	531,5	B	
5m	99	4,64	533,5	B	
5n	98	4,73	545,4	B	
5o	100	4,38	527,4	C	
5p	99	4,51	541,4	C	
5q	99	3,8	477,4	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
5r	98	3,93	491,4	B	
5s	99	3,93	521,4	B	
5t	100	3,94	495,4	A	
5u	100	4,02	525,4	A	
5v	100	4,16	521,4	A	
5w	100	4,19	523,4	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
5x	100	4,27	535,4	A	
5y	100	4,32	537,5	A	
5z	98	4,38	549,5	A	

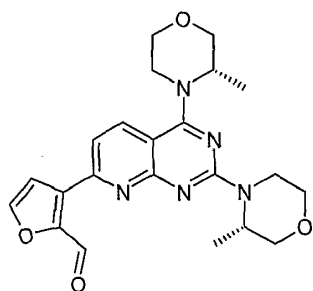
Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (5a) 0,023μM; Ej. (5b) 0,054μM; Ej. (5c) 0,12μM; Ej. (5d) 0,12μM; Ej. (5e) 0,12μM; Ej. (5f) 0,37μM; Ej. (5g) 0,12μM; Ej. (5h) 0,19μM; Ej. (5i) 0,2μM; Ej. (5j) 0,31μM; Ej. (5k) 0,89μM; Ej. (5l) 0,049μM; Ej. (5m) 1,4μM; Ej. (5n) 0,64μM; Ej. (5o) 0,12μM; Ej. (5p) 0,5μM; Ej. (5q) 0,091μM; Ej. (5r) 0,56μM; Ej. (5s) 0,67μM; Ej. (5t) 0,057μM; Ej. (5u) 0,16μM; Ej. (5v) 0,14μM; Ej. (5w) 0,16μM; Ej. (5x) 0,29μM; Ej. (5y) 0,44μM; Ej. (5z) 1,4μM.

Ejemplo 6



El sustrato de cloro se informó en el Ejemplo 1.

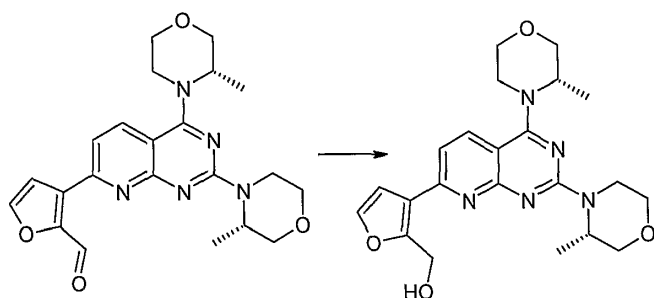
El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en n-butanol (0,055 M). Se añadieron ácido 2-formilfuran-3-borónico (1,0 equiv.), carbonato de potasio (1,2 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio⁰ (0,05 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (110°C, ajuste de absorción del medio) durante 15 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de sílica y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexano para dar el producto deseado.



3-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-furan-2-carbaldehído: (26 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 424 [M+H]⁺ R/T = 2,81 min

(Compuesto 6a)

5



El producto anterior se disolvió en THF (0,018 M) y se añadió borohidruro de sodio (2 equiv.). Esta mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de sílica y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

10

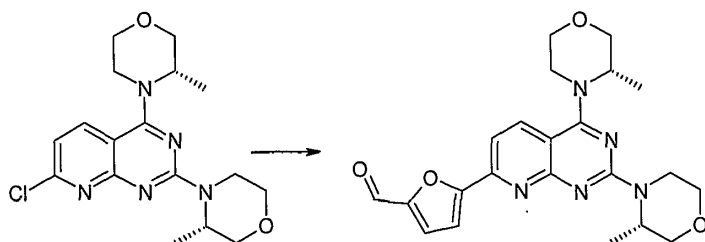
Tabla 6:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
6a	96	6,89	426,3	

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (6a) 0,013μM.

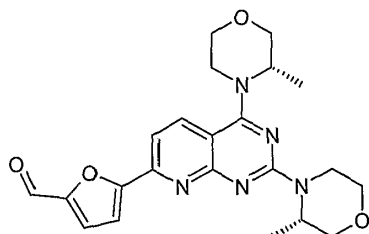
Ejemplo 7

15

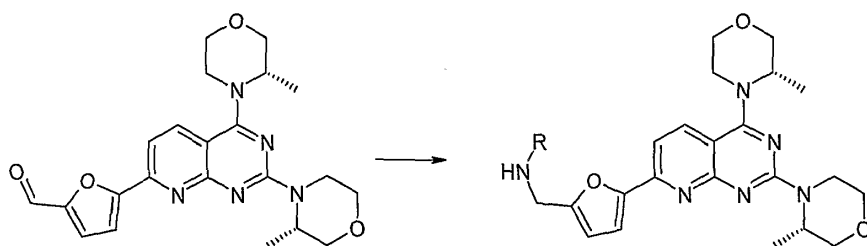


El sustrato de cloro se informó en el Ejemplo 1.

- 5 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en dioxano (0,16 M). Se añadieron ácido 5-formil-2-furilborónico (1,05 equiv.), fosfato tripotásico (1,5 equiv.) y bis (tri-*t*-butilfosfina)paladio (0,05 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (170°C, ajuste de absorción del medio) durante 45 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 40 a 100% de acetato de etilo en hexano para dar el producto deseado.



- 10 5-[2,4-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-furan-2-carboxaldehído: (100 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 424 [M+H]⁺ R/T = 2,75 min
(Compuestos 7a a 7k)



- 15 El sustrato de formilfurano apropiado (1 equiv) se disolvió en una solución de THF/CH₂Cl₂ (1:1) (0,036 M). Se añadieron las aminas apropiadas (2,2 equiv.) de borohidruro de sodio (2,4 equiv.) y ácido acético (0,03 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completadas las muestras se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con metanol y luego se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Tabla 7:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
7a	97	3,2	496,4	
7b	99	3,32	469,4	

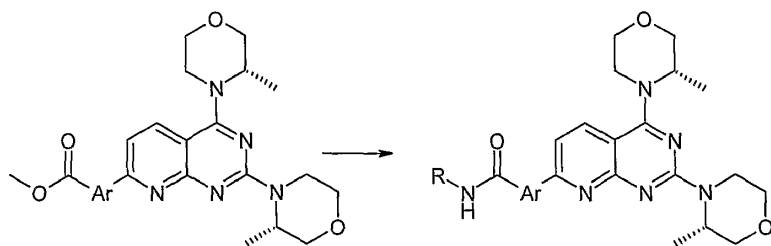
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
7c	99	3,49	439,4	
7d	99	3,51	453,4	
7e	99	3,58	465,4	
7f	97	3,53	509,4	
7g	98	3,61	479,4	
7h	99	3,56	483,4	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
7i	95	3,86	491,4	
7j	98	3,46	482,4	
7k	99	3,54	467,4	

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (7a) 0,59μM; Ej. (7b) 0,13μM; Ej. (7c) 0,091μM; Ej. (7d) 0,097μM; Ej. (7e) 0,15μM; Ej. (7f) 0,12μM; Ej. (7g) 0,17μM; Ej. (7h) 0,33μM; Ej. (7i) 0,079μM; Ej. (7j) 0,12μM; Ej. (7k) 0,14μM.

Ejemplo 8

5 (Compuestos 8a a 8b)



Los sustratos de éster metilbenzoico se informaron en Ejemplo 1.

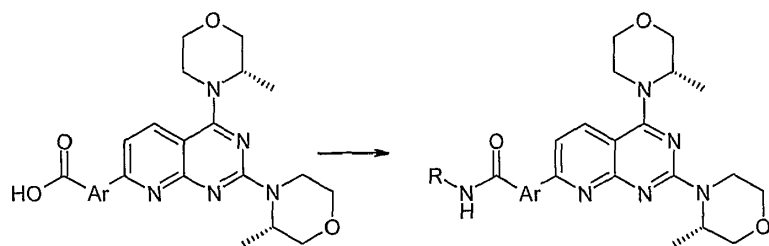
Condiciones A:

- 10 El Ejemplo 1ba (1 equiv.) se disolvió en dioxano (0,16 M). Se añadió etanolamina (51,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 50 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó luego por cromatografía de columna sobre sílica gel usando un gradiente de 0 a 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado.

- 15 Condiciones B:

El Ejemplo 1bg (1 equiv.) se disolvió en dioxano (0,05 M). Se añadió etanolamina (2,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 2 x 20 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se

concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó luego por cromatografía de columna sobre sílica gel usando un gradiente de 0 a 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado.



Condiciones C:

- 5 A una solución del derivado de ácido carboxílico apropiado (1 equiv.) suspendido en CH₂Cl₂ se añadió HBTU (1,3 equiv.) seguido de diisopropiletilamina (3 equiv.). La mezcla se enfrió (-78 °C) y se añadió la amina apropiada (1,1 equiv.). La mezcla se agitó durante 3 horas antes de concentrar a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Tabla 8:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
8a	100	3,75	493,5	A	
8b	99	3,86	523,5	B	
8c	97	3,79	465,3	C	
8d	98	3,70	507,4	C	

10

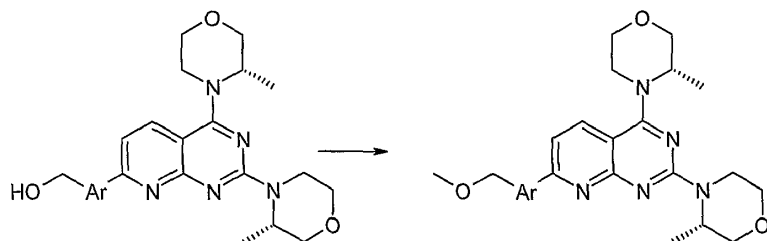
Datos de RMN para Ejemplo 8a

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,55 (ArH, s, 1H), 8,09 (ArH, d, $J = 7,85$ Hz, 1H), 7,95 (ArH, d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 7,86 (ArH, d, $J = 7,86$ Hz, 1H), 7,49-7,33 (ArH, m, 2H), 4,89-4,75 (CH, m, 1H), 4,56-4,46 (CH, m, 1H), 4,38-4,26 (CH₂, m, 1H), 3,97-3,87 (CH₂, m, 2H), 3,85-3,75 (CH₂, m, 4H), 3,72-3,55 (CH₂, m, 7H), 3,53-3,44 (CH₂, m, 1H), 3,34-3,24 (CH₂, m, 1H), 1,41 (CH₃, d, $J = 6,77$ Hz, 3H), 1,28 (CH₃, d, $J = 6,82$ Hz, 3H).

5 Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (8a) 0,028 μM ; Ej. (8b) 0,079 μM ; Ej. (8c) 0,13 μM ; Ej. (8d) 2 μM .

Ejemplo 9

(Compuesto 9a)



10 El sustrato de alcohol bencílico se informó en Ejemplo 1.

El Ejemplo 1bc (1 equiv.) se disolvió en THF (0,022 M). Se añadieron tert-butoxido de sodio (3,0 equiv.) y yodometano (10,0 equiv.). El recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de completarse, la muestra se filtró a través de un cartucho de sílica, se lavó con EtOAc y después se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó entonces por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

15 Tabla 9:

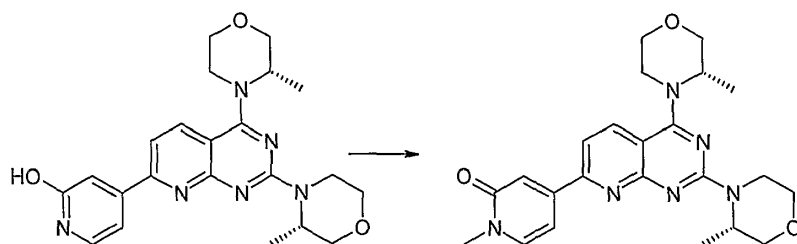
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	Estructura de Ejemplo
9a	100	2,87	468,4	

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (9a) 0,088 μM .

Ejemplo 10

(Compuesto 10a)

20



El sustrato de piridinona se informó en el Ejemplo 13.

El Ejemplo 13c (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,1 M). Se añadieron carbonato de potasio (1,1 equiv.) y yodometano (1,1 equiv.). El recipiente de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó entonces por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

25

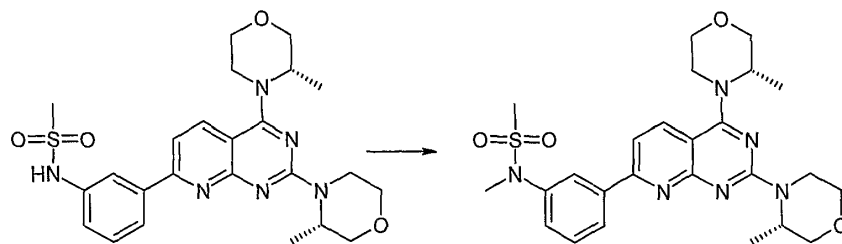
Tabla 10:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
10a	100	3,67	437,2	

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (10a) 0,11 μM.

Ejemplo 11

5 (Compuesto 11a)



El sustrato de sulfonamida se informó en el Ejemplo 1.

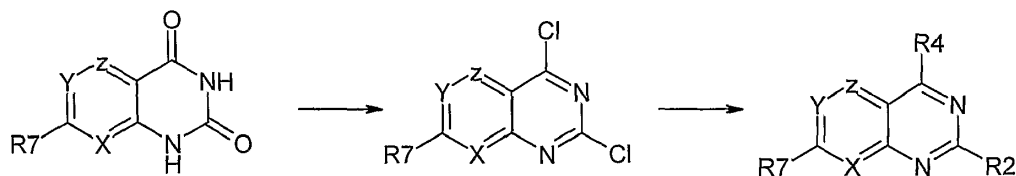
10 El Ejemplo 1at (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,1 M). Se añadieron carbonato de potasio (2,0 equiv.) y yodometano (1,5 equiv.). El recipiente de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Tabla 11:

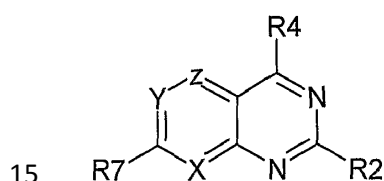
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
11a	87	4,11	513,3	

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (11a) 0,37 μM.

15 **Ejemplo 12**



- 5 A una solución de 7-sustituida-1H-pteridin-2,4-diona apropiada (1 equiv.) en tolueno anhidro (suficiente para preparar una solución 0,1 M) se le añadió una base de Hunig (3 equivalentes). Se unió un condensador de reflujo al recipiente de reacción y la mezcla se calentó, bajo una atmósfera inerte) hasta 70 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta 40°C, después de lo cual se añadió POCl₃ (3 equiv.). La mezcla se calentó luego, con agitación, hasta 110 °C durante 3 h. Después de completarse, la reacción se enfrió y se concentró in vacuo para dar un residuo alquitranado que se disolvió en el volumen mínimo de CH₂Cl₂ y se filtró a través de una almohadilla de sílica gruesa. El filtrado resultante se concentró in vacuo para dar el producto 2,4-dicloro-7-sustituido-pteridina deseado (típicamente 65-99% de rendimiento) en una forma adecuadamente pura para ser usado sin ninguna purificación adicional.
- 10 2,4-Dicloro-7-p-tolil-pteridina; R7=toluilo, R2= Cl, R4=Cl, X=N, Y=C, Z=N: (61 % de rendimiento, 99 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): No ionizó, R/T = 3,27 min
- 2,4-Dicloro-7-fenil-pteridina; R7=fenilo, R2= Cl, R4=Cl, X=N, Y=C, Z=N: (66 % de rendimiento, 99 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): No ionizó, R/T = 3,10 min



- 20 A una solución enfriada (-5 °C) de la amina apropiada (1 equiv = R4) en N,N-dimetilacetamida (suficiente para hacer 0,2 M de solución) se añadió la 2,4-dicloro-7-sustituida-pteridina apropiada (1 equiv. añadido como una solución 0,04 M en N,N-dimetilacetamida). Después de aproximadamente 10 minutos se añadió la base de Hunig (1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a -5°C durante 30 minutos. Después de este tiempo, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después de lo cual se añadió la amina apropiada (1 equiv = R2) y la base de Hunig (1 equiv.). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se mantuvo a esta temperatura, con agitación, durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de ser purificada por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Tabla 12

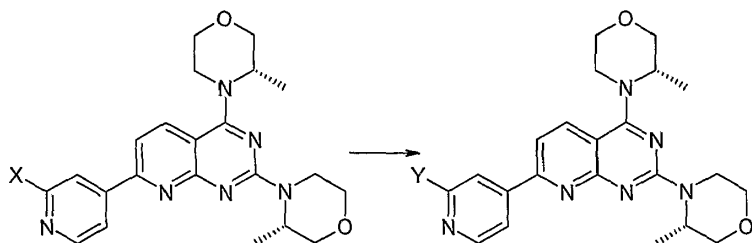
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
12a	99	5,33	421,5	
12b	96	5,55	435,4	
12c	95	10,29	421,3	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
12d	94	9,48	407,2	
12e	94	9,48	356,2	

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ex. (12a) 0,02669 μ M; Ej. (12b) 0,2147 μ M; Ej. (12c) 0,04872 μ M; Ej. (12d) 0,0263 μ M; Ej. (12e) 0,5414 μ M.

Ejemplo 13

5 (Compuestos 13a a 13f)



Los sustratos de piridina se informaron en el Ejemplo 1.

Condiciones A:

10 El Ejemplo 1w (1 equiv.) se disolvió en una solución seca de THF/metanol (1:1) (0,057 M). Se añadió hidruro de sodio (4,5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 40 minutos. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

15 Condiciones B:

El Ejemplo 1w (1 equiv.) se disolvió en THF seco (0,057 M). Se añadieron dimetiletanolamina (10,0 equiv.) e hidruro de sodio (5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 20 minutos. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Condiciones C:

El Ejemplo 1au (1 equiv.) se disolvió en DMSO (0,59 M). Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (50,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 20 minutos. Una vez completado, se añadió cuidadosamente HCl acuoso concentrado. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N. La suspensión se diluyó con metanol y luego se filtró

a través de un embudo sinterizado. El filtrado se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones D:

- 5 El Ejemplo 1au (1 equiv.) se disolvió en NMP (0,1 M). Se añadió cianuro de potasio (20,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 46 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 50 a 100% de acetato de etilo en hexano para dar el producto deseado.

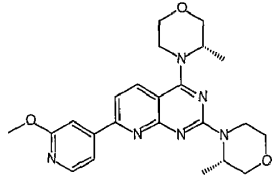
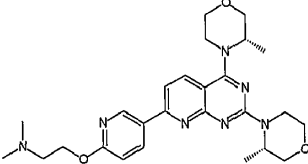
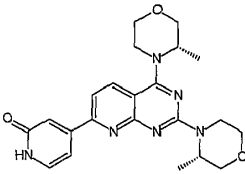
- 10 Condiciones E:

- 15 El Ejemplo 1au (1 equiv.) se disolvió en NMP (0,1 M). Se añadió cianuro de potasio (20,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 46 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo primero con 50 a 100% de acetato de etilo en hexano, luego eluyendo con metanol al 10% en CH₂Cl₂. Las fracciones crudas se purificaron entonces por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Condiciones F:

- 20 El Ejemplo 1ah (1 equiv.) se disolvió en NMP (0,1 M). Se añadió cianuro de potasio (8,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (180°C, ajuste de absorción del medio) durante 40 minutos. Después de completarse, la muestra se filtró a través de un cartucho de sílica, se lavó con EtOAc y después se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Tabla 13:

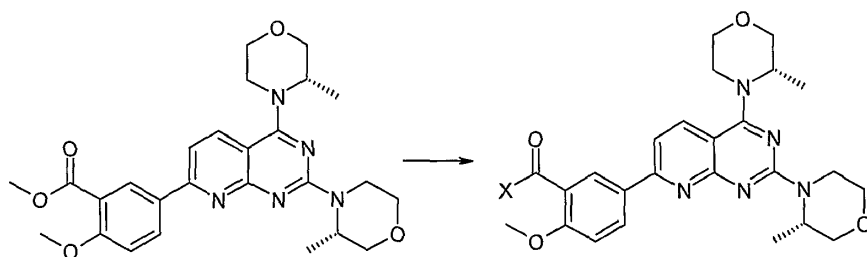
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
13a	99	4	437,3	A	
13b	99	3,42	494,4	B	
13c	97	5,77	423,4	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
13d	97	3,96	432,4	D	
13e	98	6,62	450,2	E	
13f	99	3,93	432,3	F	
13g	89	5,03	478,4		

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (13a) 0,2μM; Ej. (13b) 0,33μM; Ej. (13c) 0,14μM; Ej. (13d) 0,48μM; Ej. (13e) 0,19μM; Ej. (13f) 0,16μM; Ej. (13g) 0,11μM.

Ejemplo 14

5 (Compuestos 14a-14b)



El sustrato éster se informó en el Ejemplo 1.

Hidrólisis de éster:

10 Condiciones A

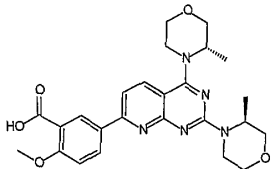
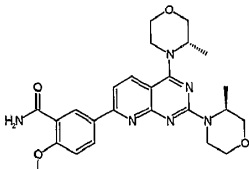
El Ejemplo 1bg (1 equiv.) se disolvió en metanol (0,2 M). Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 1 M y se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 10% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

5 Formación de amida:

Condiciones B

El Ejemplo 1bg (1 equiv.) se suspendió en THF (0,05 M). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,5 equiv.) a 40°C. La mezcla de reacción se calentó luego durante una hora a 40°C. Después se hizo burbujear lentamente gas amónico en la mezcla de reacción. Después se añadió THF para dilución adicional (0,025 M) y la mezcla de reacción se calentó durante una hora a 40°C. Una vez terminada la mezcla de reacción se enfrió y se concentró in vacuo. El residuo se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

Tabla 14:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
14a	98	3,95	480,5	A	
14b	98	7,09	479,4	B	

Datos de RMN para Ejemplo 14a

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82-8,69 (ArH, m, 1H), 8,68-8,56 (ArH, m, 1H), 8,0_{3-7,90} (ArH, m, 1H), 7,52-7,39 (ArH, m, 1H), 7,18-7,05 (ArH, m, 1H), 4,92-4,80 (CH, m, 1H), 4,6_{1-4,47} (CH, m, 1H), 4,37-4,27 (CH₂, m, 1H), 4,07 (OCH₃, s, 3H), 4,00-3,87 (CH₂, m, 2H), 3,85-3,60 (CH₂, m, 6H), 3,57-3,24 (CH₂, m, 3H), 1,41 (CH₃, d, J = 6,65 Hz, 3H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,74 Hz, 3H)

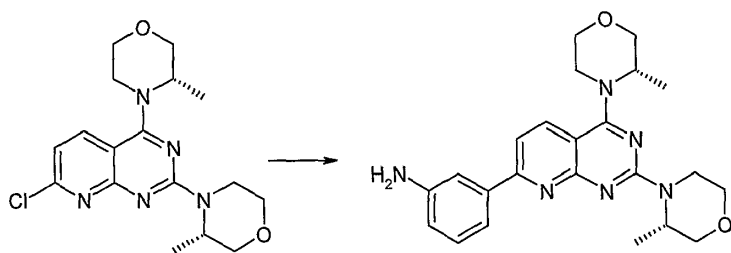
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,33,134,98,134,96,132,64,132,61,132,58,119,77, 112,83, 112,11, 100,01, 71,29, 70,90, 67,24, 66,91, 52,80, 46,96, 44,44, 39,34 y 14,74.

Datos de RMN para Ejemplo 14b

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,83 (ArH, d, J = 2,46 Hz, 1H), 8,64 (ArH, dd, J = 8,76, 2,49 Hz, 1H), 8,01 (ArH, d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,71 (NH, s, br, 1H), 7,57 (ArH, d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,13 (ArH, d, J = 8,83 Hz, 1H), 5,79 (NH, s, br, 1H), 5,00-4,84 (CH, m, 1H), 4,62 (CH, dd, J = 13,82, 0,70 Hz, 1H), 4,37 (CH₂, d, J = 6,77 Hz, 1H), 4,05 (OCH₃, s, 3H), 4,03-3,94 (CH₂, m, 2H), 3,9_{1-3,79} (CH₂, m, 3H), 3,79-3,63 (CH₂, m, 4H), 3,64-3,51 (CH₂, m, 1H), 3,44-3,30 (CH₂, m, 1H), 1,47 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H) ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 166,58, 165,45, 162,87, 159,99, 159,22, 134,71, 133,75, 131,84, 131,65, 120,52, 113,07, 111,87, 104,80, 102,94, 71,33, 70,94, 67,29, 66,94, 56,28, 52,80, 46,93, 44,49, 39,33, 14,72 y 14,34.

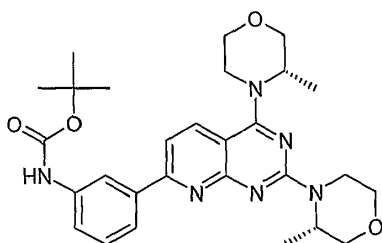
Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (14a) 0,00015μM; Ej. (14b) 0,0032μM.

Ejemplo 15



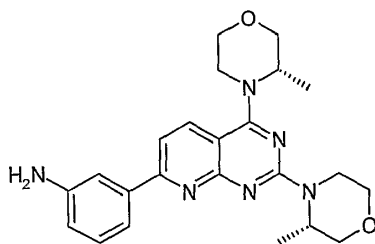
El sustrato de cloro se informó en el Ejemplo 1.

- 5 A una mezcla de 7-cloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina (1 equiv.), Carbonato de potasio (1,2 equivalentes) y ácido 3-BOC-aminofenilborónico (1,2 equivalentes) en acetonitrilo/agua (1:1) (0,08 M de sustrato de cloro) se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (130 °C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completadas las muestras, se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con acetato de etilo y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se usó como tal en la siguiente reacción.



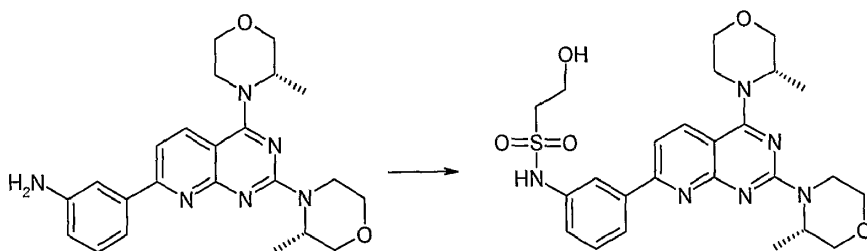
- 10 Tert-butyl éster del ácido {3-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-carbámico: (95 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 520,9 [M+H]⁺ R/T = 3,23 min

El producto anterior (1 equiv) se disolvió en una solución de TFA/CH₂Cl₂ (1:20) (0,018 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces in vacuo. El residuo se sometió a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 1N. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo crudo se usó como tal en la siguiente reacción.



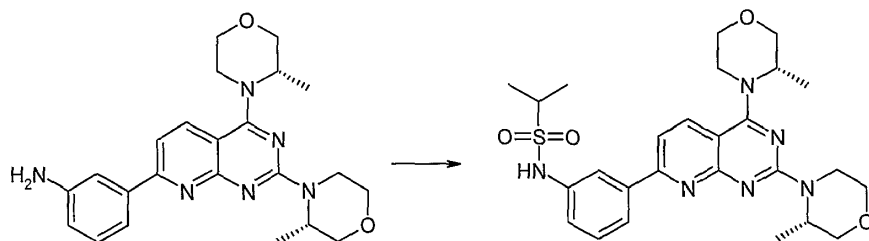
3-[2,4-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilamina: (100 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 520,9 [M+H]⁺ R/T = 2,72 min

- 20 (Compuesto 15a)

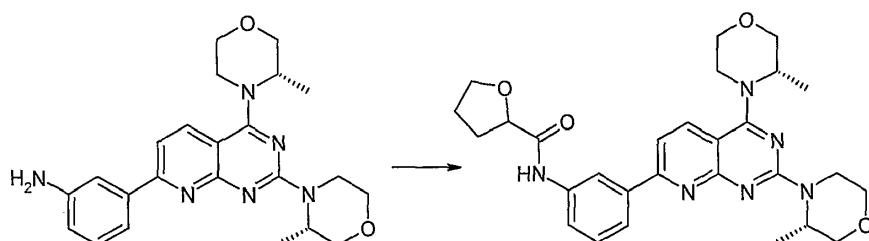


- 25 El producto anterior (1 equiv.) se disolvió en THF (0,013 M). Se añadió suavemente cloruro de cloroetanosulfonilo (3,5 equivalentes) a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió entonces hidróxido de sodio acuoso 8N (50 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 12

horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.



- 5 Se disolvió 3-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilamina (1 equiv) en THF 0,1 M). Se añadieron piridina (10 equiv.) y cloruro de isopropilsulfonilo (10 equiv.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 60% de EtOAc en hexano para dar el producto deseado.



- 10 Se disolvió 3-[2,4-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilamina (1 equiv) en CH₂Cl₂ (0,24 M). Se añadieron ácido tetrahidro-2-furoico (1,1 equiv.), HBTU (2,0 equiv.) y trietilamina (2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0 a 4% de MeOH en TBME para dar el producto deseado.

15

Tabla 15:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
15a	98	3,99	529,4	
15b	96	8,28	527,3	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
15c	99	4,19	519,3	

Datos de RMN para Ejemplo 15b

5 ¹H RMN (300 MHz), CDCl₃ δ ppm 8,00-7,94 (ArH, m, 2H), 7,81 (ArH, td, J = 7,12, 1,52, 1,52 Hz, 1H), 7,45-7,32 (ArH, m, 3H), 6,84 (NH, s, br, 1H), 4,93-4,80 (CH₂, m, 1H), 4,55 (CH₂, d, J = 12,97 Hz, 1H), 4,38-4,25 (CH₂, m, 1H), 4,01-3,57 (CH₂, m, 9H), 3,57-3,45 (CH₂, m, 1H), 3,36-3,32 (CH₂, m, 2H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,37-1,26 (3 X CH₃, m, 9H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,36, 162,85, 161,36, 159,98, 140,27, 137,89, 134,92, 129,80, 124,03, 121,31, 119,64, 113,30, 105,19, 71,28, 70,91, 67,25, 66,91, 52,89, 52,87, 44,42, 39,33, 31,60, 22,66, 16,60, 14,75 y 14,36.

Datos de RMN para Ejemplo 15c

10 ¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm 8,52 (ArH, s, 1H), 8,24 (ArH, d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,91-7,80 (ArH, m, 2H), 7,62 (ArH, d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,46 (ArH, t, J = 7,94, 7,94 Hz, 1H), 6,48 (NH, br, s, 1H), 4,84-4,70 (CH₂, m, 1H), 4,53-4,33 (CH₂, m, 3H), 4,09-3,79 (CH₂, m, 5H), 3,80-3,56 (CH₂, m, 5H), 3,49-3,40 (CH₂, m, 1H), 3,23-3,28 (CH₂, m, 1H), 2,20 (CH₂, d, J = 6,66 Hz, 1H), 2,11-1,81 (CH₂, m, 4H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H), 1,26 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H).

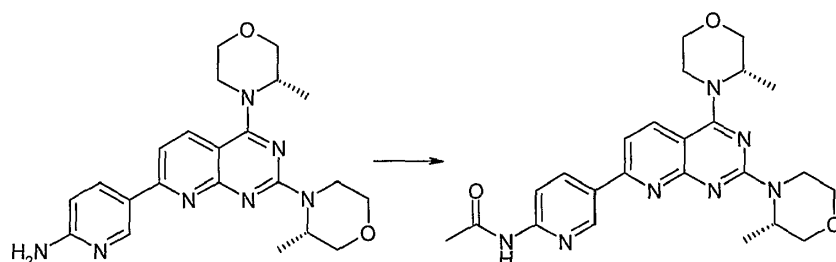
15 ¹³C RMN (75 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm 171,66, 160,37, 147,37, 145,71, 138,93, 138,46, 135,69, 128,98, 126,26, 126,11, 122,52, 121,58, 118,91, 118,37, 104,46, 77,93, 70,31, 70,13, 68,81, 66,28, 66,15, 51,77, 46,41, 43,85, 29,98, 25,06, 14,39 y 13,92.

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (15a) 0,0043μM; Ej. (15c) 0,33μM.

Probado en ensayo de fosfo-Ser473 Akt: Ej. (15b) 0,5051μM.

Ejemplo 16

20 (Compuesto 16a)



El sustrato de aminopiridina se informó en el Ejemplo 1.

25 El Ejemplo 1u (1 equiv.) se disolvió en piridina (0,11 M). Se añadió anhídrido acético (5,0 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 horas. Al completarse, la muestra se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Tabla 16:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
16a	100	3,8	464,4	

Datos de RMN para Ejemplo 16a

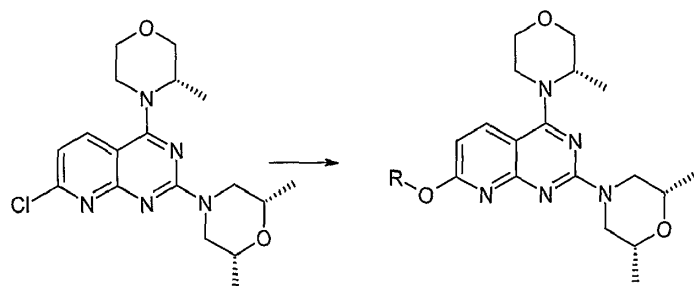
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,18-8,12 (ArH, m, 2H), 8,05 (ArH, d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52-7,40 (ArH, m, 3H), 4,96 (CH, d, br, J = 4,93 Hz, 1H), 4,66 (CH, d, br, J = 12,90 Hz, 1H), 4,40 (d, br, J = 6,71 Hz, 1H), 4,07-3,54 (CH₂, m, 11 H), 3,47-3,35 (CH, m, 1H), 1,51 (CH₃, d, J = 6,79 Hz, 3H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,82 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,41, 162,93, 161,83, 160,02, 137,14, 136,13, 134,84, 129,19, 128,77, 112,99, 105,03, 71,29, 70,91, 67,26, 66,91, 52,85, 46,95, 44,46, 39,34, 14,73 y 14,37.

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (16a) 0,034 μM.

Ejemplo 17

(Compuesto 17a)



El sustrato de cloro se informó en el Ejemplo 1.

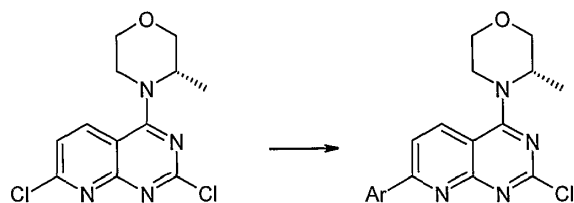
El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en tolueno (0,07 M). Se añadieron fenol (1,0 equiv.), acetato de paladio (0,05 equiv.), BINAP (0,05 equiv.) y fosfato tripotásico (1,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (140°C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos. Una vez completadas las muestras se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Tabla 17:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
17a	93	4,70	436,4	

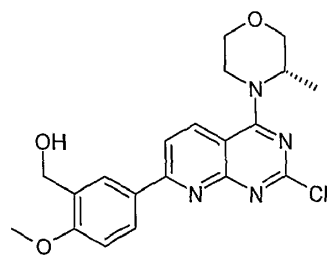
Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (17a) 0,52 μM.

Ejemplo 18

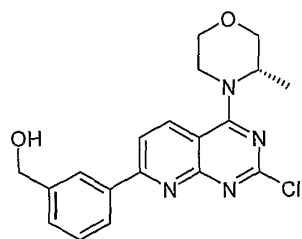


El sustrato de cloro se informó en el Ejemplo 1.

- 5 A una mezcla del sustrato cloro apropiado (1 equiv.), carbonato de potasio (2,5 equivalentes) y el ácido borónico apropiado (1,1 equiv.) en acetonitrilo/agua (1: 1) (0,033 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv.). La suspensión se sometió a sonicación mientras se desgasificaba con nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentó hasta 95°C durante 2 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró in vacuo hasta la mitad del volumen original. El
- 10 residuo crudo se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un sólido de color amarillo. El residuo se sometió a sonicación en dietil éter, se recogió por filtración in vacuo para dar el producto deseado como un polvo amarillo.



- 15 {5-[2-Chloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxifenil}-metanol: (78 % de rendimiento, 100 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 401 [M+H]⁺ R/T = 3,47 min



{3-[2-Chloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanol: (90 % de rendimiento, 90 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 371 [M+H]⁺ R/T = 4,06 min

- 20 Alternativamente, a una mezcla agitada de bis(pinacolato)diboro (1,05 equiv.) y acetato de potasio (3 equiv.) en N-metilpirrolidina (13,5 equiv), purgada con nitrógeno, se añadió el correspondiente alcohol bromobencilo (1 equiv) seguido de PdCl₂ (dppf) (0,02 equiv.). La mezcla se calentó luego hasta 60 °C y se mantuvo durante 10 min, luego se calentó hasta 70 °C y se mantuvo durante 15 min y finalmente se calentó hasta 80 °C y se mantuvo durante 1 h. Después se añadió el sustrato de cloro apropiado (1 equiv) seguido por PdCl₂ (dppf) (0,02 equiv.) y N-metilpirrolidina
- 25 (4,5 equiv.). La temperatura se mantuvo entonces a 75 °C, luego se añadió carbonato de potasio acuoso 4,3M (3,5 equiv) durante 13 min, luego se añadió agua (12 equiv) y la reacción se agitó a 75 °C durante 90 min. Se añadió lentamente agua (144 equiv) durante 70 minutos con agitación mientras la temperatura se redujo hasta 66 °C. La temperatura de la mezcla agitada se mantuvo entonces a 64 °C durante 30 min, luego se enfrió hasta 20 °C durante 2,5 h, y se mantuvo a 20 °C durante la noche. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó primero con una
- 30 mezcla de agua: N-metilpirrolidona 3:1 (18 equiv de agua), luego se lavó con agua (24 equiv) y luego se lavó con acetato de etilo (4 x 4,4 equivalentes). El sólido se secó a continuación en un horno de vacío a 50°C para dejar el compuesto del título en una forma limpia adecuada para ser utilizado sin ninguna purificación adicional. Por ejemplo, {5-[2-cloro-4 -((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido [2,3-d] pirimidin-7-il]-2-metoxi- metanol: (73% de rendimiento)

(Compuestos 18a a 18do)



Condiciones A:

- 5 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en DMA (0,04 M). Se añadieron entonces fosfato de tripotasio (1,5 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina secundaria) (1,5 equiv). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (200°C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. Una vez completadas las muestras, se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con EtOAc y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones B:

- 10 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se suspendió en propan-2-ol y solución acuosa de amoníaco (1: 3) (0,02 M). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (140°C, ajuste de absorción del medio) durante 20 minutos. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones C:

- 15 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en dioxano (0,04 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (5,0 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina secundaria) (1,5 equiv). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 20 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

- 20 Condiciones D:

- El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en dioxano (0,04 M). Se añadieron entonces fosfato tripotásico (3,0 equiv), xantphos (0,05 equiv), acetato de paladio (0,05 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina) (1,5 equiv). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (150°C, ajuste de absorción del medio) durante 20 minutos. Una vez completadas las muestras, se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con EtOAc y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.
- 25

Condiciones E:

- El sustrato de cloro apropiado (1,0 equiv.) se disolvió en dioxano (0,04 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (5,0 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina secundaria, con cadena lateral amino protegida con BOC) (1,5 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 20 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. Se añadió entonces al residuo crudo una solución 4 M de HCl en dioxano (0,15 M). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Al completarse, las muestras se basificaron con una solución de hidróxido de sodio 2 N. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.
- 30

- 35 Condiciones F:

- El nucleófilo apropiado (imidazol sustituido) (10,0 equiv.) se disolvió en DMF (0,4 M). Se añadió entonces hidruro de sodio (5,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo nitrógeno y se añadió una solución del sustrato de cloro apropiado (1,0 equiv.) en DMF (0,075 M). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (150°C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. Una vez completadas las muestras, se filtraron a través de un cartucho de sílica, se eluyeron con CH₂Cl₂ y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.
- 40

Condiciones G:

- El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en dioxano (0,04 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (5,0 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina secundaria) (4,5 equiv). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 40 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.
- 45

Condiciones H:

5 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en dioxano (0,04 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (5,0 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina secundaria) (10,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 60 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones I:

10 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en una solución de DMA al 1% en dioxano (0,04 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (5,0 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina secundaria) (10,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (180°C, ajuste de absorción del medio) durante 60 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones J:

15 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en una solución de DMA al 1% en dioxano (0,04 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (7,0 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina secundaria) (3,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (150°C, ajuste de absorción del medio) durante 60 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones K:

20 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,075 M). Se añadieron entonces carbonato de potasio (5,0 equivalentes) y el nucleófilo apropiado (alcohol) (10,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (120°C, ajuste de absorción del medio) durante 20 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones L:

30 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,075 M). Se añadieron entonces carbonato de potasio (5,0 equiv) y el nucleófilo apropiado (alcohol) (20,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (150°C, ajuste de absorción del medio) durante 40 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones M:

35 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en DMA (0,13 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (2,0 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina) (2,0 equiv.). El recipiente de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre diclorometano y agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo amarillo que se purificó por recristalización a partir de dietil éter dietílico.

Condiciones N:

40 Se disolvió 5-[2-cloro-4-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamina en DMA (0,21 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (1,0 equiv.) y el nucleófilo apropiado (amina) (1,1 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se sometió a partición entre diclorometano y agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo amarillo que se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0% a 10% en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado.

Condiciones O:

50 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en DMA (0,16 M). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (1,0 equiv.) y el nucleófilo apropiado (amina) (1,2 equiv.). El recipiente de reacción se calentó hasta 80°C durante 48 horas. Una vez terminada, la mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Condiciones P:

5 El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en anisol (0,25 M) (10 vol). Se añadieron entonces diisopropiletilamina (1,3 equiv) y el nucleófilo apropiado (amina) (1,3 equiv.). El recipiente de reacción se calentó hasta 125°C y se agitó durante 11 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 50°C. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 20% (7 vol), se agitó durante 5 min y luego se dejó separar por partición. La

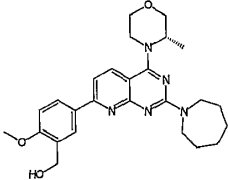
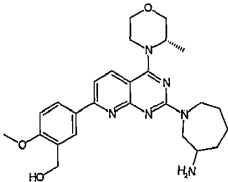
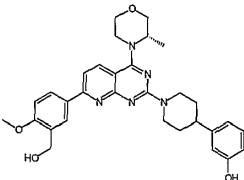
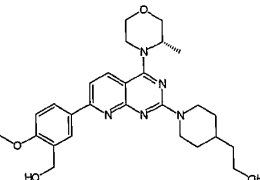
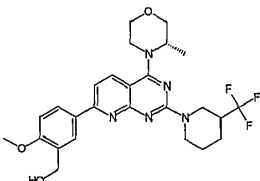
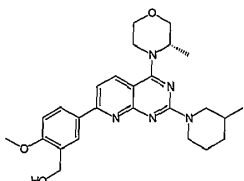
10 capa acuosa se retiró y se mantuvo. La capa orgánica se extrajo luego con una alícuota adicional de solución acuosa de ácido cítrico al 20% (3 vol). Se desechó la capa orgánica y se combinaron las capas acuosas. Las capas acuosas combinadas se lavaron primero con anisol (5 vol), luego se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (1,23 vol). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (10 vol). La capa acuosa se desechó y la capa orgánica se lavó primero con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (5 vol) y después con agua (5

15 vol). La capa orgánica se suspendió a continuación con siliciador Si-tiourea limpiadora a 50°C durante 2 h, luego el eliminador se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo (2 x 1 vol). La fase orgánica se enfrió hasta 20°C, se sembró para iniciar la cristalización y se agitó hasta que se obtuvo una suspensión espesa. La suspensión se calentó hasta 50 °C bajo vacío y el acetato de etilo (3 vol) se eliminó por destilación al vacío. Se añadió 2-metilpentano (3,4 vol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C y después se enfrió lentamente hasta 20 °C durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con acetato: pentano 1:1 (2 x 0,5 vol). El sólido se secó entonces en un horno de vacío a 50 °C para dejar el producto deseado. Por ejemplo, se obtuvo el compuesto 1a (50,4% de rendimiento). El

20 producto crudo (1 equiv.) se disolvió en DMSO (5 vol. Basado en el peso del producto) a 50°C. Se añadió agua (2 vol) y la mezcla se agitó a 50°C hasta que el producto cristalizó. La suspensión se calentó hasta 60 °C y después se añadió agua (3 vol) lentamente durante 30 min de modo que la temperatura se mantuvo a 60 °C. La mezcla se enfrió lentamente hasta 20°C durante 2 h, y luego se mantuvo a 20°C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua:DMSO 2: 1 (0,5: 1 vol), y después agua (3 x 2 volúmenes). El sólido se secó entonces en un horno de vacío a 50 °C para dejar el producto deseado.

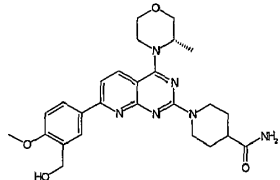
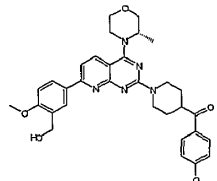
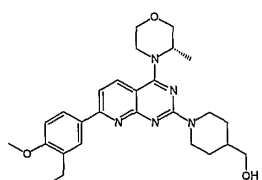
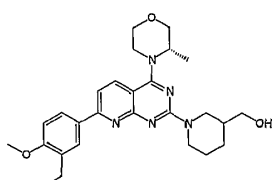
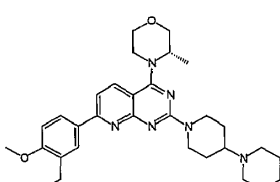
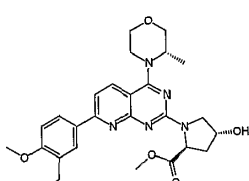
Tabla 18:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18a	91	4,43	464,5	A	
18b	98	3,89	382,4	B	
18c	96	4,36	450,4	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18d	97	4,48	464,4	C	
18e	93	3,56	479,4	C	
18f	97	4,45	542,4	C	
18g	97	4,11	494,4	C	
18h	98	4,60	518,4	C	
18i	96	4,54	464,4	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18j	98	4,83	526,4	C	
18k	93	3,96	466,4	C	
18l	79	8,73	559,5	D	
18m	94	4,28	458,5	D	
18n	99	3,86	460,5	D	
18o	92	6,48	459,3	D	

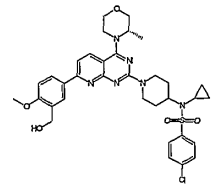
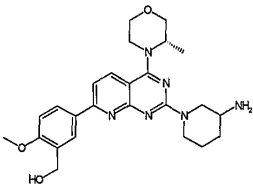
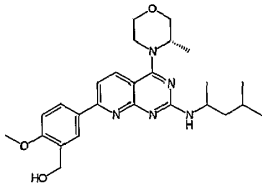
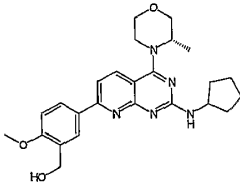
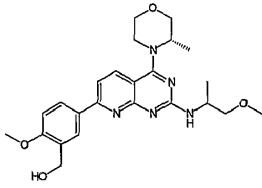
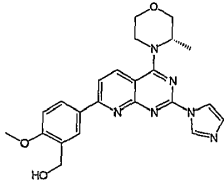
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18p	91	9,79	459,3	D	
18q	91	8,03	436,3	C	
18r	86	8,77	522,4	C	
18s	81	5,59	479,4	C	
18t	88	9,14	464,4	C	
18u	91	8,76	522,4	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18v	92	6,73	493,4	C	
18w	87	9,69	584,5	C	
18x	80	7,26	480,4	C	
18y	85	7,41	480,4	C	
18z	95	5,67	533,4	C	
18aa	88	6,79	510,3	C	

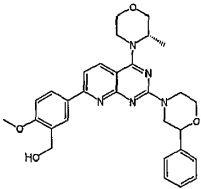
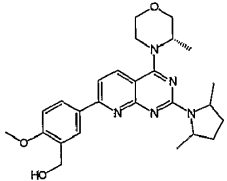
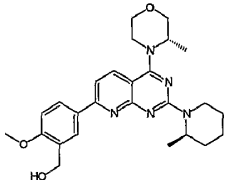
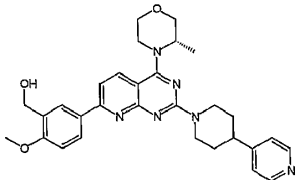
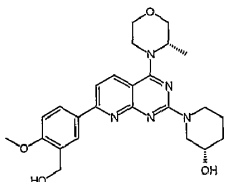
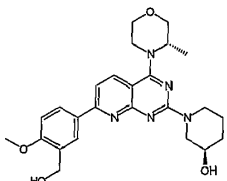
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18ab	93	6,81	452,3	C	
18ac	93	5,44	535,4	C	
18ad	99	5,40	465,5	E	
18ae	94	9,86	478,4	C	
18af	94	9,11	518,3	C	
18ag	72,25	10,37,10,81	504,4	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18ah	94	7,56	494,3	C	
18ai	96	5,55	519,4	C	
18aj	99	7,82	480,4	C	
18ak	96	10,49	588,4	C	
18al	96	10,92	540,4	C	
18am	97	8,84	542,4	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18an	95	9,74	551,4	C	
18ao	96	6,18	479,3	C	
18ap	92	8,46	450,3	C	
18aq	97	10,99	560,4	C	
18ar	89	8,12	532,4	C	
18as	91	5,71	507,4	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18at	99	10,88	679,4	C	
18au	85	5,37	465,4	E	
18av	98	4,54	466,6	C	
18aw	98	4,30	450,5	C	
18ax	99	4,02	454,5	C	
18ay	100	3,83	433,4	F	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18az	92	9,32	491,4	F	
18ba	93	4,54	475,4	F	
18bb	100	5,06	511,4	F	
18bc	97	10,48	525,3	F	
18bd	10, 89	4,70,4,77	492,5, 492,5	C	
18be	99	4,67	526,6	C	

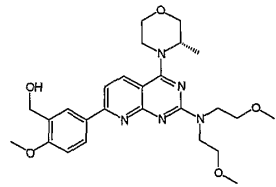
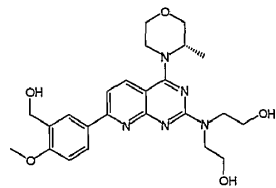
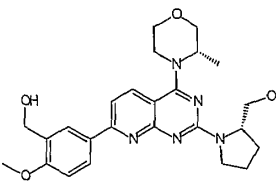
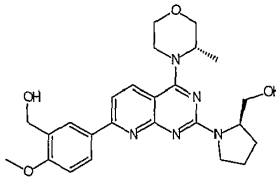
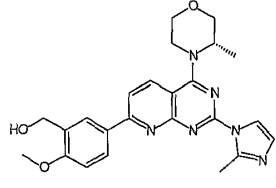
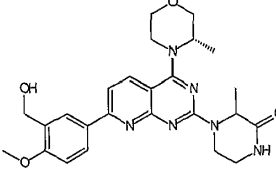
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18bf	99	4,48	528,5	C	
18bg	98	4,38	464,5	C	
18bh	98	4,37	464,5	C	
18bi	100	3,56	527,5	C	
18bj	99	3,84	466,4	C	
18bk	99	3,83	466,4	C	

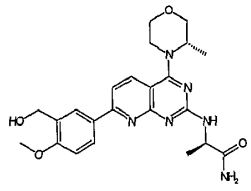
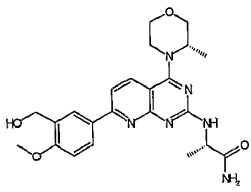
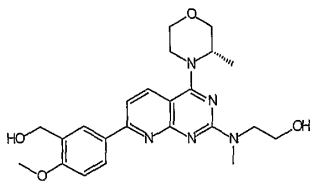
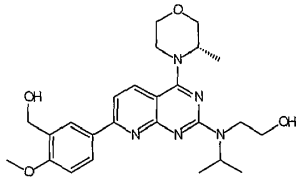
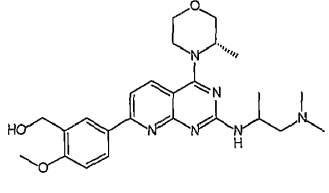
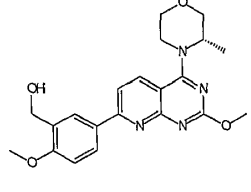
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18bl	95	9,06	500,5	C	
18bm	98	7,65	480,5	C	
18bn	97	3,78	452,5	C	
18bo	95	4,03	454,4	C	
18bp	98	4,01	396,4	H	
18bq	99	4,14	410,4	G	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18br	99	4,30	424,4	H	
18bs	93	5,27	426,4	C	
18bt	94	7,18	428,3	H	
18bu	84	5,95	439,3	I	
18bv	91	4,91	439,4	C	
18bw	94	5,38	440,4	G	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18bx	94	5,40	440,4	G	
18by	92	5,44	440,4	C	
18bz	97	5,52	446,3	H	
18ca	90	4,92	451,4	C	
18cb	93	4,95	453,4	C	
18cc	96	5,50	454,4	H	

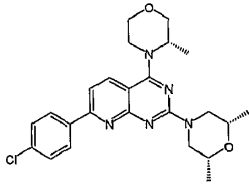
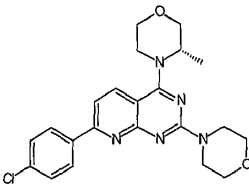
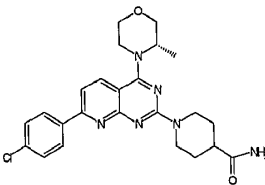
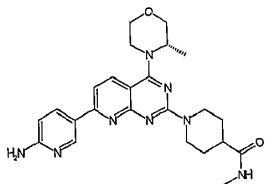
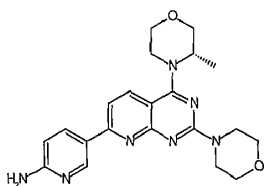
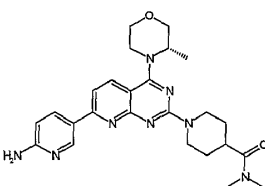
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18cd	92	5,18	456,4	H	
18ce	96	5,37	463,4	G	
18cf	91	5,31	465,4	G	
18cg	92	4,95	465,4	C	
18ch	93	5,73	468,3	C	
18ci	99	4,95	495,4	C	

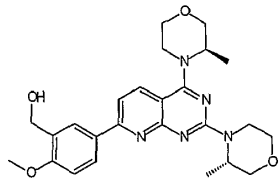
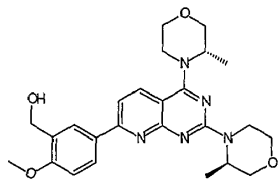
	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18cj	97	5,79	498,4	G	
18ck	91	5,28	470,3	G	
18cl	93	5,57	466,3	C	
18cm	92	5,58	466,3	C	
18cn	97	6,87	447,3	F	
18co	93	6,70	479,2	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18cp	92	6,18	453,2	J	
18cq	92	6,18	453,1	J	
18cr	92	6,72	440,2	C	
18cs	97	7,84	468,3	I	
18ct	98	5,38	467,3	I	
18cu	98	6,63	397,2	K	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18cv	88	7,17	411,2	L	
18cw	100	6,24	427,2	K	
18cx	83	6,87	441,2	L	
18cy	93	5,45	454,2	K	
18cz	97	5,72	468,3	K	
18da	98	7,96	489,3	K	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18db	98	6,73	440,3	K	
18dc	96	8,26	436,2	K	
18dd	95	4,05	452,4	J	
18de	93	5,36	438,2	A	
18df	93	11,22	452,3	A	
18dg	96	4,86	438,4	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18dh	100	4,66	454,4	A	
18di	100	4,37	426,4	A	
18dj	98	7,86	467,4	M	
18dk	97	4,77	463,2	N	
18dl	99	4,78	408,1	N	
18dm	97	4,89	477,3	N	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
18dn	97	4,03	466,2	O	
18do	99	3,99	466,2	O	

Datos de RMN para Ejemplo 18b

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,85 (ArH, d, J = 2,46 Hz, 1H), 8,64 (ArH, dd, J = 8,75, 2,48 Hz, 1H), 8,30 (OH, s, br, 1H), 8,04 (ArH, d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,59 (ArH, d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,14 (ArH, d, J = 8,83 Hz, 1H), 5,03-4,91 (CH₂, m, 1H), 4,66 (CH₂, dd, J = 13,05, 0,77 Hz, 1H), 4,41 (CH₂, d, J = 6,75 Hz, 1H), 4,07 (OCH₃, s, 3H), 4,04-3,98 (CH₂, m, 1H), 3,97-3,68 (CH₂, m, 11H), 3,60 (CH₂, d, J = 2,75 Hz, 1H), 3,41 (CH₂, s, 1H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,77 Hz, 3H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H)

Datos de RMN para Ejemplo 18k

- 10 ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃) δ ppm 10,59-10,51 (OH, m, 1H), 8,18 (ArH, dd, J = 4,42, 2,17 Hz, 2H), 7,99 (ArH, d, J = 8,45 Hz, 1H), 7,44 (ArH, d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,01 (ArH, d, J = 9,22 Hz, 1H), 4,81 (CH₂OH, s, 2H), 4,37-4,11 (CH₂, m, 3H), 4,09-3,65 (OCH₃ + CH₂, m, 13H), 2,02-1,94 (CH₂, m, 1H), 1,73-1,38 (CH₂, m, 1H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,77 Hz, 3H)
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 162,05, 161,84, 161,81, 159,16, 150,47, 134,52, 129,29, 128,68, 128,43, 127,47, 117,04, 112,75, 110,28, 104,93, 104,30, 70,96, 67,12, 66,95, 66,77, 61,97, 55,57, 52,75, 50,99, 44,48 y 14,72.

Datos de RMN para Ejemplo 18v

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,07 (ArH, dd, J = 7,09, 2,14 Hz, 2H), 7,89 (ArH, d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,33 (ArH, d, J = 8,49 Hz, 1H), 6,91 (ArH, d, J = 9,31 Hz, 1H), 6,88 (NH, s, Br, 1H), 5,34 (NH, s, Br, 1H), 4,95 (CH₂, dd, J = 12,22, 0,66 Hz, 2H), 4,70 (CH₂OH, s, 2H), 4,34-4,20 (CH, m, 1H), 3,93-3,53 (OCH₃, + CH₂, m, 10H), 2,91 (CH₂, d, J = 12,29 Hz, 2H), 2,38 (CH₂, s, 2H), 1,89 (CH₂, dd, J = 6,92, 6,38 Hz, 2H), 1,76-1,54 (CH₂, m, 3H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,76 Hz, 3H)
- 20 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 176,91, 165,39, 162,98, 161,80, 160,14, 159,13, 134,52, 131,20, 129,28, 128,84, 128,44, 119,99, 112,70, 110,26, 104,34, 70,97, 67,10, 66,94, 61,97, 55,57, 52,76, 44,52, 43,73, 43,69, 43,16, 26,88, y 14,70.

Datos de RMN para Ejemplo 18ab

- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 (ArH, d, J = 7,14 Hz, 2H), 8,00 (ArH, d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,43 (ArH, d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,01 (ArH, d, J = 9,13 Hz, 1H), 4,82 (CH₂OH s, 2H), 4,71-4,59 (CH₂, m, 1H), 4,47-4,35 (CH₂, m, 1H), 3,97 (OCH₃, s, 3H), 3,85 (CH₂, ddd, J = 17,63, 13,74, 9,24 Hz, 8H), 2,12 (CH₂, s, Br, 5H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,75 Hz, 3H).
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) ppm 159,35, 159,10, 134,61, 131,26, 129,22, 128,89, 128,54, 112,41, 110,21, 104,39, 71,06, 66,95, 61,99, 55,56, 52,80, 44,51, 27,01 y 14,78.

Datos de RMN para Ejemplo 18ax

- 30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,27-8,17 (ArH, m, 2H), 8,00 (ArH, d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,45 (ArH, d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,01 (ArH, d, J = 8,65 Hz, 1H), 5,40 (NH, br, s, 1H), 4,81 (CH₂OH, s, 2H), 4,49-4,35 (CH₂, m, 1H), 3,97 (OCH₃, s, 3H), 3,93-3,64 (CH₂, m, 6H), 3,58-3,48 (CH₂, m, 2H), 3,43 (OCH₃, s, 3H), 1,49 (CH₃, d, J = 6,71 Hz, 3H), 1,34 (CH₃, d, J = 6,68 Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,67, 161,56, 160,64, 159,19, 134,53, 129,27, 128,83, 128,39, 112,53, 110,30, 76,23, 70,98, 67,00, 62,02, 59,18, 55,57, 52,73, 44,31, 18,23, 18,20 y 14,85.

Datos de RMN para Ejemplo 18bn

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,23-8,15 (ArH, m, 2H), 7,99 (ArH, d, $J = 8,45$ Hz, 1H), 7,42 (ArH, d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 7,00 (ArH, d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 4,81 (CH_2OH , s, 2H), 4,65 (CH, s, br, 1H), 4,05-3,64 ($\text{OCH}_3 + \text{CH}_2$, m, 13H), 3,24 (OH, s, 1H), 1,50 (CH_3 , d, $J = 6,73$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,18, 162,87, 159,34, 159,06, 134,57, 131,25, 129,26, 128,84, 128,47, 112,36, 110,20, 104,35, 71,00, 70,97, 66,94, 61,91, 55,55, 52,82, 44,43, 27,01 y 14,87.

Datos de RMN para Ejemplo 18bo

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,28-8,17 (ArH, m, 2H), 8,00 (ArH, d, $J = 8,49$ Hz, 1H), 7,45 (ArH, d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,02 (ArH, d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 5,51-5,34 (CH, m, 1H), 4,81 (CH_2OH , s, 2H), 4,47-4,34 (CH, m, 1H), 4,00 (CH_2 , d, $J = 1,94$ Hz, 1H), 3,97 (OCH_3 , s, 3H), 3,93-3,89 (CH_2 , m, 2H), 3,83-3,63 (CH_2 , m, 4H), 3,53 (CH_2 , d, br, $J = 4,02$ Hz, 2H), 3,43 (OCH_3 , s, 3H), 1,50 (CH_3 , d, $J = 6,73$ Hz, 3H), 1,34 (CH_3 , d, $J = 6,69$ Hz, 3H)

15 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,69, 161,55, 160,67, 159,19, 134,52, 131,15, 129,26, 128,84, 128,41, 119,72, 112,58, 110,30, 70,98, 67,12, 67,00, 62,05, 59,18, 55,58, 52,73, 44,32, 18,20 y 14,84.

Datos de RMN para Ejemplo 18dj

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,10-8,03 (ArH, m, 2H), 7,95 (ArH, d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 7,42-7,30 (ArH, m, 3H), 5,52-5,27 (NH_2 , m, br, 2H), 4,98 (CH_2 , dd, $J = 12,74$, 0,96 Hz, 2H), 4,31-4,29 (CH, m, 1H), 3,97-3,55 (CH_2 , m, 8H), 3,07-2,86 (CH_2 , m, 2H), 2,45-2,35 (CH_2 , m, 1H), 1,99-1,88 (CH_2 , m, br, 2H), 1,70 (CH_2 , m, 2H), 1,41 (CH_3 , d, $J = 6,76$ Hz, 3H)

20 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 176,75, 170,03, 165,35, 162,99, 161,12, 160,17, 137,17, 136,10, 134,83, 129,19, 128,76, 112,81, 104,86, 100,00, 70,95, 67,12, 66,91, 52,83, 44,50, 43,72, 43,68, 43,10, 28,88 y 14,73.

Datos de RMN para Ejemplo 18dk

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,67 (ArH, d, $J = 1,86$ Hz, 1H), 8,38 (ArH, dd, $J = 8,76$, 2,36 Hz, 1H), 8,29 (NH, s, señal débil, 1H), 7,91 (ArH, d, $J = 8,45$ Hz, 1H), 7,27 (ArH, d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 6,58 (ArH, d, $J = 8,75$ Hz, 1H), 5,54-5,45 (CH_2 , m, 1H), 4,97 (NH_2 , br, s, 2H), 4,37-4,24 (CH_2 , m, 1H), 3,97-3,54 (CH_2 , m, 6H), 3,09-2,87 (CH_2 , m, 2H), 2,77 (NHCH_3 , d, $J = 4,82$ Hz, 3H), 2,42-2,24 (CH_2 , m, 1H), 1,87 (CH_2 , d, $J = 0,84$ Hz, 2H), 1,79-1,59 (CH_2 , m, 2H), 1,40 (CH_3 , d, $J = 6,76$ Hz, 3H).

Datos de RMN para Ejemplo 18dl

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,68 (ArH, d, $J = 1,98$ Hz, 1H), 8,49 (ArH, dd, $J = 8,87$, 2,32 Hz, 1H), 8,38 (NH, s, br, señal débil 1H), 7,99 (ArH, d, $J = 8,47$ Hz, 1H), 7,34 (ArH, d, $J = 8,49$ Hz, 1H), 6,67 (ArH, d, $J = 8,85$ Hz, 1H), 4,38 (CH_2 , d, $J = 6,77$ Hz, 1H), 4,05-3,82 (CH_2 , m, 7H), 3,81-3,62 (CH_2 , m, 7H), 1,47 (CH_3 , d, $J = 6,77$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,16, 162,79, 160,31, 159,09, 158,45, 143,98, 139,12, 135,00, 124,48, 111,80, 110,03, 104,70, 70,92, 67,00, 66,90, 52,81, 44,57, 44,40 y 14,78.

Datos de RMN para Ejemplo 18dm

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,67 (ArH, d, $J = 2,05$ Hz, 1H), 8,36 (ArH, dd, $J = 8,76$, 2,27 Hz, 1H), 7,90 (ArH, dd, $J = 8,45$, 2,12 Hz, 1H), 7,26 (ArH, dd, $J = 8,47$, 0,73 Hz, 1H), 6,57 (ArH, d, $J = 8,76$ Hz, 1H), 5,10-4,87 (NH_2 , m, 2H), 4,37-4,22 (CH_2 , m, 1H), 3,96-3,51 (CH_2 , m, 6H), 3,08 ($\text{NCH}_3 + \text{CH}_2$, s, 4H), 2,95-2,91 (NCH_3 , s, 3H), 2,80-2,59 (CH_2 , m, 1H), 1,76 (CH_2 , d, $J = 2,61$ Hz, 3H), 1,64-1,44 (CH, m, 1H), 1,38 (CH_3 , t, $J = 6,34$, 6,34 Hz, 3H).

40 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 173,59, 165,46, 165,31, 163,03, 160,17, 158,89, 145,99, 138,35, 134,76, 124,89, 111,71, 109,15, 104,41, 70,96, 66,96, 52,81, 46,85, 44,38, 39,43, 37,26, 35,56, 28,06, 24,95 y 14,71.

Datos de RMN para Ejemplo 18dn

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,10 (ArH, d, $J = 7,89$ Hz, 2H), 7,97 (ArH, d, $J = 8,49$ Hz, 1H), 7,42 (ArH, d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 6,98 (ArH, d, $J = 8,55$ Hz, 1H), 4,88 (CH_2 , d, $J = 5,25$ Hz, 1H), 4,77 (CH_2OH , s, 2H), 4,56 (CH_2 , d, $J = 13,38$ Hz, 1H), 4,38-4,36 (CH_2 , m, 1H), 4,02-3,51 ($\text{OCH}_3 + \text{CH}_2$, m, 11H), 3,43-3,33 (CH_2 , m, 1H), 1,47 (CH_3 , d, $J = 6,77$ Hz, 3H), 1,35 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm 165,11, 162,27, 161,87, 159,54, 159,23, 134,74, 130,76, 129,41, 128,86, 128,39, 113,09, 110,32, 104,45, 71,20, 70,95, 67,17, 66,91, 61,80, 55,57, 52,82, 47,05, 44,44, 39,45, 14,74 y 14,44.

Datos de RMN para Ejemplo 18do

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 δ ppm 8,10 (ArH, d, $J = 8,76$ Hz, 2H), 7,98 (ArH, d, $J = 8,49$ Hz, 1H), 7,42 (ArH, d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 6,97 (ArH, d, $J = 8,37$ Hz, 1H), 4,88 (CH_2 , d, $J = 5,46$ Hz, 1H), 4,77 (CH_2OH , s, 2H), 4,58-4,49 (CH_2 , m, 1H), 4,39-4,36 (CH_2 , d $J = 7,41$ Hz, 1H), 4,02-3,51 ($\text{OCH}_3 + \text{CH}_2$, m, 11H), 3,43-3,33 (CH_2 , m, 1H), 1,48 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,35 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Hz, 3H).

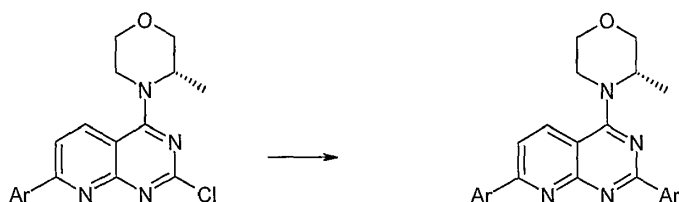
5 ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3COCD_3)

δ

ppm 165,05, 161,87, 159,45, 159,24, 134,78, 130,70, 129,44, 128,86, 128,38, 113,14, 110,33, 104,43, 71,19, 70,95, 67,16, 66,90, 61,77, 55,57, 52,82, 47,08, 44,44, 39,47, 14,76 y 14,44.

10 Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (18a) 0,03 μM ; Ej. (18b) 0,1 μM ; Ej. (18c) 0,066 μM ; Ej. (18d) 0,15 μM ; Ej. (18e) 0,039 μM ; Ej. (18f) 0,038 μM ; Ej. (18g) 0,031 μM ; Ej. (18h) 0,23 μM ; Ej. (18i) 0,03 μM ; Ej. (18j) 0,088 μM ; Ej. (18k) 0,019 μM ; Ej. (18l) 0,097 μM ; Ej. (18m) 0,042 μM ; Ej. (18n) 0,31 μM ; Ej. (18o) 0,51 μM ; Ej. (18p) 0,25 μM ; Ej. (18q) 0,11 μM ; Ej. (18r) 0,18 μM ; Ej. (18s) 0,037 μM ; Ej. (18t) 0,054 μM ; Ej. (18u) 0,073 μM ; Ej. (18v) 0,014 μM ; Ej. (18w) 0,25 μM ; Ej. (18x) 0,014 μM ; Ej. (18y) 0,023 μM ; Ej. (18z) 0,088 μM ; Ej. (18aa) 0,019 μM ; Ej. (18ab) 0,012 μM ; Ej. (18ac) 0,014 μM ; Ej. (18ad) 0,078 μM ; Ej. (18ae) 0,034 μM ; Ej. (18af) 0,23 μM ; Ej. (18ag) 0,25 μM ; Ej. (18ah) 0,03 μM ; Ej. (18ai) 0,063 μM ; Ej. (18aj) 0,022 μM ; Ej. (18ak) 0,42 μM ; Ej. (18al) 0,36 μM ; Ej. (18am) 0,077 μM ; Ej. (18an) 0,14 μM ; Ej. (18ao) 0,073 μM ; Ej. (18ap) 0,013 μM ; Ej. (18aq) 0,19 μM ; Ej. (18ar) 0,079 μM ; Ej. (18as) 0,08 μM ; Ej. (18at) 0,78 μM ; Ej. (18au) 0,11 μM ; Ej. (18av) 0,27 μM ; Ej. (18aw) 0,058 μM ; Ej. (18ax) 0,026 μM ; Ej. (18ay) 0,087 μM ; Ej. (18az) 0,092 μM ; Ej. (18ba) 0,16 μM ; Ej. (18bb) 0,65 μM ; Ej. (18bc) 0,043 μM ; Ej. (18bd) 0,19 μM ; Ej. (18be) 0,79 μM ; Ej. (18bf) 0,077 μM ; Ej. (18bg) 0,047 μM ; Ej. (18bh) 0,04 μM ; Ej. (18bi) 0,32 μM ; Ej. (18bj) 0,024 μM ; Ej. (18bk) 0,022 μM ; Ej. (18bl) 0,61 μM ; Ej. (18bm) 0,025 μM ; Ej. (18bn) 0,01 μM ; Ej. (18bo) 0,058 μM ; Ej. (18bp) 0,049 μM ; Ej. (18bq) 0,072 μM ; Ej. (18br) 0,03 μM ; Ej. (18bs) 0,042 μM ; Ej. (18bt) 0,062 μM ; Ej. (18bu) 0,047 μM ; Ej. (18bv) 0,11 μM ; Ej. (18bw) 0,031 μM ; Ej. (18bx) 0,035 μM ; Ej. (18by) 0,039 μM ; Ej. (18bz) 0,01 μM ; Ej. (18ca) 0,0026 μM ; Ej. (18cb) 0,25 μM ; Ej. (18cc) 0,018 μM ; Ej. (18cd) 0,025 μM ; Ej. (18ce) 0,37 μM ; Ej. (18cf) 0,013 μM ; Ej. (18cg) 0,067 μM ; Ej. (18ch) 0,078 μM ; Ej. (18ci) 0,068 μM ; Ej. (18cj) 0,055 μM ; Ej. (18ck) 0,0095 μM ; Ej. (18cl) 0,023 μM ; Ej. (18cm) 0,029 μM ; Ej. (18cn) 0,013 μM ; Ej. (18co) 0,0052 μM ; Ej. (18cp) 0,0057 μM ; Ej. (18cq) 0,027 μM ; Ej. (18cr) 0,0063 μM ; Ej. (18cs) 0,0047 μM ; Ej. (18ct) 0,097 μM ; Ej. (18cu) 0,08 μM ; Ej. (18cv) 0,043 μM ; Ej. (18cw) 0,034 μM ; Ej. (18cx) 0,024 μM ; Ej. (18cy) 0,12 μM ; Ej. (18cz) 0,079 μM ; Ej. (18da) 0,71 μM ; Ej. (18db) 0,0031 μM ; Ej. (18dc) 0,21 μM ; Ej. (18dd) 0,028 μM ; Ej. (18de) 0,26 μM ; Ej. (18df) 0,4 μM ; Ej. (18dg) 0,3 μM ; Ej. (18dh) 0,15 μM ; Ej. (18di) 0,15 μM ; Ej. (18dj) 0,052 μM ; Ej. (18dm) 0,061 μM ; Ej. (18dn) 0,0094 μM ; Ej. (18do) 0,026 μM . Probado en ensayo de fosfo-Ser473 Akt: Ej. (18dk) 0,682 μM ; Ej. (18dl) 0,2951 μM .

30 Ejemplo 19



Los substratos de color se informaron en el Ejemplo 18.

(Compuestos 19a a 19x)

35 Condiciones A:

A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv.), carbonato de potasio (3,5 equivalentes) y el ácido borónico apropiado (1,0 equiv.) en acetonitrilo/agua (1:1) (0,026 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 95 °C durante 2 horas. Una vez completadas las muestras se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con CH_2Cl_2 y metanol y luego se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

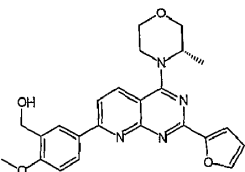
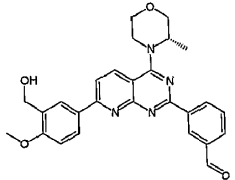
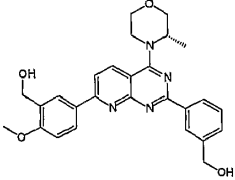
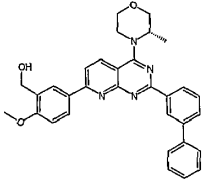
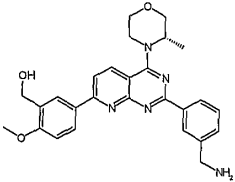
Condiciones B:

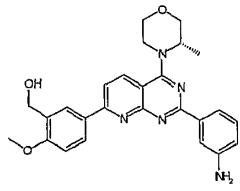
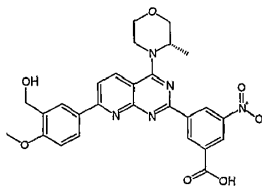
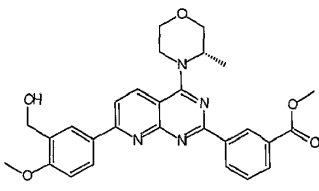
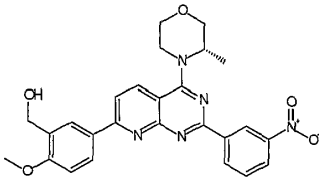
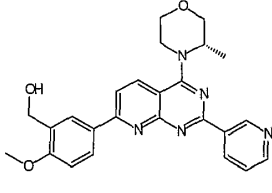
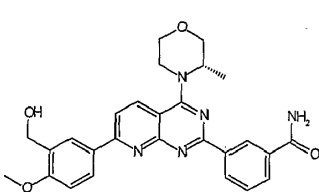
A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), fluoruro de cesio (3,5 equiv), y el ácido borónico apropiado (1,0 equiv) in acetonitrilo (0,026 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 95 °C durante 2 horas. Una vez completadas las muestras se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con CH_2Cl_2 y metanol y luego se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones C:

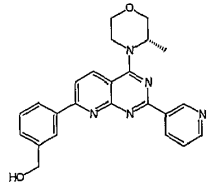
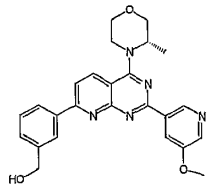
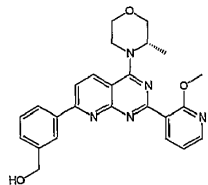
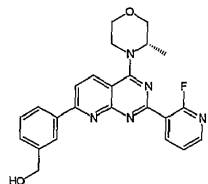
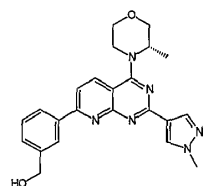
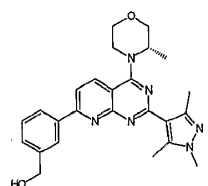
5 A una mezcla del sustrato de cloro apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv), y el apropiado éster de boro de pinacolato o ácido borónico (1,1 equiv) en acetonitrilo/agua (1:1) (0,041 M de sustrato de cloro) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio⁰ (0,05 equiv). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (150 °C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Tabla 19:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
19a	93	7,66	433,2	A	
19b	88	8,95	471,3	A	
19c	79	7,54	473,3	A	
19d	92	11,14	519,3	A	
19e	99	6,14	472,3	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
19f	90	7,43	458,3	A	
19g	84	10,52	532,3	A	
19h	75	9,58	501,3	B	
19i	94	11,13	488,3	A	
19j	84	7,36	444,3	A	
19k	88	7,33	486,3	A	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
19l	88	8,75	487,3	A	
19m	93	11,64	511,3	A	
19n	87	9,26	457,3	A	
19o	89	9,05	473,3	A	
19p	97	4,31	444,3	C	
19q	95	4,13	414,2	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
19r	94	4,14	414,2	C	
19s	97	4,43	444,2	C	
19t	98	4,28	444,2	C	
19u	87	4,41	432,2	C	
19v	98	4,07	417,2	C	
19w	96	4,12	445,3	C	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
19x	99	5,66	418,2	A	

Datos de RMN para Ejemplo 19j

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ ppm 9,63 (ArH, d, J = 1,49 Hz, 1H), 8,84-8,69 (ArH, m, 2H), 8,49-8,37 (ArH, m, 1H), 8,19 (ArH, dd, J = 8,61, 2,35 Hz, 1H), 8,00 (ArH, d, J = 8,76 Hz, 1H), 7,57 (ArH, ddd, J = 7,99, 4,81, 0,71 Hz, 1H), 7,15 (ArH, d, J = 8,71 Hz, 1H), 5,23 (ArH, dd, J = 2,03, 1,13 Hz, 1H), 5,23 (CH, m, 1H), 4,78 (CH, d, J = 6,83 Hz, 1H), 4,61 (CH₂OH, s, 2H), 4,22 (CH₂, d, J = 13,08 Hz, 1H), 4,03-3,92 (CH₂, m, 1H), 3,98 (OCH₃, s, 3H), 3,88-3,61 (CH₂, m, 3H), 2,50 1,49 (CH₃, d, J = 6,79 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ ppm 164,91, 161,77, 161,25, 160,36, 158,71, 151,75, 149,97, 136,10, 133,86, 131,45, 129,97, 127,92, 126,79, 124,08, 117,24, 110,92, 108,15, 70,77, 66,83, 66,80, 58,39, 56,04, 52,15, 44,39 y 15,24.

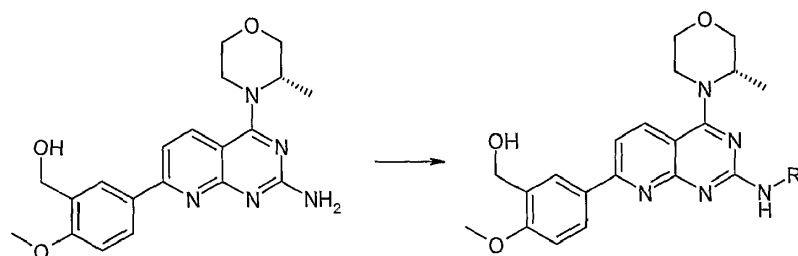
Datos de RMN para Ejemplo 19x

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,86-9,80 (ArH, m, 1H), 9,00-8,91 (ArH, m, 1H), 8,77 (ArH, dd, J = 4,80, 1,71 Hz, 3H), 8,28 (ArH, ddd, J = 9,24, 8,03, 5,57 Hz, 1H), 7,83 (ArH, d, J = 8,64 Hz, 2H), 7,60-7,53 (ArH, m, 2H), 7,53-7,43 (CH, m, 1H), 4,72 (CH₂, d, J = 6,93 Hz, 1H), 4,33-4,23 (CH₂, m, 1H), 4,00-3,80 (CH₂, m, 4H), 1,65 (CH₃, d, J = 6,81 Hz, 3H)

¹³CRMN(75 MHz, CDCl₃) δ ppm 164,55, 161,73, 161,53, 151,52, 150,66, 136,99, 136,34, 134,91, 133,42, 129,34, 129,12, 123,19, 119,66, 117,15, 108,64, 106,49, 70,98, 67,02, 52,92, 44,49 y 15,16.

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (19a) 0,048μM; Ej. (19b) 0,018μM; Ej. (19c) 0,052μM; Ej. (19d) 0,25μM; Ej. (19e) 0,11μM; Ej. (19f) 0,096μM; Ej. (19g) 0,0087μM; Ej. (19h) 0,77μM; Ej. (19i) 0,28μM; Ej. (19j) 0,057μM; Ej. (19k) 0,077μM; Ej. (19l) 0,12μM; Ej. (19m) 0,41μM; Ej. (19n) 0,22μM; Ej. (19o) 0,19μM; Ej. (19p) 0,24μM; Ej. (19q) 0,14μM; Ej. (19r) 0,012μM; Ej. (19s) 2μM; Ej. (19t) 0,097μM; Ej. (19u) 0,055μM; Ej. (19v) 0,07μM; Ej. (19w) 0,086μM; Ej. (19x) 0,8μM.

Ejemplo 20



El sustrato amino se informó en Ejemplo 18.

(Compuestos 20a a 20c)

Condiciones A:

El sustrato amino adecuado (1 equiv.) se suspendió en THF (0,04 M). Se añadió el cloruro de sulfonilo apropiado (2,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (140°C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

Condiciones B:

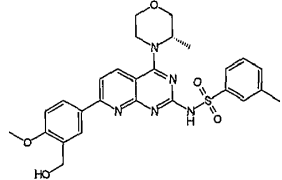
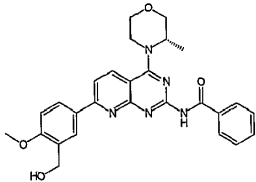
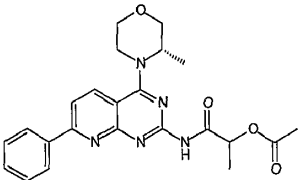
El sustrato amino adecuado (1 equiv.) se suspendió en DMF (0,04 M). Se añadieron el cloruro de acilo apropiado (1,2 equiv.) y carbonato de potasio (2,4 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (140°C, ajuste de absorción del medio) durante 10 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

5 Condiciones C:

El sustrato amino adecuado (1 equiv.) se suspendió en DMF (0,09 M). Se añadió el cloruro de acilo apropiado (3,0 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se expuso a radiación de microondas (130°C, ajuste de la absorción del medio) durante 15 minutos. Una vez completadas las muestras se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los productos deseados.

10

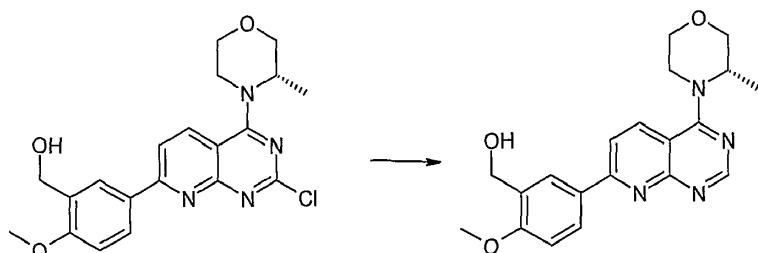
Tabla 20:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Condiciones	Estructura de Ejemplo
20a	93	4,67	536,5	A	
20b	97	4,58	486,4	B	
20c	85	4,56	436,3	C	

Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (20a) 1,4μM; Ej. (20b) 0,67μM; Ej. (20c) 0,024μM.

Ejemplo 21

15



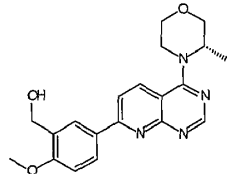
El sustrato de cloro se informó en el Ejemplo 18.

(Compuesto 21a)

El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en etanol (0,025 M). Se añadieron formiato de sodio (11,0 equiv.) y paladio sobre carbono (0,5 equiv.). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada la muestra se filtró a través de Celite™, y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó después mediante cromatografía en fase reversa eluyendo con un gradiente de 5% a 95% de acetonitrilo en 0,1% de ácido fórmico/agua, para dar el producto deseado.

5

Tabla 21:

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo
21a	97	5,94	367,3	

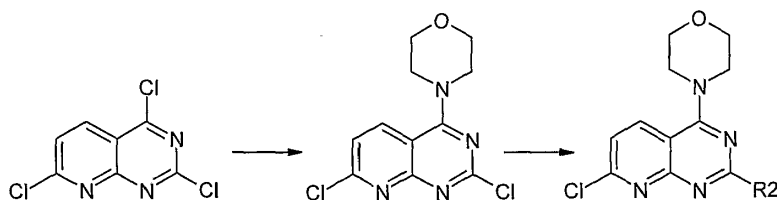
Datos de RMN para Ejemplo 21a

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ ppm 8,70 (ArH, s, 1H), 8,42-8,37 (ArH, m, 2H), 8,16 (ArH, dd, J = 8,59, 2,34 Hz, 1H), 8,01 (ArH, d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,14 (ArH, d, J = 8,69 Hz, 1H), 5,20 (CH, t, J = 5,67, 5,67 Hz, 1H), 4,59 (CH₂, d, J = 5,61 Hz, 2H), 4,05-3,93 (CH₂, m, 2H), 3,89 (OCH₃, s, 3H), 3,80-3,59 (CH₂, m, 4H), 3,57 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,50 (td, J = 3,64, 1,80, 1,80 Hz, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,79 Hz, 3H)

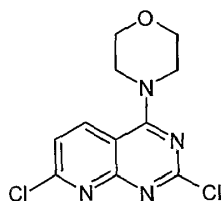
¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ ppm 164,04, 161,48, 160,52, 158,69, 157,38, 136,11, 131,43, 129,96, 127,87, 126,77, 117,33, 110,93, 109,11, 70,71, 66,83, 58,37, 56,03, 52,14, 44,28 y 15,17.

15 Probado en Ensayo Alternativo de Enzima: Ej. (21a) 0,2μM.

Comparative Ejemplo 1

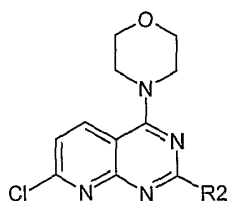


Utilizando el método del Ejemplo 1, se añadió diisopropiletilamina (1 equiv.) gota a gota a una solución agitada enfriada (0-5 °C) (0,1 M) del sustrato de tricloro apropiado (1 equiv.) en CH₂Cl₂. La amina apropiada (1 equiv.) se añadió entonces a la mezcla de reacción en porciones durante el periodo de 1 hora. La solución se mantuvo a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora adicional antes de lavar la mezcla con agua (volumen de reacción 2x1). Los extractos acuosos se combinaron y se extrajeron con CH₂Cl₂ (volumen de reacción 2x1). Los extractos orgánicos se combinaron entonces, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un residuo oleoso que se solidificó tras un secado prolongado. El sólido se trituró con dietil éter y después se filtró y la torta se lavó con dietil éter frío para dejar el compuesto del título en una forma adecuadamente limpia para usarse sin purificación adicional.

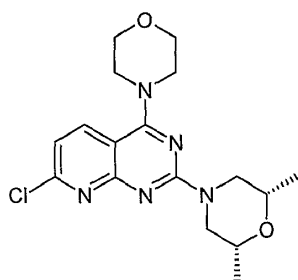


2,7-Dicloro-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina -R1= morfolina: (92% de rendimiento, 90% de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 285 [M+H]⁺ R/T = 3,90 min

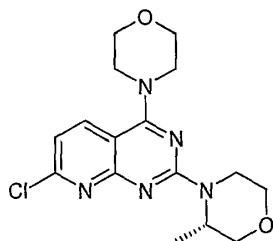
30



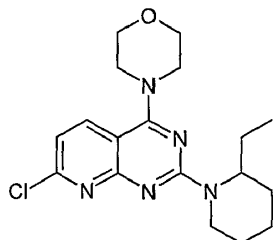
- 5 A una solución (0,2 M) del sustrato de dicloro apropiado (1 equiv.) en dimetilacetamida anhidra bajo una atmósfera inerte se añadió diisopropiletilamina (1 equiv.) seguido por la amina apropiada (1 equiv.). La mezcla resultante se calentó durante 48 horas a 70°C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (1 volumen de reacción) y después se lavó con agua (3x1 volúmenes de reacción). El extracto orgánico se concentró in vacuo para dar un jarabe que se disolvió en EtOAc (1 volumen de reacción) y se lavó con solución saturada de salmuera antes de secar, filtrar (sulfato de sodio) y concentrar in vacuo para dar un aceite. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, eluyendo con EtOAc:Hex (7: 3) pasando a (1: 1)) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo que estaba adecuadamente limpio para ser usado sin ninguna purificación adicional.



- 10 7-Cloro-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina -R1= morfolina, R2=cis-dimetilmorfolina: (42% de rendimiento, 100% de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 364 [M+H]⁺ R/T = 2,96 min



- 15 7-Cloro-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina R1 = morfolina, R2= (S)-3-Metil-morfolina: (70 % de rendimiento, 97 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 350 [M+H]⁺ R/T = 3,44 min



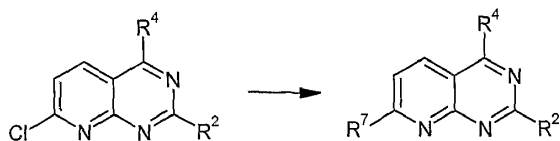
- 20 7-Cloro-2-(2-etilo-piperidin-1-il)-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina R1 = morfolina, R2= 2-Etil-piperidina: (56 % de rendimiento, 95 % de pureza) m/z (LC-MS, ESP): 362 [M+H]⁺ R/T = 3,78 min

Ejemplos comparativos 1a, 1b, 1c, 1j, y 1k

R⁴ = morfolina

R² = (S)-3-metil-morfolina o cis-dimetilmorfolina o 2-Etil-piperidina

R⁷ = arilo o heteroarilo

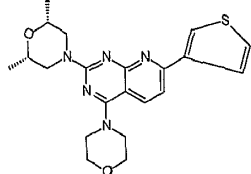


5

El sustrato de cloro apropiado (1 equiv.) se disolvió en una solución de tolueno/etanol (1: 1) (0,02 M). Se añadieron entonces carbonato de sodio (2 equiv) y el éster de boro de pinacolato apropiado o ácido borónico (1 equiv) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio⁰ (0,1 equiv.). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (140°C, ajuste de absorción del medio) durante 30 minutos. Una vez completadas las muestras, se filtraron a través de un cartucho de sílica, se lavaron con EtOAc y después se concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó después por HPLC preparativa para dar los ejemplos comparativos deseados.

Se prepararon los siguientes Ejemplos comparativos

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo comparativo
1a	99	4,13	452,3	
1b	95	3,95	452,3	
1c	99	9,01	464,4	
1j	88	8,57	406,5	

	Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺	Estructura de Ejemplo comparativo
1k	93	8,12	412,3	

Ejemplo 22

Ensayo biológico

5 Para los ensayos de actividad enzimática de mTOR, la proteína mTOR se aisló a partir de extracto citoplásmico de células HeLa por inmunoprecipitación, y se determinó la actividad esencialmente como se describió anteriormente usando PHAS-1 recombinante como sustrato (ref).

Se probaron los Ejemplos 1a-1l, 1ak, 1al, 1ap, 1at, 1az, 3l, 4a, 4c, 4d, 4f, 4i, 4w, 4x, 5q y mostraron valores de IC₅₀ frente a mTOR de menos de 200 nM. Por ejemplo, 5q se midió por tener una IC₅₀ de 46 nM.

10 Los Ejemplos Comparativos también se probaron y cuando se compararon con los Ejemplos correspondientes, los valores de IC₅₀ exhibidos para los Ejemplos Comparativos fueron más altos que los de los Ejemplos correspondientes (es decir, IC₅₀ de Ejemplo Comparativo 1a > IC₅₀ de Ejemplo 1a). Por ejemplo, se midió el Ejemplo 1k por tener un IC₅₀ de 5 nM mientras que el Ejemplo Comparativo 1k se midió por tener una IC₅₀ de 33 nM. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son más activos en el ensayo mTOR.

Ejemplo 23

15 Ensayo de enzima alternativa

El ensayo utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray et al., Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la fosforilación mediante mTOR recombinante.

20 Un truncamiento de la terminal C de mTOR que abarca los residuos de aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (número de acceso EMBL L34075) se expresó de forma estable como una fusión marcada con FLAG en células HEK293 como se describe en Vilella-Bach et al., Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable mTOR (1362-2549) etiquetada con FLAG HEK293 se mantuvo rutinariamente a 37°C con 5% de CO₂ hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen Limited, Paisley, Catálogo del Reino Unido 41966-029) que contiene 10% de suero de ternera fetal inactivado por calor (FCS, Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, No. F0392), 1% de L-glutamina (Gibco, número de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml de Geneticina (sulfato G418, Invitrogen Limited, Reino Unido Catálogo No. 10131-027). Después de la expresión en la línea celular HEK293 de mamífero, la proteína expresada se purificó usando la etiqueta de epítopo FLAG usando técnicas de purificación estándar.

30 Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según se requirió para dar un rango de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución del compuesto en un pozo de una placa de poliestireno blanco Greiner de bajo volumen (LV) de 384 pozos (Greiner Bio-one). Una mezcla de 10 µl de enzima mTOR purificada recombinante, sustrato de péptido biotinilado 1 µM (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂, Bachem reino Unido Ltd), ATP (20 µM) en una solución reguladora [que comprende regulador Tris-HCl pH 7,4 (50 mM), EGTA (0,1 00), se añadieron albúmina de suero bovino (0,5 mg/ml), DTT (1,25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] a las placas de ensayo y se incubaron con el compuesto durante 2 horas a temperatura ambiente.

35 Cada reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una mezcla de EDTA (50 mM), albúmina de suero bovino (BSA, 0,5 mg/ml) y regulador Tris-HCl pH 7,4 (50 mM) que contenía p70 S6 quinasa (T389) anticuerpo monoclonal 1A5 (Tecnología de Señalización Celular, Catálogo No. 9206B) y donante de Estreptavidina AlphaScreen y perlas aceptoras de Proteína A (200 ng/pozo, Perkin Elmer, Núm. De catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente). Las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente antes de la medición. Las señales resultantes procedentes de la excitación de luz láser a 680 nm se midieron utilizando un instrumento Packard Envision. El péptido biotinilado fosforilado se forma in situ como resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado con perlas de donante de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el Anticuerpo Monoclonal 1A5 p70 S6 Quinasa (T389) que está asociado con perlas aceptoras de Proteína A de Alphascreen. Después de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo de perlas de donante:

perlas aceptoras produce una señal que se puede medir. Por consiguiente, la presencia de actividad de mTOR quinasa da como resultado una señal de ensayo. En presencia de un inhibidor de la mTOR quinasa, se reduce la intensidad de la señal.

- 5 Se crearon pozos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima usando DMSO al 5% en lugar del compuesto de prueba. Se crearon pozos de control que produjeron una señal mínima que corresponde a la enzima completamente inhibida por adición de EDTA (83 mM) en lugar del compuesto de prueba.

La inhibición de la enzima mTOR para un compuesto de prueba dado se expresó como un valor de IC₅₀.

Los compuestos probados en este ensayo presentaron valores de IC₅₀ frente a mTOR de menos de 40 µm.

- 10 Los siguientes compuestos exhibieron valores de IC₅₀ frente a mTOR de menos de 1µm: 1bp, 1ca, 1cb, 1cd, 12e, 18df, 1m, 1q, 1r, 17, 19h, 19m, 18n, 18o, 18ak, 18al, 18at, 1t, 18bb, 18be, 18bi, 18bl, 1x, 1y, 1ba, 1z, 20b, 1ae, 7a, 7h, 18ce, 5f, 4af, 4ag, 4aj, 5y, 3b, 5j, 5k, 5p, 3w, 3y, 3z, 11a, 18da, 3m, 3o, 3p, 3r, 3s, 1aj, 5r, 5s, 1cn, 2a, 2b, 1cq, 1cr, 2d, 3ad, 2h, 1cw y 1dd, con los siguientes compuestos que exhiben valores de IC₅₀ frente a mTOR de menos de 300nM: 1c, 1bq, 1bt, 1ch, 1ci, 4ap, 4at, 4aw, 4ax, 4ay, 4bd, 12b, 18de, 18dh, 18di, 18dg, 21a, 1o, 18b, 18d, 18h, 19d, 19e, 19i, 19l, 19n, 19o, 18p, 18q, 18r, 18w, 18af, 18ag, 18an, 18aq, 18au, 18av, 1v, 18ay, 18ba, 18bd, 1bg, 1w, 1ac, 4p, 9a, 15 1bb, 1av, 7b, 7e, 7f, 7g, 7k, 7j, 5c, 5d, 5e, 5g, 4v, 4x, 4y, 4z, 4aa, 4ae, 4ah, 4ai, 5u, 5v, 5w, 5x, 3d, 3f, 18bv, 18cb, 3h, 5h, 5i, 5l, 5o, 3i, 3j, 3v, 3x, 3u, 3ab, 1al, 1am, 1an, 1be, 18cy, 18dc, 13a, 19p, 19q, 3k, 3n, 3q, 13f, 13b, 4g, 1au, 5q, 1ay, 18dj, 13c, 13e, 10a, 1cl, 2c, 2e, 1cs, 2i, 8d, 13g y 1cu, con los siguientes compuestos que exhiben valores de IC₅₀ frente a mTOR de menos de 100nM: 1b, 1a, 1d, 1bl, 1bm, 1bn, 1f, 1bo, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bu, 1bv, 1e, 1j, 1bw, 1bx, 1by, 1bz, 1cc, 1ce, 1k, 1cf, 1cg, 1i, 1cj, 4al, 4am, 4an, 4ao, 4aq, 4ar, 4as, 4au, 4av, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4be, 4bf, 20 12c, 12d, 12a, 18a, 6a, 1as, 1ax, 1n, 1p, 1s, 1ck, 18c, 18e, 18f, 18g, 18i, 18j, 18k, 1ar, 19a, 19b, 19c, 19f, 19g, 19j, 19k, 18l, 18m, 1bd, 1aq, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18z, 18aa, 18ab, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ai, 18aj, 18am, 18ao, 18ap, 18ar, 18as, 18aw, 18ax, 18az, 18bc, 18bf, 18bg, 18bk, 18bh, 18bj, 15a, 18bm, 8b, 4h, 14a, 8a, 1aa, 1ab, 1ad, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 1ah, 4j, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bh, 16a, 1at, 7c, 7d, 7i, 3a, 3c, 5a, 5b, 4w, 4ac, 4ad, 5t, 3e, 3g, 18bp, 18bq, 18br, 18bs, 18bt, 18bu, 18bw, 18by, 18bz, 18ca, 18cc, 18cd, 18cf, 18cg, 18ch, 18ci, 18cj, 25 18ck, 18cl, 4ak, 18bx, 18cm, 18cv, 1bi, 1bj, 4a, 1aw, 3t, 3aa, 1ap, 1bf, 18cn, 18co, 18cp, 18cs, 18ct, 18cu, 18cw, 18cx, 18cz, 18cq, 19r, 19t, 3l, 19u, 19v, 19w, 20c, 1u, 4b, 4q, 4t, 4c, 4e, 4f, 18dd, 4d, 1az, 4r, 4s, 2f, 2g, 2j y 1cv. Por ejemplo, el Compuesto 4aa tiene un IC₅₀ de 151nM.

- 30 Los Ejemplos Comparativos también se probaron y cuando se compararon con los Ejemplos correspondientes, los valores de IC₅₀ exhibidos para los Ejemplos Comparativos fueron mayores que los de los Ejemplos correspondientes. Por ejemplo, se midió el Ejemplo 1k por tener un IC₅₀ de 15 nm, mientras que el Ejemplo Comparativo 1k se midió por tener un IC₅₀ de 225 nm. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son más activos en la reducción del crecimiento celular.

Ejemplo 24

Ensayo de proliferación celular (GI₅₀)

- 35 El crecimiento celular se evaluó utilizando el ensayo de sulforodamina B (SRB) (A). Las células T47D (ECACC, 85102201) se pasaron rutinariamente en RPMI (Invitrogen, 42401018) más suero fetal de ternera (FCS) al 10%, L-glutamina al 1% (Gibco BRL, 25030) hasta una confluencia no superior al 80%. Para llevar a cabo el ensayo, se sembraron células T47D a 2,5 x 10³ células/pozo en 90 µl de RPMI más suero fetal de ternera al 10%, L-glutamina al 1% en placas de 96 pozos (Costar, 3904) y se incubaron a 37 °C (+5% de CO₂) En una incubadora humidificada. Una vez que las células se habían adherido completamente (típicamente después de 4-5 horas de incubación) la placa se retiró de la incubadora y se añadieron 10 µl del diluyente a los pozos de control (A1-12 y B1-12). El compuesto se preparó en una dilución semilogarítmica de seis puntos a 10x la concentración final requerida, por ejemplo para un rango de 6 puntos de 30 µM a 100 nM en pasos semilogarítmicos iniciados a 300 µM en placa de reserva. La dosificación se completó mediante la adición de 10 µl de compuesto a concentración más alta a C1-12 hasta la 45 concentración más baja en H1-12. Las placas se incubaron entonces durante 120 horas antes del análisis SRB.

- 50 Tras la finalización de la incubación, se eliminó el medio y se fijaron las células con 100 µl de ácido tricloroacético al 10% (p/v) enfriado con hielo. Las placas se incubaron a 4°C durante 20 minutos y después se lavaron cuatro veces con agua. Cada pozo de células se tiñó a continuación con 100 µl de SRB (Sulforhodamina B, Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, número S-9012) al 0,4% (p/v) en ácido acético al 1% durante 20 minutos antes de lavar cuatro veces con ácido acético al 1 %. Las placas se secaron entonces durante 2 horas a temperatura ambiente. El colorante de las células teñidas se solubilizó mediante la adición de 100 µl de 10 mM de Tris Base en cada pozo. Las placas se agitaron suavemente y se dejaron a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de medir la densidad óptica a 564 nm en un lector de placas de microtitulación Microquant. La concentración de inhibidor que provocó una reducción del 50% en el crecimiento (GI₅₀) se determinó mediante el análisis de la intensidad de tinción de las células tratadas como un porcentaje de los pozos de control del vehículo usando el software Excellfit.

- 55 (A) Skehan, P., Storing, R., Scudiero, R., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenny, S. y Boyd, M. R. (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112.

Los Ejemplos 1a-1l se probaron y mostraron valores de GI_{50} de menos de 300 nM.

Los Ejemplos Comparativos también se probaron y cuando se compararon con los Ejemplos correspondientes, los valores GI_{50} exhibidos para los Ejemplos Comparativos fueron más altos que los de los Ejemplos correspondientes (es decir, GI_{50} de Ejemplo Comparativo 1a > GI_{50} de Ejemplo 1a). Por ejemplo, el Ejemplo 1k se midió por tener un GI_{50} de 32nm mientras que el Ejemplo Comparativo 1k se midió por tener un GI_{50} de 268nm. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son más activos en la reducción del crecimiento celular.

Ejemplo 25

Enayo de Akt In Vitro fosfo-Ser473

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la fosforilación de Serina 473 en Akt según se evaluó utilizando la tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), un lector de placas que puede usarse para cuantificar rápidamente las características de las imágenes generadas por escaneado láser.

Una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, Reino Unido, número de catálogo HTB-132) se mantuvo rutinariamente a 37°C con 5% de CO_2 hasta una confluencia de 70-90% en DMEM que contiene 10% de FCS inactivado por calor y 1% de L-glutamina.

Para el ensayo, las células se separaron del matraz de cultivo usando Accutase (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA, número de catálogo AT104) usando métodos de cultivo de tejidos estándar y se resuspendieron en medio para dar $1,7 \times 10^5$ células por ml. Se sembraron alícuotas (90 μ l) en cada uno de los 60 pozos interiores de una placa negra de 96 pozos de Packard (PerkinElmer, Boston, MA, EE.UU., número de catálogo 6005182) para dar una densidad de ~ 15000 células por pozo. Se colocaron alícuotas (90 μ l) de medio de cultivo en los pozos exteriores para evitar efectos de borde. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C con 5% de CO_2 para permitir que se adhirieran.

En el día 2, las células se trataron con los compuestos de prueba y se incubaron durante 2 horas a 37 °C con 5% de CO_2 . Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en serie según se requirió con medio de crecimiento para dar un rango de concentraciones que eran 10 veces las concentraciones finales de ensayo requeridas. Se colocaron alícuotas (10 μ l) de cada dilución del compuesto en un pozo (por triplicado) para dar las concentraciones finales requeridas. Como control de respuesta mínimo, cada placa contenía pozos que tenían una concentración final de 100 μ M de LY294002 (Calbiochem, Beeston, Reino Unido, Catálogo No. 440202). Como control de respuesta máximo, los pozos contenían 1% de DMSO en lugar del compuesto de prueba. Después de la incubación, el contenido de las placas se fijó mediante tratamiento con una solución acuosa de formaldehído al 1,6% (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, Catálogo No. F1635) a temperatura ambiente durante 1 hora.

Todos los pasos de aspiración y lavado posteriores se llevaron a cabo utilizando una lavadora de placa de 96 pozos Tecan (velocidad de aspiración 10 mm/s). Se retiró la solución de fijación y se lavó el contenido de las placas con solución salina regulada con fosfato (PBS, 50 μ l, Gibco, número de catálogo 10010015). El contenido de las placas se trató durante 10 minutos a temperatura ambiente con una alícuota (50 μ l) de un regulador de permeabilización celular que consistía en una mezcla de PBS y 0,5% de Tween-20. Se eliminó el regulador de permeabilización y se bloquearon los sitios de unión no específicos mediante tratamiento durante 1 hora a temperatura ambiente de una alícuota (50 μ l) de un regulador de bloqueo que consistía en 5% de leche desnatada desecada ["Marvel" (marca registrada); Premier Beverages, Stafford, GB] en una mezcla de PBS y 0,05% de Tween-20. El regulador de "bloqueo" se retiró y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con una solución de anticuerpo de conejo anti fosfo-Akt (Ser473) (50 μ l por pozo, Cell Signaling, Hitchin, Herts, Reino Unido, Catálogo No. 9277) que había sido diluido 1: 500 en regulador de "bloqueo". Las células se lavaron tres veces en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Posteriormente, las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con IgG anti-conejo de cabra marcada con Alexafluor488 (50 μ l por pozo, Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, Catalog No. A11008) que se había diluido a 1: 500 en regulador de "bloqueo". Las células se lavaron 3 veces con una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Se añadió una alícuota de PBS (50 μ l) a cada pozo y se sellaron las placas con selladores de placas negras y se detectó y analizó la señal de fluorescencia.

Se analizaron los datos de respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada compuesto y se expresó el grado de inhibición de Serina 473 en Akt como un valor de IC_{50} .

Los compuestos probados en este ensayo mostraron valores de IC_{50} frente a mTOR de menos de 10 μ m.

Los siguientes compuestos exhibieron valores de IC_{50} frente a mTOR de menos de 1 μ m: 1bu, 1ce, 12b, 18de, 18dg, 18j, 1ar, 19e, 19h, 19i, 19l, 19m, 19n, 19o, 18n, 18o, 18z, 18aa, 18ag, 18ai, 18al, 1v, 18az, 1ah, 7e, 7i, 7j, 5d, 5f, 4v, 4ab, 4aj, 5t, 5u, 5w, 5x, 5y, 5z, 3f, 3g, 18bp, 18bs, 18bv, 18by, 18cb, 18cv, 1aw, 3u, 1bf, 18ct, 19q, 19s, 19u, 19v, 19w, 1au, 5r, 4t, 18dj, 1cl, 2d, 2e, 1cs, 2h, 2j y 1cw, con los siguientes compuestos que exhiben valores de IC_{50} frente a mTOR de menos de 300nM: 1bo, 1bp, 1j, 1bx, 1by, 1cf, 1ci, 1cj, 4an, 4ap, 4av, 12d, 18dh, 18di, 6a, 1n, 1p, 1q, 18e, 18h, 19b, 19c, 19f, 19k, 18p, 1bd, 18w, 18ab, 18af, 18aj, 18aq, 18as, 18av, 18ay, 18bb, 18bc, 18bf, 18bl, 1ab, 4p, 9a, 1av, 3a, 5b, 5c, 5e, 5g, 4aa, 4ad, 4ah, 5v, 3e, 18bq, 18bt, 18bz, 18ca, 18cd, 18cg, 18ci, 18bx, 5n, 1am, 1ao, 18cn,

- 18cx, 1bk, 13b, 4g, 5s, 4q, 18dd, 1cp, 1cq, 2f, 2g, 13g, 1cv y 1ct, con los siguientes compuestos que exhiben valores de IC₅₀ frente a mTOR de menos de 100nM: 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 31, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co y 3ad. Por ejemplo, el Compuesto 18di tenía un IC₅₀ de 15nM
- 5
- 10 Los Ejemplos Comparativos también se probaron y cuando se compararon con los Ejemplos correspondientes, los valores de IC₅₀ exhibidos para los Ejemplos Comparativos fueron mayores que los de los Ejemplos correspondientes. Por ejemplo, se midió el Ejemplo 1k por tener un IC₅₀ de 83nm mientras que el Ejemplo Comparativo 1k se midió por tener un IC₅₀ de 412nm. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son más activos en la reducción del crecimiento celular.
- 15 Lista de referencia
- Los siguientes documentos están todos incorporados aquí por referencia.
- 1) Brown, et al., Nature, 369, 756-758 (1994)
- 2) Chiu, et al., Proc Natl Acad Sci, 91, 12574-12578 (1994)
- 3) Sabatini, et al., Cell, 78, 35-43, (1994)
- 4) Sabers, et al., J Biol Chem, 270, 825-822 (1995)
- 5) Abraham, Curr Opin Immunol, 8, 412-418 (1996)
- 6) Schmelze y Hall, Cell, 103, 253-262 (2000)
- 7) Burnett, et al., Proc Natl Acad Sci, 95, 1432-1437 (1998)
- 8) Terada, et al., Proc Natl Acad Sci, 91,11477-11481 (1994)
- 9) Jeffries, et al., EMBO J, 16 ,3693-3704 (1997)
- 10) Bjornsti y Houghton, Nat Rev Cancer, 4, 335-348 (2004)
- 11) Gingras, et al., Genes Dev, 13, 1422-1437 (1999)
- 12) Gingras, et al., Genes Dev, 15, 807-826 (2001)
- 13) Neuhaus, et al., Liver Transplantation, 7, 473-484 (2001)
- 14) Woods y Marks, Ann Rev Med, 55, 169-178 (2004)
- 15) Dahia, Endocrine-Related Cancer, 7, 115-129 (2000)
- 16) Cristofano y Pandolfi, Cell, 100, 387-390 (2000)
- 17) Samuels, et al., Science, 304, 554 (2004)
- 18) Huang y Houghton, Curr Opin Pharmacol, 3, 371-377 (2003)
- 19) Sawyers, Cancer Cell, 4, 343-348 (2003)
- 20) Huang y Houghton, Curr Opin in Invest Drugs, 3, 295-304 (2002)
- 21) Brunn, et al., EMBO J, 15, 5256-5267 (1996)
- 22) Edinger, et al., Cancer Res, 63, 8451-8460, (2003)
- 23) Lawrence, et al., Curr Top Microbiol Immunol, 279, 199-213 (2004)
- 24) Eshleman, et al., Cancer Res, 62, 7291-7297 (2002)
- 25) Berge, et al., J Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).
- 26) Green, T. y Wuts, P., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley y Sons (1999).

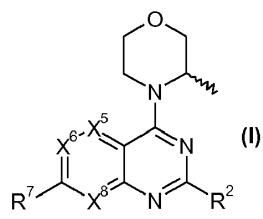
27) "Handbook of Pharmaceutical Additives", 2nd Edition (eds. M. Ash y I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA).

28) "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Willdns, 2000.

29) "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd edition, 1994.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 X^5 y X^6 son cada uno CH;

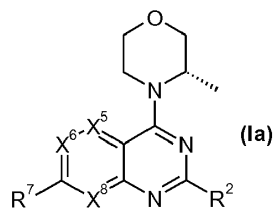
X^8 es N;

R^7 es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de -NH₂, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CHF₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo;

y

R^2 es NR^{N5}R^{N6} donde R^{N5} y R^{N6} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituidos en donde N-sustituyentes opcionales en los grupos piperazinilo y homopiperazinilo se seleccionan de C₁₋₇alquilo y éster, y C-sustituyentes opcionales para los grupos imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, piperadinilo, homopiperadinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo se seleccionan de fenilo, éster, amida y C₁₋₄ alquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^5 , X^6 , X^8 , R^7 y R^2 son como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula I o fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

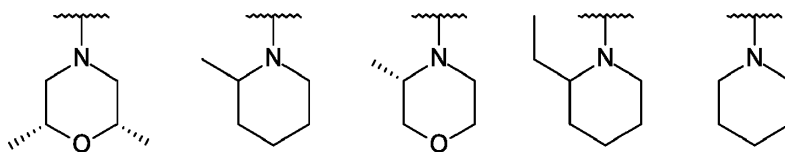
X^5 y X^6 son cada uno CH;

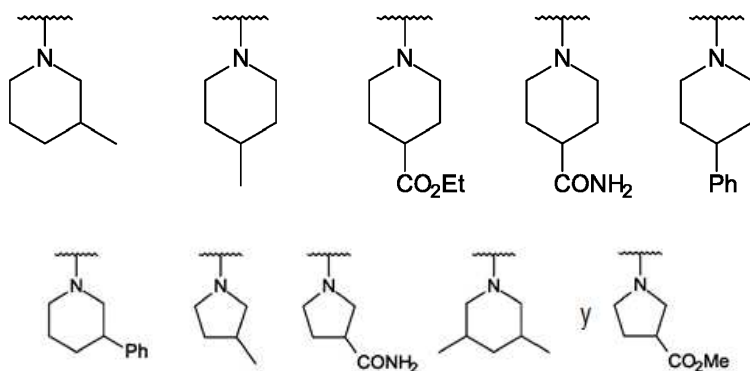
X^8 es N;

R^7 es un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de -NH₂, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, metoxi, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CHF₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-metilpiperazinilcarbonilo y 4-hidroxipiperidinilcarbonilo;

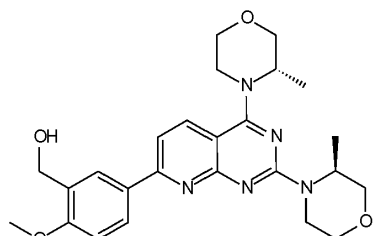
y

R^2 es un grupo seleccionado de



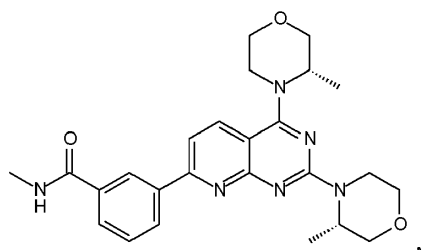


4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado de:



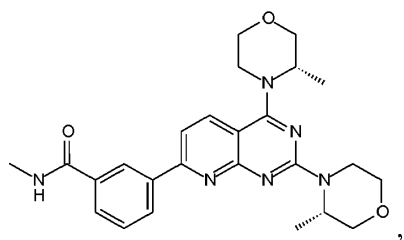
5 ;

y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

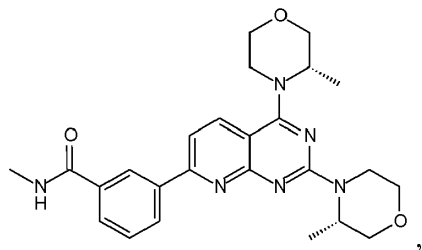
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 7. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mejorada por la inhibición de mTOR.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que es:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para uso como un complemento en la terapia del cáncer o para potenciar células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.