

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 284**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2013 PCT/EP2013/067129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14027081**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13750072 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2885297**

54 Título: **Pirido[3,2-d]pirimidinas trisustituidas, sus procedimientos de preparación y su uso en terapia**

30 Prioridad:

17.08.2012 FR 1257856

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

19.02.2018

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (50.0%)**

**3, rue Michel-Ange
75016 Paris, FR y
UNIVERSITE D'ORLEANS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ROUTIER, SYLVAIN;
BENEDETTI, HÉLÈNE;
BURON, FRÉDÉRIC;
HIEBEL, MARIE-AUDE;
SAURAT, THIBAUT y
GUILLAUMET, GÉRALD**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones:

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

ES 2 655 284 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

Pirido[3,2-d]pirimidinas trisustituidas, sus procedimientos de preparación y su uso en terapia

La presente invención se refiere a novedosos derivados de tipo pirido[3,2-d]pirimidina y sus procesos de preparación. También tiene por objeto los usos terapéuticos de dichos novedosos derivados como inhibidores de quinastas.

La inhibición de las enzimas que componen las cascadas de señalización celular es objeto de intensos esfuerzos. Entre estas, una de las más sobrerregulada de forma universal es la cascada PI3K-Akt-mTor.

La "diana de rapamicina en mamífero" (mTOR) es un miembro de la familia de las quinastas PIKK. Aparece como una familia no convencional de serina/treonina quinasa de alto peso molecular cuyas secuencias son similares a la de la PI3K. En el cáncer, mTOR está frecuentemente sobreactivada, lo que valida esta enzima como diana terapéutica. En la actualidad se utilizan dos alcaloides de origen natural como medicamento en el escenario clínico. Se trata del temsirolimus y del everolimus.

La "fosfatidil-inositol 3-quinasa" (PI3K), por su parte, es una enzima ubicua que fosforila el grupo hidroxilo situado en posición 3 del fosfatidil-inositol 4,5 bifosfato (PIP2). Esta reacción, que genera el fosfatidil-inositol 3,4,5 trifosfato (PIP3), seguidamente desencadena una cascada de reacciones que favorecen la apoptosis, la proliferación celular, la angiogénesis, o la progresión del ciclo celular. La PI3K es un heterodímero compuesto por una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora p85. Se conocen 4 tipos de isoformas α , β , γ y δ para la subunidad p110. Sin embargo, cada isoforma de la subunidad catalítica va a tener un papel más o menos predominante según determinados tipos de patologías. PI3K α va a intervenir en muchos cánceres, mientras que PI3K β parece estar involucrado únicamente en cánceres específicos y también en fenómenos de trombosis. Las isoformas PI3K γ y PI3K δ están implicadas en las respuestas inmunitarias, es decir, en los mecanismos inflamatorios y las enfermedades autoinmunitarias.

La inhibición simultánea de estas dos enzimas puede dar lugar a tratamientos eficaces contra el cáncer.

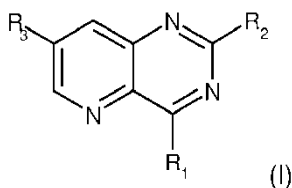
La presente invención tiene por objeto proporcionar novedosos inhibidores de PI3K.

La presente invención tiene por objeto proporcionar novedosos inhibidores de mTOR.

La presente invención tiene por objeto proporcionar novedosos inhibidores simultáneos de PI3K y de mTOR.

La presente invención tiene por objeto proporcionar novedosos inhibidores de las quinastas PI3K y mTOR que se dirigen de una forma directa y selectiva a dichas quinastas.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



en donde:

- R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

- (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos, y
- grupos -NR_aR_b, R_a y R_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical -SO₂- u otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido;

- R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- átomos de halógeno,
- (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos,
- grupos -NR'_aR'_b, R'_a y R'_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical -SO₂- u otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido; y

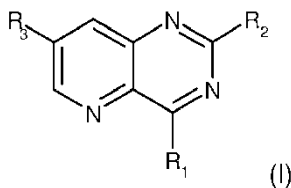
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- átomos de halógeno;
- alquenos que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,
- grupos -C(O)R_c, seleccionando R_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,
- grupos -C(O)OR'_c, seleccionando R'_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,
- grupos -C(R_e)=N-(OR_d), seleccionando R_d y R_e independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,
- heterocicloalquenos que comprenden de 3 a 20 átomos, opcionalmente sustituidos,
- alquenos, que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente;

con la condición de que al menos uno de R₁ y R₂ represente respectivamente un grupo -NR_aR_b o un grupo -NR'_aR'_b,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente los hidroclouros, sus hidratos, diastereoisómeros o enantiómeros.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



en donde:

- R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

- (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos, y
- grupos -NR_aR_b, R_a y R_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical -SO₂- u otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido;

- R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- átomos de halógeno seleccionados entre F, Br y I,
- arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos,
- grupos -NR'_aR'_b, R'_a y R'_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical -SO₂- u otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido; y

- R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl y I,
- alquenos que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,
- grupos -C(O)R_c, seleccionando R_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,
- grupos -C(O)OR'_c, seleccionando R'_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,
- grupos -C(R_e)=N-(OR_d), seleccionando R_d y R_e independientemente del grupo que consiste en un átomo

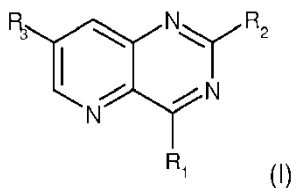
de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,

- heterocicloalquilos que comprenden de 3 a 20 átomos, opcionalmente sustituidos,
- alquilos, que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente;

5 con la condición de que al menos uno de R_1 y R_2 represente respectivamente un grupo $-NR_aR_b$ o un grupo $-NR'_aR'_b$, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente los hidroclouros, sus hidratos, diastereoisómeros o enantiómeros.

En particular, los componentes de fórmula (I) de la invención se utilizan en forma libre o en forma salificada, especialmente los hidroclouros.

10 Según una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



en donde:

- R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

- (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos, y

15 • grupos $-NR_aR_b$, R_a y R_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical $-SO_2-$ u otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido;

- R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

- arilos que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,

20 • grupos $-NR'_aR'_b$, R'_a y R'_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical $-SO_2-$ u otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido; y

- R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquenilos que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,

25 • grupos $-C(O)R_c$, seleccionando R_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,

- grupos $-C(O)OR'_c$, seleccionando R'_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,

30 • grupos $-C(Re)=N-(OR_d)$, seleccionando R_d y Re independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,

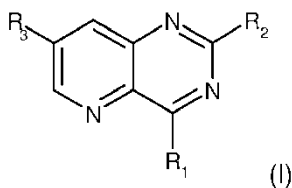
- heterocicloalquilos que comprenden de 3 a 20 átomos, opcionalmente sustituidos,

- alquilos, que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente;

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_2 represente respectivamente un grupo $-NR_aR_b$ o un grupo $-NR'_aR'_b$,

35 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente los hidroclouros, sus hidratos, diastereoisómeros o enantiómeros.

Según una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) siguiente:

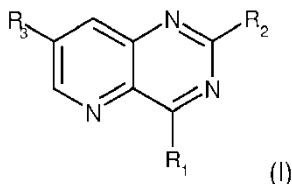


en donde:

- R1 se selecciona del grupo que consiste en:
 - (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos, y
 - 5 • grupos -NR_aR_b, R_a y R_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido;
- R2 se selecciona del grupo que consiste en:
 - átomos de halógeno seleccionados entre F, Br y I,
 - 10 • arilos que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,
 - grupos -NR'_aR'_b, R'_a y R'_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido; y
- R3 se selecciona del grupo que consiste en:
 - 15 • átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl y I,
 - alquenos que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,
 - grupos -C(O)R_c, seleccionando R_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,
 - 20 • grupos -C(O)OR'_c, seleccionando R'_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,
 - grupos -C(Re)=N-(OR_d), seleccionando R_d y R_e independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,
 - heterocicloalquilos que comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,
 - 25 • alquilos, que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente;

con la condición de que al menos uno de R₁ y R₂ represente respectivamente un grupo -NR_aR_b o un grupo -NR'_aR'_b, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos, diastereoisómeros o enantiómeros.

Según una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



30 en donde:

- R1 se selecciona del grupo que consiste en:
 - (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos, y
 - grupos -NR_aR_b, R_a y R_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo

que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido;

- R2 se selecciona del grupo que consiste en:

- arilos que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,

5 • grupos -NR'aR'b, R'a y R'b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido; y

- R3 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquenos que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,

10 • grupos -C(O)Rc, seleccionando Rc del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,

- grupos -C(O)OR'c, seleccionando R'c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,

15 • grupos -C(Re)=N-(ORd), seleccionando Rd y Re independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,

- heterocicloalquilos que comprenden de 3 a 20 átomos, opcionalmente sustituidos,

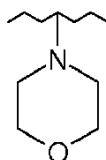
- alquilos, que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente;

con la condición de que al menos uno de R₁ y R₂ represente respectivamente un grupo -NR_aR_b o un grupo -NR'_aR'_b,

20 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos, diastereoisómeros o enantiómeros.

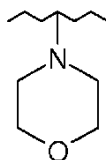
Según una realización, en el grupo -NR_aR_b, R_a y R_b forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical SO₂ u otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo no sustituido.

25 Preferiblemente, en el grupo -NR_aR_b, R_a y R_b forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una morfolina no sustituida y, especialmente, el grupo siguiente:



Según una realización, en el grupo -NR'_aR'_b, R'_a y R'_b forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical SO₂ u otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo no sustituido.

30 Preferiblemente, en el grupo -NR'_aR'_b, R'_a y R'_b forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una morfolina no sustituida, y especialmente el grupo siguiente:



Según un modo de realización, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R₃ representa un halógeno, y especialmente un cloro.

35 Según un modo de realización, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R₃ representa un alqueno, y preferiblemente un alilo.

Según un modo de realización, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R₃ representa un grupo -C(O)H.

Según otra realización, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R_3 representa un grupo $-C(O)OH$.

Según otra realización, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R_3 representa un grupo $-C(O)OR'_c$, en donde R'_c representa un alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono.

- 5 Según otra realización, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R_3 representa un heterocicloalquilo que comprende de 3 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituido. En particular, R_3 representa un heterocicloalquilo que comprende de 3 a 5 átomos, opcionalmente sustituido por al menos un grupo alquilo, y especialmente dos grupos metilo.

- 10 Según otra realización, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R_3 representa un grupo seleccionado entre $-CH=N-(OH)$ o un grupo $-CH=N-(OCH_3)$.

Según una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

- 15
- OR_f , representando R_f un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,
 - NHR_g , representando R_g un grupo cicloalquilo que comprende de 3 a 12 átomos de carbono, opcionalmente sustituido,
 - NR_hR_i , donde R_h y R_i forman un heterociclo, que comprenden de 5 a 30 átomos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, comprendiendo dicho heterociclo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, y estando opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

20 metilo, ciclohexilo, fenilo, y $-SO_2Me$;

 - un halógeno, tal como F, Cl, Br o I;
 - un grupo $C(O)H$,
 - $-N_3$,
 - $-CN$, y
 - un grupo (hetero)arilo que comprende de 5 a 30 átomos, tal como un isoxazol o un triazol, estando dicho grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OCH_2OMe$.

- 30 Preferiblemente, en los componentes de fórmula (I), R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono. En particular, R_3 representa un grupo metilo.

Preferiblemente, en los componentes de fórmula (I), R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

- 35
- OH;
 - NH-ciclopropilo;
 - NH-ciclohexilo;
 - N-morfolino;
 - N-piperazina, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metilo, $-SO_2Me$, ciclohexilo y fenilo;
 - 40 - OMe;
 - N_3 ;
 - heteroarilo, y especialmente 1,2,3-triazol o isoxazol, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OCH_2OMe$;
 - CN; y

– C(O)H.

5 Según la presente invención, los radicales "alquilo" representan radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada, que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, y lo más preferido de 1 a 5 átomos de carbono (se pueden representar típicamente por la fórmula C_nH_{2n+1} , representando n el número de átomos de carbono). Se pueden citar especialmente, cuando son lineales, los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo. Se pueden citar especialmente, cuando son ramificados o están sustituidos por uno o varios radicales alquilo, los radicales isopropilo, terc-butilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo y 3-metilheptilo.

10 Según la presente invención, los radicales "alqueno" representan radicales hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, que comprenden una o varias insaturaciones etilénicas. Cuando comprenden un único enlace doble, se pueden representar típicamente por la fórmula C_nH_{2n} , representando n el número de átomos de carbono. Entre los radicales alqueno, se pueden citar especialmente los radicales alilo o vinilo.

15 Según la presente invención, el radical "cicloalquilo" es un radical hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado, no aromático, que comprende de 3 a 20 átomos de carbono, y preferiblemente de 3 a 12 átomos de carbono, tal como, especialmente, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20 Según la presente invención, los radicales "heterocicloalquilo" o heterociclos" designan sistemas monocíclicos o bicíclicos, saturados o parcialmente insaturados, no aromáticos, que comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8, comprendiendo uno o varios heteroátomos, preferiblemente de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados entre N, O o S. Se pueden citar especialmente, como heterocicloalquilo, morfolina, dioxolano o piperazina. Cuando el heterociclo está sustituido, se pueden citar especialmente N-metilpiperazina, N-metilsulfonilpiperazina, N-ciclohexilpiperazina, N-fenilpiperazina y 2,2-dimetil-[1,3]dioxolano.

Según la presente invención, se entiende por "halógeno" un átomo seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br y I.

25 El término "arilo" designa un sistema de hidrocarburo aromático, monocíclico o bicíclico, que comprende de 5 a 30, preferiblemente de 6 a 10, átomos de carbono. Entre los radicales arilo, se pueden citar especialmente el radical fenilo o naftilo.

30 Cuando el radical arilo comprende al menos un heteroátomo, se habla de radical "heteroarilo". Así, el término "heteroarilo" designa un sistema aromático que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, monocíclico o bicíclico, que comprende de 5 a 30, y preferiblemente de 5 a 10, átomos. Entre los radicales heteroarilo, se pueden citar 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazol, triazolilo, 4-H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1H-[1,2,3]-triazolilo, indolilo, indolizino, pirimidinilo, así como los grupos correspondientes, surgidos de su condensación o de la condensación con el núcleo fenilo.

35 Los radicales "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "alqueno", "heterociclo", "heterocicloalquilo" y "cicloalquilo" anteriormente mencionados pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferiblemente por de uno a cinco sustituyentes, y lo más preferido de uno a dos. Entre estos sustituyentes, se pueden citar especialmente los grupos siguientes: $-N_3$, CHO, amino, amina, hidroxilo, halógeno, carboxilo, alquilo (opcionalmente sustituido tal como por un halógeno), CH_2OH , CH_2F , CF_3 , SO_2 alquilo, CH_2OMe , alcarilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilo (opcionalmente sustituido), aminocarbonilo, alquilcarboxilo, alquilamino, -NH-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido por un grupo Me, SO_2Me ciclohexilo o fenilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido por un grupo - CH_2NMe_2 , CH_2F , CH_2OCH_2OMe o CH_2OMe), ariloxi, arilalcoxi, ciano, trifluorometilo, -NHC(O)NH-arilo (con arilo opcionalmente sustituido por $-CH_2OH$), -NHC(O)NH-alquilo (con alquilo opcionalmente sustituido por halógeno), carboxialquilo, alcoxialcoxi o nitro.

Los radicales "alcoxi" según la presente invención son radicales de fórmula -O-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

45 Los radicales "alcoxialcoxi" según la presente invención son radicales de fórmula -O-alquilo-O-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "alquilamino" designa un grupo -NH-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "alquilcarbonilo" designa un grupo -CO-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

50 El término "alquilcarboxilo" designa un grupo -COO-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

Entre los átomos de halógeno, se citan más especialmente los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "ariloxi" designa un grupo -O-arilo, siendo el arilo como se ha definido anteriormente.

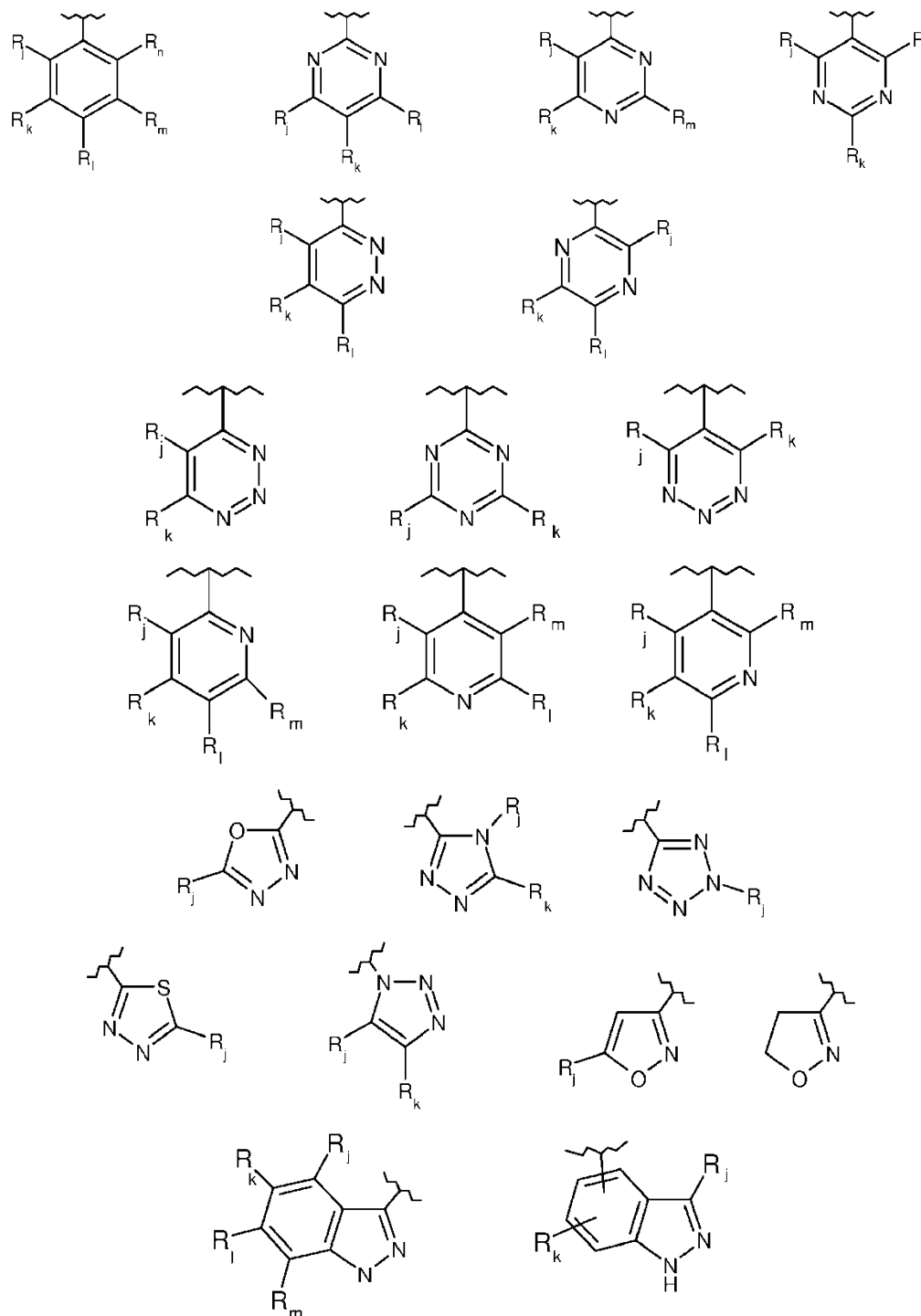
El término "arilalcoxi" designa un grupo aril-alcoxi-, siendo los grupos arilo y alcoxi como se han definido

anteriormente.

El término "carboxialquilo" designa un grupo HOOC-alquilo-, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Como ejemplo de grupos carboxialquilo, se pueden citar especialmente carboximatilo o carboxietilo.

5 Cuando un radical alquilo está sustituido por un grupo arilo, se habla de un radical "arilalquilo" o "aralquilo". Los radicales "arilalquilo" o "aralquilo" son radicales aril-alquil-, siendo los grupos arilo y alquilo como se han definido anteriormente. Entre los radicales arilalquilo, se pueden citar especialmente el radical bencilo o fenetilo.

Entre los grupos arilo o heteroarilo, sustituidos o no, se pueden citar más especialmente los grupos siguientes:

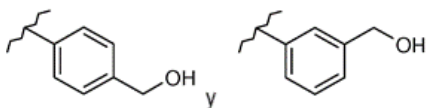


10

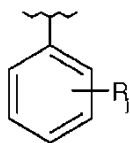
15 los grupos R_j, R_k, seleccionando R_l, R_m y R_n, independientemente entre sí, del grupo constituido por los sustituyentes siguientes:

- un átomo de hidrógeno,
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, y siendo preferiblemente un grupo metilo,
 - estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido, especialmente mediante uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
 - . un átomo de halógeno,
 - . un grupo OR'_α , representando R'_α un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono,
 - . un grupo $NR'_\beta R'_\gamma$, representando R'_β y R'_γ representando un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,
 - . un grupo $NR_a R_b$, siendo R_a y R_b como se definió anteriormente,
 - . un grupo COR'_α , siendo R'_α como se definió anteriormente,
 - . un grupo $COOR'_\alpha$, siendo R'_α como se definió anteriormente,
 - un grupo $-NO_2$,
 - un grupo OR'_α , siendo R'_α como se definió anteriormente,
 - un grupo $-O-(CH_2)_n-O-R'_\alpha$, siendo R'_α como se definió anteriormente, y representando preferiblemente un grupo alquilo, y representando n un número entero comprendido entre 1 y 10, preferiblemente igual a 1, especialmente un grupo $-OCH_2OCH_3$,
 - un grupo $-NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 ,
 - un grupo $-NH-C(O)-NHR'_\lambda$, en donde R'_λ se puede seleccionar del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, grupos alquilo que comprenden de 1 a 10 átomos de carbono, grupos arilo que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono y heteroarilos que comprenden de 5 a 30 átomos, estando dichos grupos alquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;
 - un grupo $-SO_2NHR''_\gamma$, siendo R''_γ tal que se puede seleccionar del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, grupos alquilo que comprenden de 1 a 10 átomos de carbono, grupos arilo que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono y heteroarilos que comprenden de 5 a 30 átomos, estando dichos grupos alquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos.
- Según una realización, el radical R'_λ se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo, tales como fenilo, y alquilo, tales como metilo o etilo; estando dichos grupos arilo y alquilo opcionalmente sustituidos por un halógeno o un grupo $-CH_2OH$.

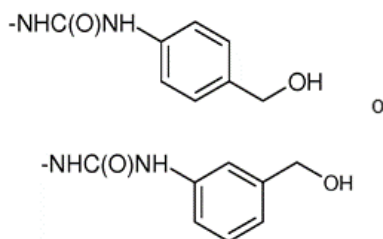
Según una realización, el radical R'_λ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo tal como metilo, $-CH_2CF_3$,



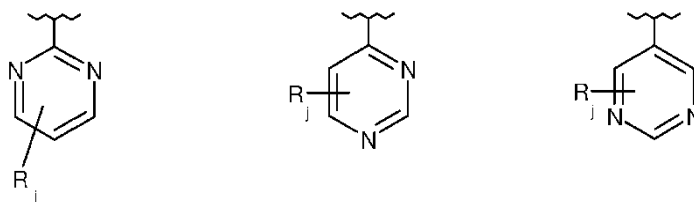
Entre los grupos arilo, se pueden citar:



- siendo R_j como se definió anteriormente, y estando preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: H, OCH_2OCH_3 , OH, OMe, CH_2OH , NO_2 , NH_2 et $NH-C(O)NHR'_\lambda$, siendo R'_λ como se definió anteriormente. En particular, R_j representa uno de los grupos siguientes: $-NH-C(O)NH$ alquilo, $NH-C(O)NHCH_2CF_3$,

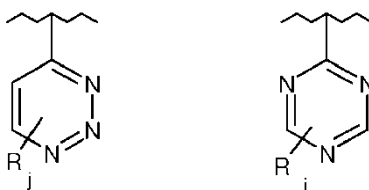


Entre los grupos heteroarilo, se pueden citar:



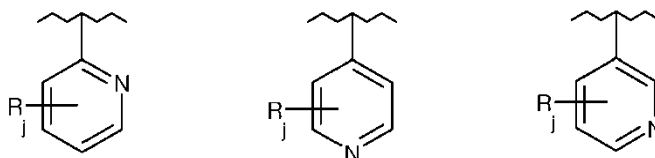
5 siendo R_j como se definió anteriormente, y estando preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: un átomo de hidrógeno; un halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o flúor; CF_3 ; un grupo $NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 ; un grupo $-O-(CH_2)_n-O-R'_\alpha$, siendo n y R'_α como se definió anteriormente; un grupo $-NH-C(O)-NHR'_\lambda$, siendo R'_λ como se definió anteriormente, y especialmente $-NH-C(O)-NH_2$; y un grupo $-SO_2NHR''_\gamma$, siendo R''_γ como se definió anteriormente, y especialmente $-SO_2NH_2$.

Entre los grupos heteroarilo, se pueden citar:



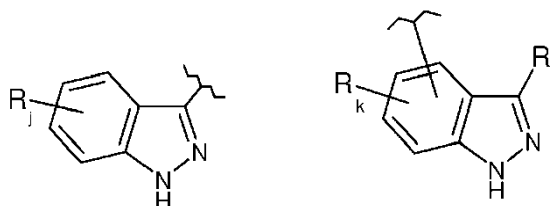
10 siendo R_j como se definió anteriormente, y estando preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: un átomo de hidrógeno; un halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o flúor; CF_3 ; un grupo $NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 ; un grupo $-O-(CH_2)_n-O-R'_\alpha$, siendo R'_α como se definió anteriormente; un grupo $-NH-C(O)-NHR'_\lambda$, siendo R'_λ como se definió anteriormente, y especialmente $-NH-C(O)-NH_2$; y un grupo $-SO_2NHR''_\gamma$, siendo R''_γ como se definió anteriormente, y especialmente $-SO_2NH_2$.

Entre los grupos heteroarilo, se pueden citar:



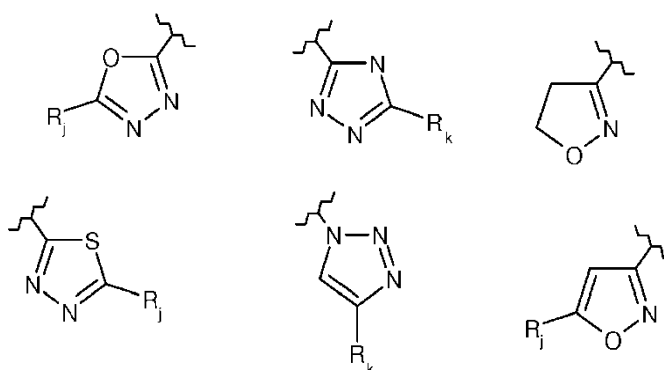
20 siendo R_j como se definió anteriormente, y estando preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: un átomo de hidrógeno; un halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o flúor; CF_3 ; un grupo $NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 ; un grupo $-O-(CH_2)_n-O-R'_\alpha$, siendo R'_α como se definió anteriormente; un grupo $-NH-C(O)-NHR'_\lambda$, siendo R'_λ como se definió anteriormente, y especialmente $-NH-C(O)-NH_2$; y un grupo $-SO_2NHR''_\gamma$, siendo R''_γ como se definió anteriormente, y especialmente $-SO_2NH_2$.

Entre los grupos heteroarilo, también se pueden citar:



5 siendo R_j y R_k como se definió anteriormente, y preferiblemente, seleccionándose independientemente entre sí del grupo que consiste en: un átomo de hidrógeno; un halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o flúor; CF_3 ; un grupo $NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 ; un grupo $-O-(CH_2)_n-O-R'_\alpha$, siendo R'_α como se definió anteriormente; un grupo $-NH-C(O)-NHR$, siendo R como se definió anteriormente, y especialmente $-NH-C(O)-NH_2$; y un grupo $-SO_2NHR''_\gamma$, siendo R''_γ como se definió anteriormente, y especialmente $-SO_2NH_2$.

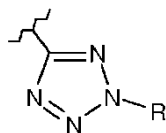
Entre los heteroarilos, también se pueden citar:



10 siendo R_j y R_k como se definió anteriormente, y representando preferiblemente R_j y R_k , independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido, preferiblemente por un sustituyente seleccionado del grupo siguiente:

- un átomo de halógeno, tal como F;
- 15 • un grupo OR'_α , siendo R'_α como se definió anteriormente, preferiblemente OH o OCH_3 ,
- un grupo NR_aR_b , siendo R_a y R_b como se definió anteriormente, preferiblemente seleccionados entre morfolina, piperidina, N-metilpiperidina, piperazina o N-metilpiperazina,
- un grupo COOH o $COOCH_3$;
- un grupo $NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, preferiblemente R'_β y R'_γ representando Me;
- 20 • un grupo $-O-(CH_2)_n-OR'_\alpha$, siendo n y R'_α como se definió anteriormente.

Entre los heteroarilos, también se pueden citar:



siendo R_j como se definió anteriormente, y preferiblemente R_j representa un grupo alquilo.

25 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a las sales de adición de ácido relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, y a las sales de adición de base, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma depurada con un ácido orgánico o inorgánico, y aislando la sal así formada. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido, se encuentran las sales de hidrobromuro, clorhidato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, 30 oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, ácido genticónico, isetonatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos,

5 etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quínteslaurilsulfonato, y análogos (véase, por ejemplo S.M. Berge et al. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci, 66: p.1-19 (1977)). Las sales de adición de ácido también se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica, y aislando la sal así formada. Las sales de adición de ácido comprenden sales aminadas y metálicas. Las sales metálicas adaptadas comprenden las sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Las sales de adición de base inorgánicas adaptadas se preparan a partir de bases metálicas que comprenden hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc. Las sales de adición de base aminas adaptadas se preparan a partir de aminas que tienen una alcalinidad suficiente para formar una sal estable y que, preferiblemente, comprenden aminas que se utilizan frecuentemente en química médica debido a su baja toxicidad y su aceptabilidad para uso médico: amoniaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibencil-etilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencil-fenilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametil-amonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetra-metilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetil-amina, etilamina, aminocidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y diciclohexilamina, y análogos.

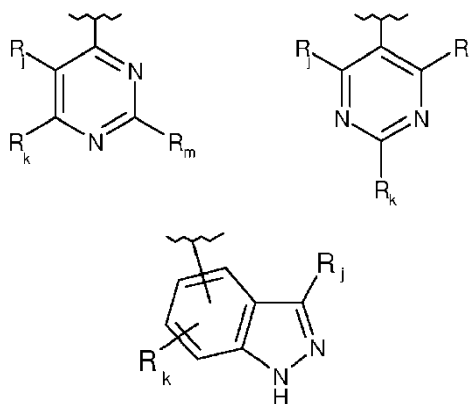
La invención también se refiere a las formas tautómeras, a los enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y a las sales orgánicas o inorgánicas de los compuestos de fórmula general (I).

20 Una familia según la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en donde R_1 representa un (hetero)arilo que comprende de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituido.

Según una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en donde R_1 representa un heteroarilo que comprende de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, R_1 representa un indazol o una pirimidina, opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, o de un grupo - $NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 .

Con preferencia, R_1 representa uno de los heteroarilos siguientes:

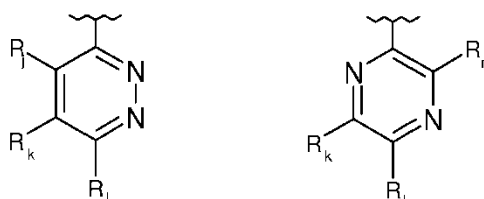


en donde, R_j , R_k , R_l y R_m son como se definió anteriormente.

30 En particular, R_j , R_k , R_l y R_m se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, y un grupo $-NH_2$.

Preferiblemente, R_1 representa una piridazina o una pirazina opcionalmente sustituida. En particular, las piridazinas y pirazinas están sustituidas con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, o un grupo $-NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 .

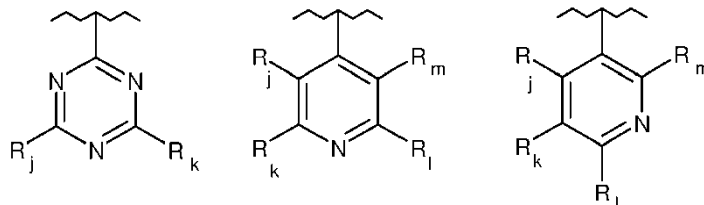
Con preferencia, R_1 representa uno de los heteroarilos siguientes:



en donde, R_j , R_k , R_l y R_m son como se definió anteriormente.

Preferiblemente, R_1 representa triazina o piridina, opcionalmente sustituida. En particular, las triazina y piridinas están sustituidas con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, o un grupo $-NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 .

Con preferencia, R_1 representa uno de los heteroarilos siguientes:



5 en donde, R_j , R_k , R_l y R_m son como se definió anteriormente. En particular, R_j , R_k , R_l y R_m se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, y un grupo $-NH_2$.

Según otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en donde R_1 representa un arilo que comprende de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituido.

10 Preferiblemente, en la fórmula (I), R_1 representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido. En particular, R_1 representa un grupo fenilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

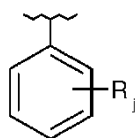
– un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, y siendo preferiblemente un grupo metilo, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido especialmente por uno o varios sustituyentes OR'_α , representando R'_α especialmente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

15 – un grupo $-NO_2$,
 – un grupo OR'_α , siendo R'_α como se definió anteriormente, y representando preferiblemente un átomo de hidrógeno o un metilo,

– un grupo $-O-(CH_2)_n-O-R'_\alpha$, siendo R'_α y n como se definió anteriormente, y representando R'_α preferiblemente un grupo metilo, y n representando preferiblemente 1,

20 – un grupo $-NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 ,
 – un grupo $-NH-C(O)-NHR'_\lambda$, siendo R'_λ como se definió anteriormente.

En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en donde R_1 representa un grupo arilo siguiente:



(E)

25 siendo R_j como se definió anteriormente, y estando preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: H, OCH_2OCH_3 , OH, OMe, CH_2OH , NO_2 , NH_2 y $NH-C(O)NHR'_\lambda$, siendo R'_λ , como se definió anteriormente.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R_1 representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo $-OH$, preferiblemente en posición meta.

30 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R_1 representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo $-OH$, preferiblemente en posición orto.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R_1 representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo $-OH$, preferiblemente en posición para.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R_1 representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo $-CH_2OH$, preferiblemente en posición meta.

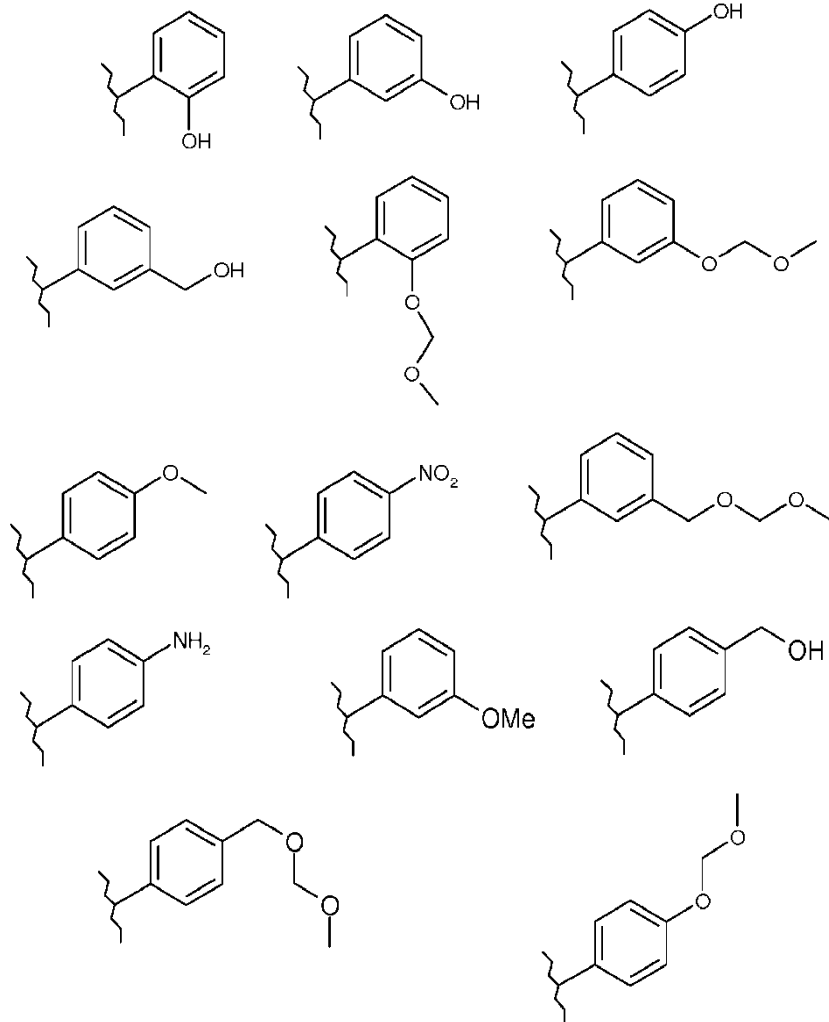
35 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R_1 representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo $-CH_2OH$, preferiblemente en posición para.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R_1 representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo $-NHC(O)NHR'_\lambda$, preferiblemente en posición para.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₁ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -NO₂, preferiblemente en posición para.

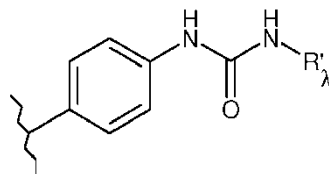
Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₁ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -NH₂, preferiblemente en posición para.

5 Según una realización particular, R₁ representa uno de los grupos arilo siguientes:



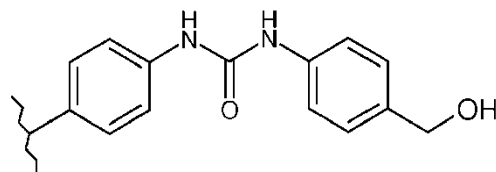
10

Según una realización particular, R₁ representa el grupo arilo siguiente:



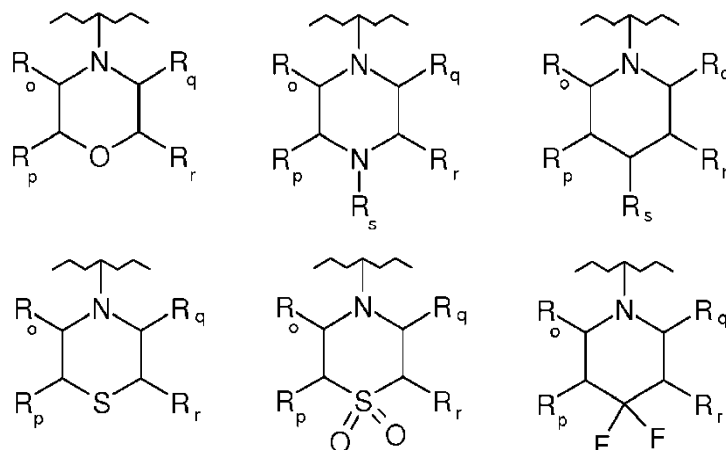
siendo R_λ tal como se define a continuación. Preferiblemente, R_λ representa un grupo arilo, y especialmente un fenilo, opcionalmente sustituido por un grupo CH₂OH.

15 En particular, R₁ representa el grupo arilo siguiente:



Otra familia según la presente invención está formada por los compuestos de la fórmula (I) en donde R₁ representa los grupos -NR_aR_b, siendo R_a y R_b como se definió anteriormente.

Según una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en donde R₁ representa uno de los grupos siguientes:



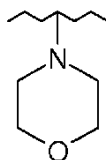
5

en donde, R_o, R_p, R_q, R_r y R_s representan independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo -OR'_α, R'_α como se definió anteriormente et un grupo -NR'_βR'_γ, R'_β y R'_γ siendo como se definió anteriormente, o

10 R_r y R_p forman conjuntamente un ciclo que comprende de 2 a 3 átomos de carbono.

En particular, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R_o, R_p, R_q, R_r y R_s representan un átomo de hidrógeno.

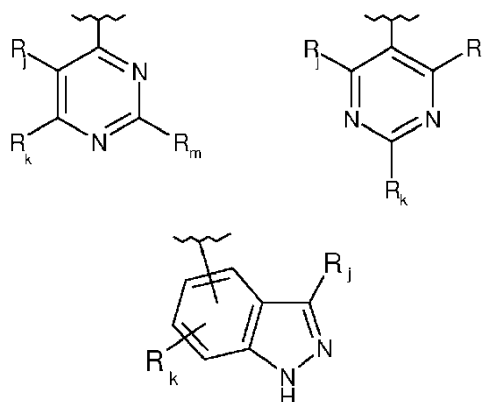
Preferiblemente, R₁ representa el grupo siguiente:



15 Una familia según la presente invención está formada por compuestos de fórmula (I) en donde R₂ representa un heteroarilo que comprende de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, R₂ representa un indazol o una pirimidina, opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, o de un grupo -NR'_βR'_γ, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH₂,

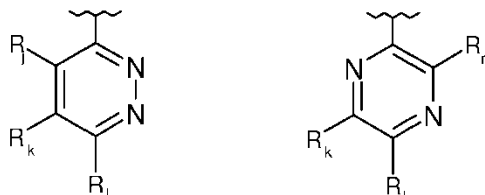
20 Con preferencia, R₂ representa uno de los heteroarilos siguientes:



en donde, R_j, R_k, R_l y R_m son como se definió anteriormente. En particular, R_j, R_k, R_l y R_m se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, y un grupo -NH₂.

Preferiblemente, R_2 representa una piridazina o una pirazina opcionalmente sustituida. En particular, las piridazinas y pirazinas están sustituidas con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, o un grupo $-NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ siendo como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 .

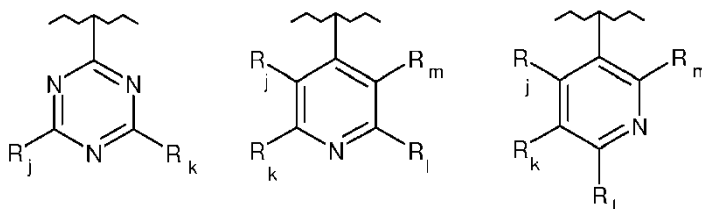
5 Con preferencia, R_2 representa uno de los heteroarilos siguientes:



en donde, R_j , R_k , R_l y R_m son como se definió anteriormente.

10 Preferiblemente, R_2 representa triazina o piridina, opcionalmente sustituida. En particular, las triazinas y piridinas están sustituidas con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, o un grupo $-NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 .

Con preferencia, R_2 representa uno de los heteroarilos siguientes:



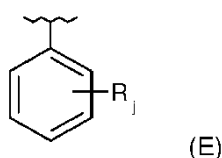
en donde, R_j , R_k , R_l y R_m son como se definió anteriormente. En particular, R_j , R_k , R_l y R_m se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, y un grupo $-NH_2$.

15 Según otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en donde R_2 representa arilos que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos.

Preferiblemente, en la fórmula (I), R_2 representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido. En particular, R_2 representa un grupo fenilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

- 20 – un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, y siendo preferiblemente un grupo metilo, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido especialmente por uno o varios sustituyentes OR'_α , representando R'_α especialmente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- un grupo $-NO_2$,
- un grupo OR'_α , siendo R'_α como se definió anteriormente, y representando preferiblemente un átomo de hidrógeno o un metilo,
- 25 – un grupo $-O-(CH_2)_n-O-R'_\alpha$, siendo R'_α y n tal como se define anteriormente, y representando R'_α preferiblemente un grupo metilo, y n representando preferiblemente 1,
- un grupo $-NR'_\beta R'_\gamma$, siendo R'_β y R'_γ como se definió anteriormente, especialmente un grupo NH_2 ,
- un grupo $-NH-C(O)-NHR'_\lambda$, siendo R'_λ como se definió anteriormente.

30 En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en donde R_2 representa un grupo arilo siguiente:



siendo R_j como se definió anteriormente, y estando preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: H, OCH_2OCH_3 , OH, OMe, CH_2OH , NO_2 , NH_2 y $NH-C(O)NHR'_\lambda$, siendo R'_λ , como se definió anteriormente.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -OH, preferiblemente en posición meta.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -OH, preferiblemente en posición orto.

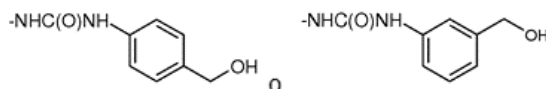
- 5 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -OH, preferiblemente en posición para.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -CH₂OH, preferiblemente en posición meta.

- 10 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -CH₂OH, preferiblemente en posición para.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -NHC(O)NHR'_λ, preferiblemente en posición para. Se pueden citar especialmente los compuestos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -NHC(O)NHR'_λ, representando R'_λ alquilo o arilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R_j representa uno de los grupos siguientes: NH-C(O)NHCH₂CF₃,

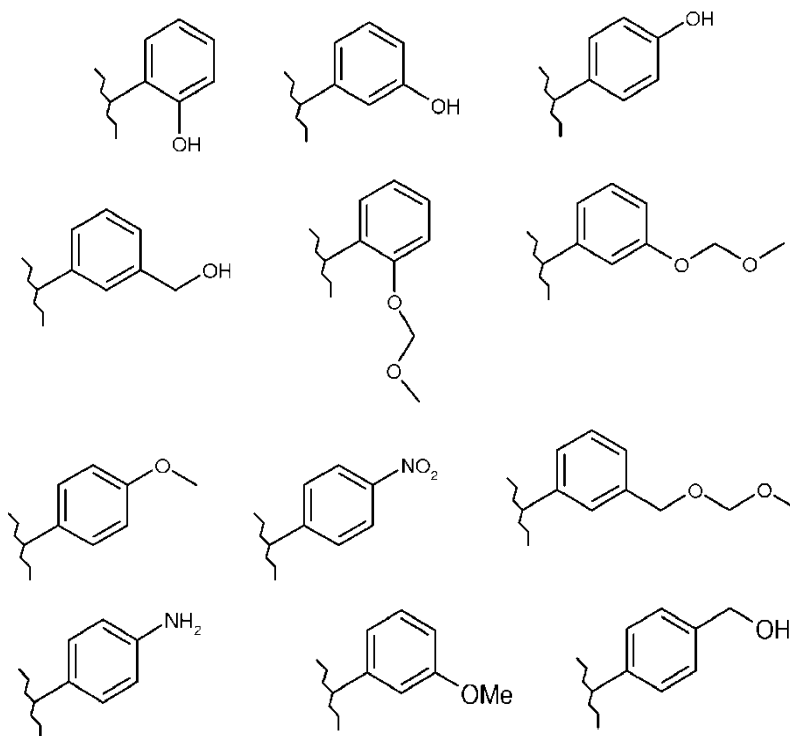
15



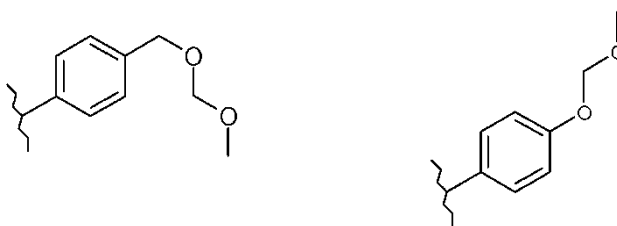
Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -NO₂, preferiblemente en posición para.

- 20 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar aquellos en los que R₂ representa un grupo (E), en donde R_j representa un grupo -NH₂, preferiblemente en posición para.

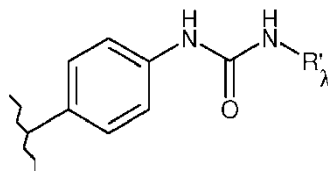
Según una realización particular, R₂ representa uno de los grupos arilo siguientes:



25



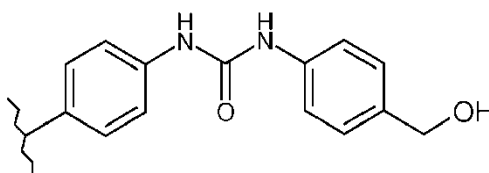
Según una realización particular, R_2 representa el grupo arilo siguiente:



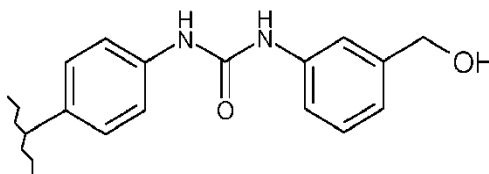
siendo R'_λ como se definió anteriormente.

- 5 Preferiblemente, R'_λ representa un grupo arilo, y especialmente un fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo CH_2OH .

En particular, R_2 representa el grupo arilo siguiente:



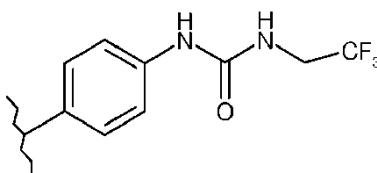
En particular, R_2 representa el grupo arilo siguiente:



10

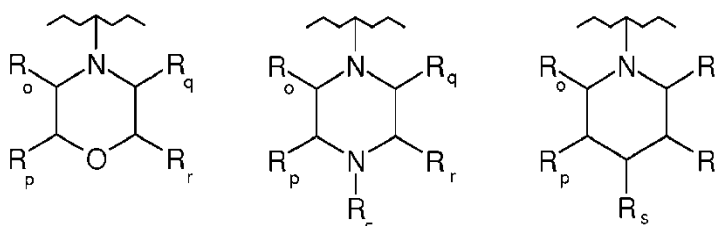
Preferiblemente, R'_λ representa un grupo alquilo, y especialmente un metilo o un etilo, opcionalmente sustituido por un halógeno. En particular, R'_λ representa $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

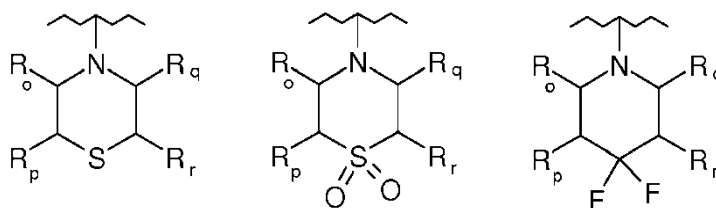
En particular, R_2 representa el grupo arilo siguiente:



- 15 Otra familia según la presente invención está formada por los compuestos de la fórmula (I) en donde R_2 representa los grupos $-\text{NR}_a\text{R}_b$, siendo R_a y R_b como se definió anteriormente.

Según una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en donde R_2 representa uno de los grupos siguientes:



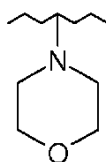


en los que, R_o , R_p , R_q , R_r y R_s representan independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo -OR' $_{\alpha}$, R' $_{\alpha}$ como se definió anteriormente et un grupo -NR' $_{\beta}$ R' $_{\gamma}$, R' $_{\beta}$ y R' $_{\gamma}$ siendo como se definió anteriormente, o

- 5 R_r y R_p forman conjuntamente un ciclo que comprende de 2 a 3 átomos de carbono.

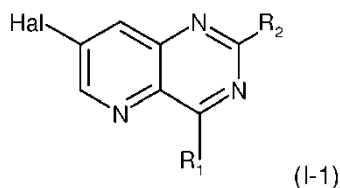
En particular, entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar aquellos en los que R_o , R_p , R_q , R_r y R_s representan un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, R_2 representa el grupo siguiente:



- 10 Otra familia según la presente invención está formada por compuestos de fórmula (I) en donde R_2 representa un átomo de halógeno seleccionado entre F, Br y I.

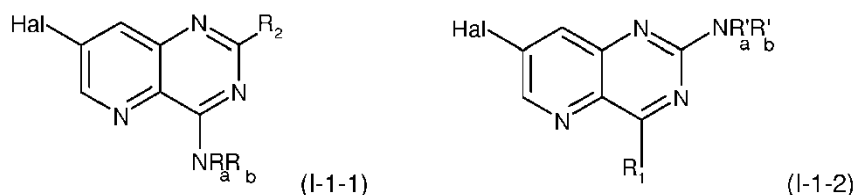
Entre los compuestos de la invención, se pueden citar especialmente los compuestos de fórmula (I-1) siguiente:



en donde Hal representa un halógeno, y siendo R_1 y R_2 como se definió anteriormente.

- 15 Los compuestos de fórmula (I-1) corresponden a los compuestos de fórmula (I), en los que R_3 representa un halógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I-1), se pueden citar especialmente los compuestos de las fórmulas (I-1-1) y (I-1-2) siguientes:



- 20 en donde Hal, R_1 , R_2 , R_a , R_b , R' $_a$ y R' $_b$ son como se definió anteriormente,

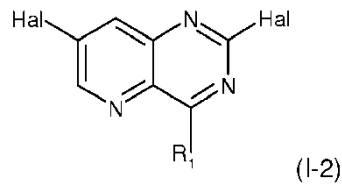
Según una realización, en los compuestos de fórmulas (I-1), (I-1-1) y (I-1-2), Hal representa un halógeno y preferiblemente un átomo de cloro.

Según otra realización, en los compuestos de fórmulas (I-1) y (I-1-2), R_1 se selecciona del grupo que consiste en (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos.

- 25 Según otra realización, en los compuestos de fórmulas (I-1) y (I-1-1), R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

- halógenos seleccionados entre F, Br y I,
- arilos que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos.

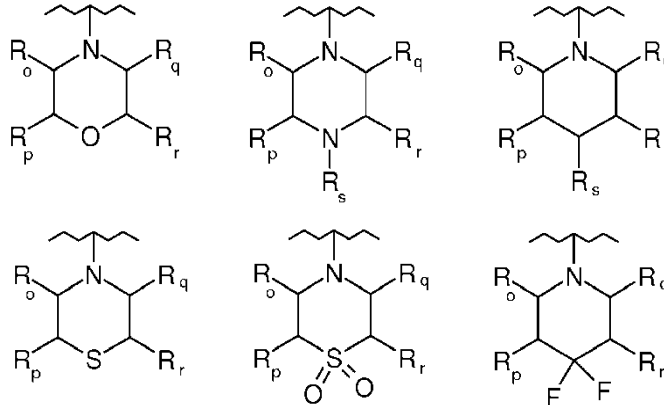
Entre los compuestos de la invención, se pueden citar análogamente los compuestos de fórmula (I-2) siguiente:



en donde R₁ representa un grupo -NR_aR_b, siendo R_a y R_b como se definió anteriormente, y Hal representa un átomo de halógeno, y especialmente un átomo de cloro.

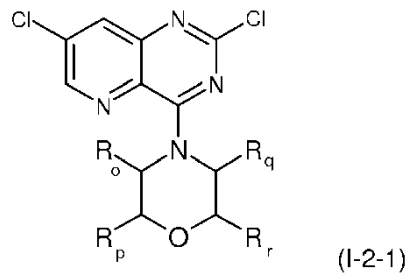
Según una realización, en la fórmula (I-2), R₁ se selecciona entre uno de los grupos siguientes:

5



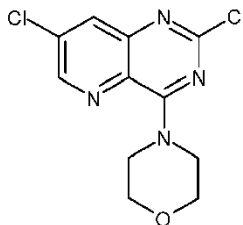
siendo R₀, R_p, R_q, R_r y R_s como se definió anteriormente,.

Se describen compuestos de fórmula (I-2-1) siguiente:

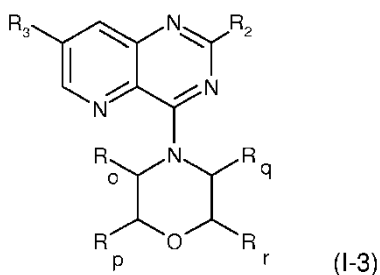


10 siendo R₀, R_p, R_q y R_r como se definió anteriormente,.

Preferiblemente, R₀, R_p, R_q y R_r representan un átomo de hidrógeno. Así, se describe un compuesto que responde a la siguiente fórmula:

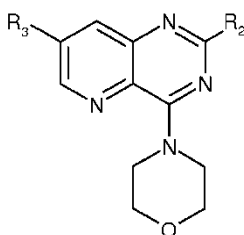


Una clase de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-3) siguiente:



siendo R_2 , R_3 , R_a , R_p , R_q y R_r como se definió anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I-3), la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I-3-1) siguiente:



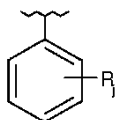
5 en donde, R_2 y R_3 son como se definió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I-3-1) según la invención, corresponden a los compuestos de fórmula (I-3) en donde R_0 , R_p , R_q y R_r representan un átomo de hidrógeno.

Según una realización, en los compuestos de fórmulas (I-3) y (I-3-1), R_2 representa un átomo de halógeno seleccionado entre F, Br y I.

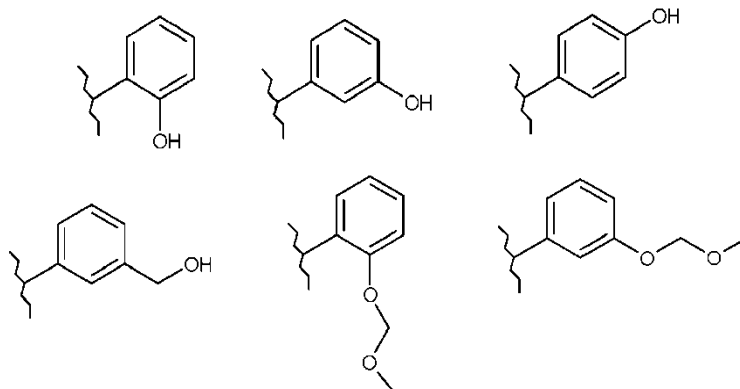
10 Según otra realización, en los compuestos de fórmulas (I-3) et (I-3-1), R_2 representa un grupo arilo que comprende de 5 a 30 átomos de carbono, estando dicho grupo arilo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, el grupo arilo es el grupo siguiente:



15 siendo R_j como se definió anteriormente, y preferiblemente seleccionado entre: H, OCH_2OCH_3 , OH, OMe, CH_2OH , NO_2 , NH_2 y $\text{NH-C(O)NHR}'_\lambda$, siendo R'_λ como se definió anteriormente. En particular, R'_λ representa un grupo alquilo, arilo o heteroarilo, estando dichos alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo $-\text{NH}_2$, un halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , alcoxi, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_x\text{OCH}_3$, siendo x un número entero que comprende de 1 a 10, y $-\text{COOH}$.

20 Según una realización, en los compuestos de fórmulas (I-3) y (I-3-1) según la invención, R_2 representa uno de los grupos siguientes:



– un halógeno,

– N₃,

– CN, y

- 5 – un grupo (hetero)arilo que comprende de 5 a 30 átomos, estando dicho grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂NMe₂, -CH₂F, -CH₂OCH₂OMe.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I-3) y (I-3-1), R₃ representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, tal como un metilo.

- 10 – Preferiblemente, en los componentes de fórmula (I-3) y (I-3-1), R₃ representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

– OH;

– NH-ciclopropilo;

– NH-ciclohexilo;

- 15 – N-morfolino;

– N-piperazina, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metilo, -SO₂Me, ciclohexilo y fenilo;

– OMe;

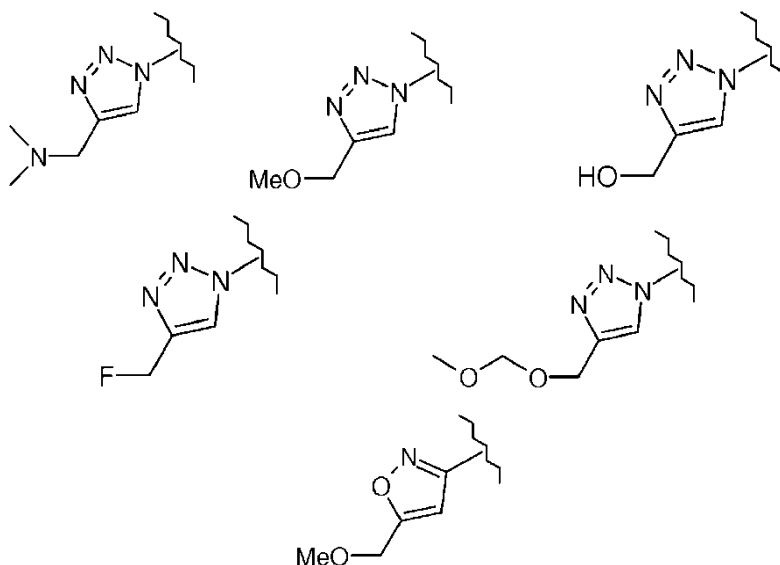
– N₃;

- 20 – heteroarilo, y especialmente 1,2,3-triazol o isoxazol, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂NMe₂, -CH₂F, -CH₂OCH₂OMe;

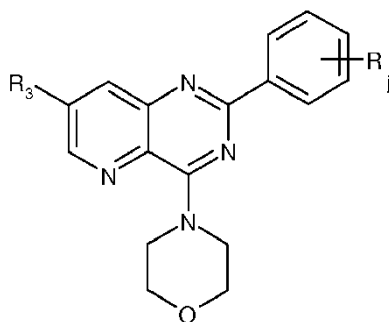
– CN; y

– C(O)H.

- 25 – Preferiblemente, R₃ representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, sustituido por uno de los grupos siguientes:

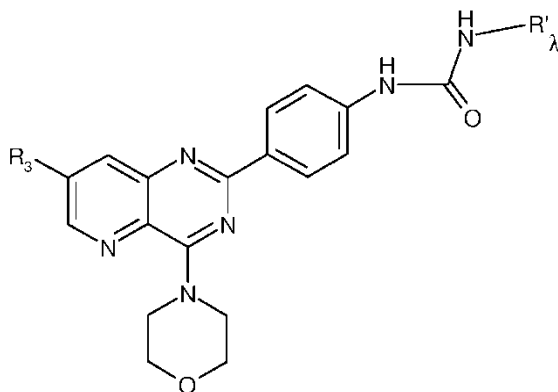


Una clase de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-4) siguiente:



en donde R_3 y R_j son como se definió anteriormente.

Otra clase de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-4-A) siguiente:



(I-4-A)

5 en donde R'_λ es como se definió anteriormente.

Según una realización, R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

- OR_f , siendo R_f como se definió anteriormente,
- NHR_g , siendo R_g como se definió anteriormente,
- 10 – NR_hR_i , con R_h y R_i como se definió anteriormente,
- un halógeno, tal como F, Cl, Br o I;
- un grupo $C(O)H$,
- $-N_3$,
- $-CN$, y
- 15 – un grupo (hetero)arilo que comprende de 5 a 30 átomos, tal como un isoxazol o un triazol, estando dicho grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OCH_2OMe$.

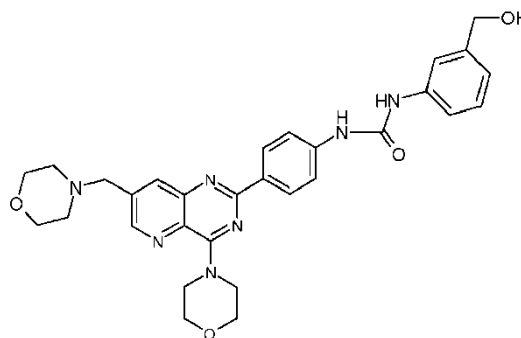
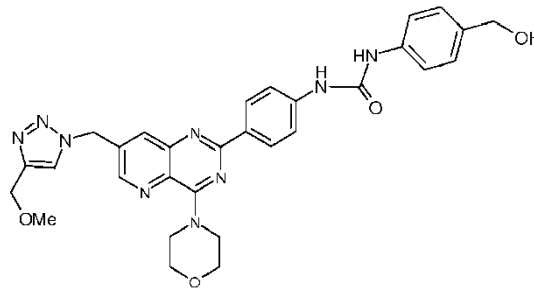
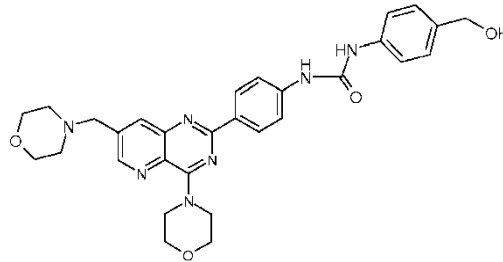
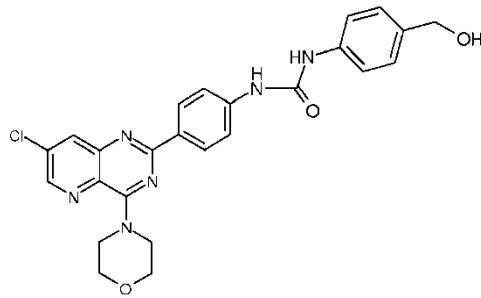
Preferiblemente, R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

- OH;
- NH-ciclopropilo;
- NH-ciclohexilo;
- N-morfolino;

- N-piperazina, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, -SO₂Me, ciclohexilo, fenilo;
 - OMe;
 - N₃;
- 5 - heteroarilo, y especialmente 1,2,3-triazol o isoxazol, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂NMe₂, -CH₂F, -CH₂OCH₂OMe;
- CN; y
 - C(O)H.

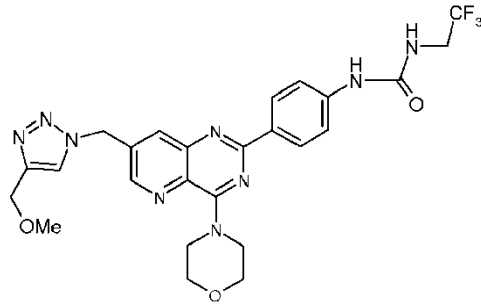
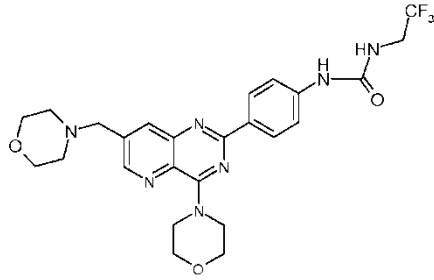
Según una realización, R_λ representa un grupo arilo, y preferiblemente un fenilo, opcionalmente sustituido.

- 10 De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:



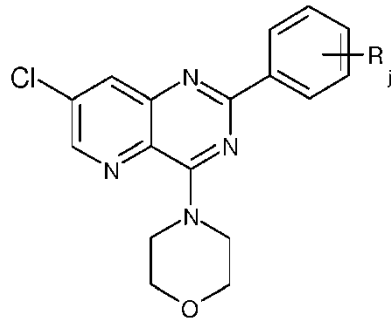
- 15 Según una realización, R_λ representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituido.

De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:



5 Según una realización, en los compuestos de fórmula (I-4) y (I-4-A), R_3 representa un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl y I, y preferiblemente un átomo de cloro.

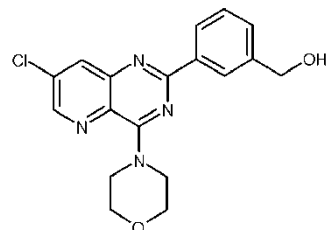
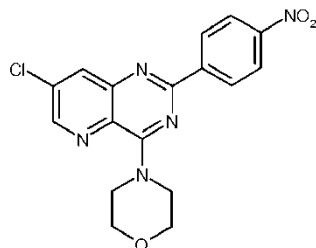
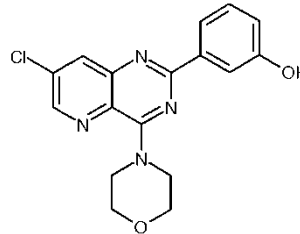
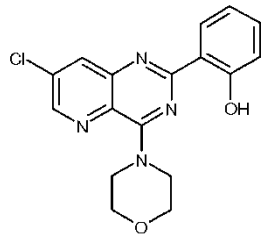
Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-a) siguiente:



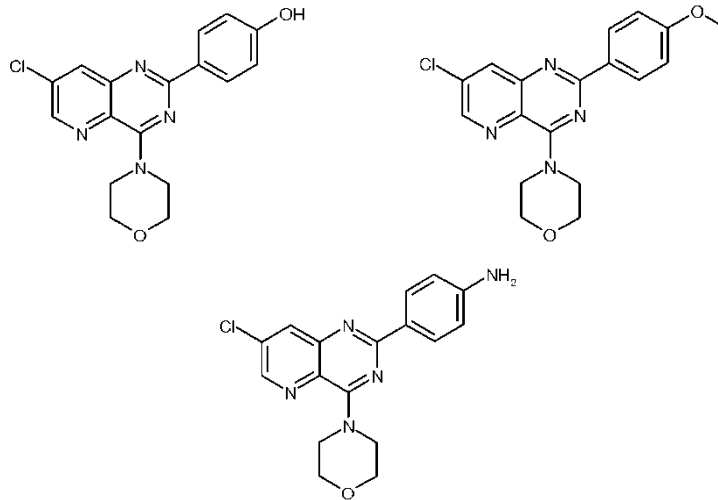
(I-4-a)

en donde R_j es como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:

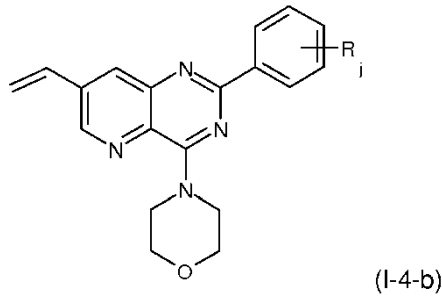


10



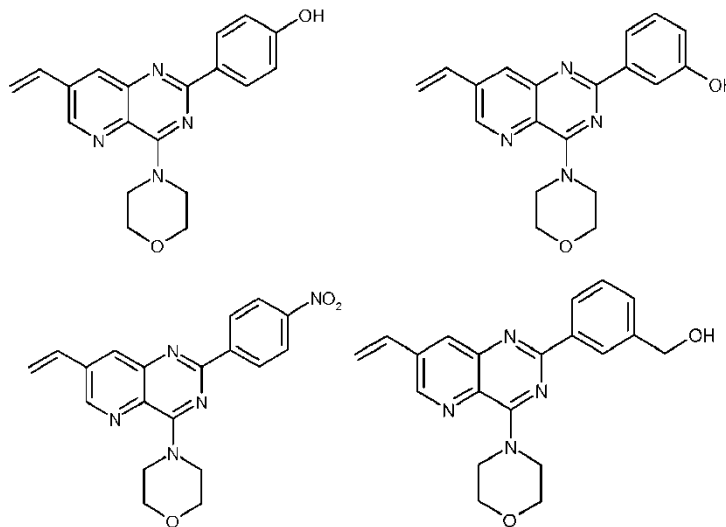
5 Según una realización, en los compuestos de fórmula (I-4), R_3 representa un grupo alqueno que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R_3 representa un grupo alqueno no sustituido que comprende de 1 a 5 átomos de carbono, y lo más preferido 2 átomos de carbono.

Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-b) siguiente:

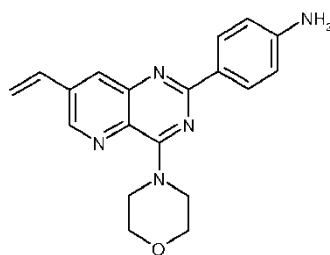


en donde R_i es como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:

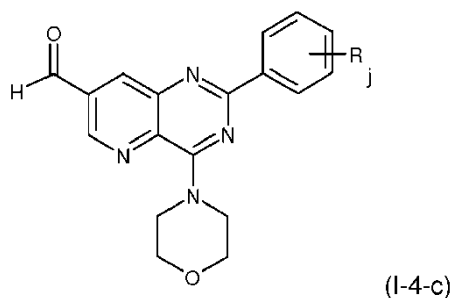


10



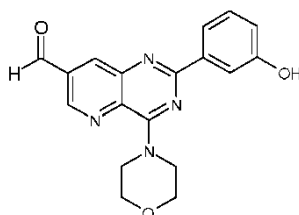
Una familia de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-4) en donde R_3 representa un grupo $-C(O)R_c$, siendo R_c como se definió anteriormente. Preferiblemente, R_c representa un átomo de hidrógeno.

- 5 Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-c) siguiente:



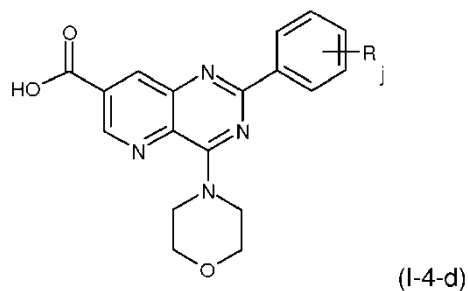
en donde R_j es como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:



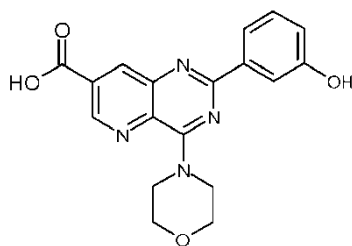
- 10 Otra familia de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-4) en donde R_3 representa un grupo $-C(O)OR'_c$, siendo R'_c como se definió anteriormente. Preferiblemente, R'_c representa un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-d) siguiente:



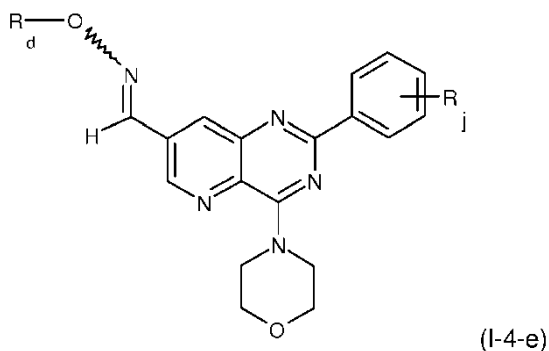
- 15 en donde R_j es como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:



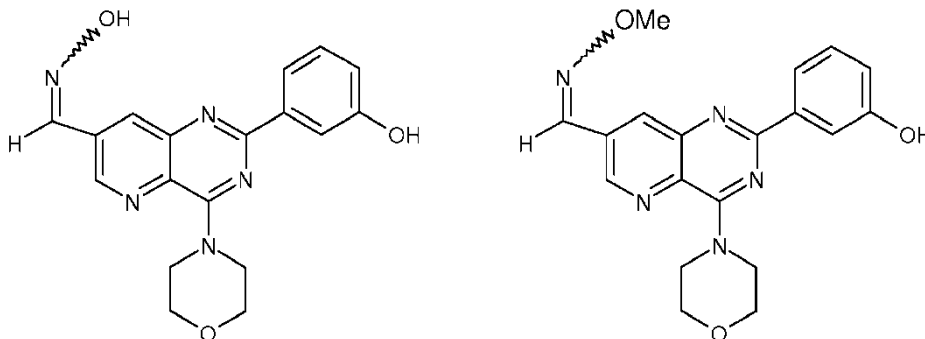
Otra familia de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-4) en donde R_3 representa un grupo $-C(R_e)=N-(OR_d)$, R_d y R_e siendo como se definió anteriormente. Preferiblemente, R_d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5 Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-e) siguiente:



en donde R_d y R_j son como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:



10 Otra familia de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-4) en donde R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

– OR_i , R_i como se definió anteriormente,

– NHR_g , R_g como se definió anteriormente,

15 – NR_hR_i , con R_h y R_i siendo como se definió anteriormente,

– un halógeno,

– $-N_3$,

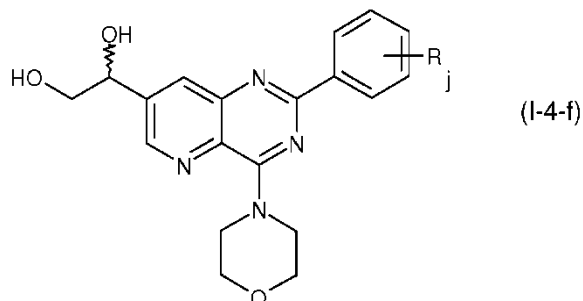
– $-CN$,

20 – un grupo (hetero)arilo que comprende de 5 a 30 átomos, estando dicho grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido.

Según una realización, entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar los compuestos para los que R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, estando sustituido por al menos un grupo

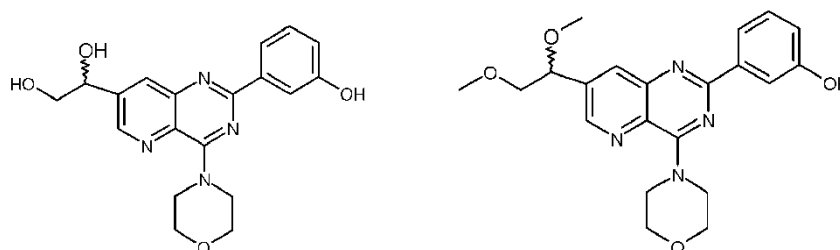
OR_i. Preferiblemente, R₃ es un grupo etilo sustituido por dos grupos hidroxilo. Preferiblemente, R₃ es un grupo etilo sustituido por dos grupos -O-metilo.

Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-f) siguiente:



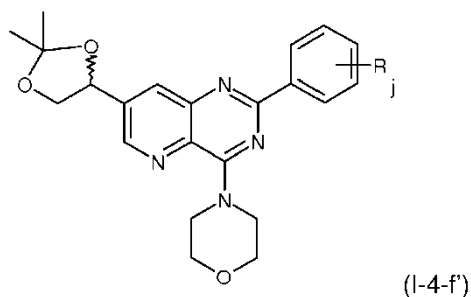
5 en donde R_j es como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:



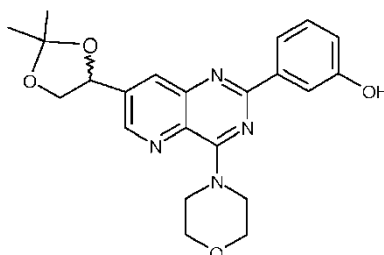
En el marco de la invención, y salvo indicación en lo contrario, el signo corresponde a un enlace que se encuentra por delante o por detrás del plano de la molécula.

10 Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-f') siguiente:



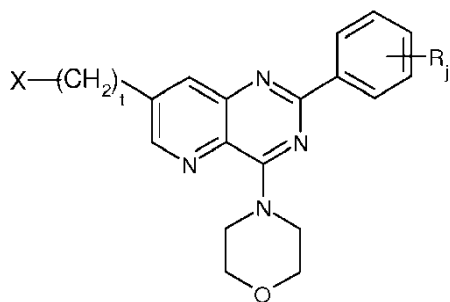
en donde R_j es como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:



15 En el marco de la invención, y salvo indicación en lo contrario, el signo corresponde a un enlace que se encuentra por delante o por detrás del plano de la molécula.

Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1) siguiente:



(I-4-1)

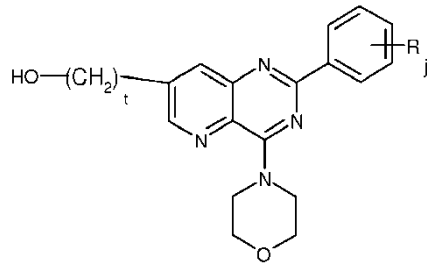
en donde:

- R_j es como se definió anteriormente;
- t representa un número entero comprendido entre 1 y 12, preferiblemente de 1 a 5;
- 5 – X se selecciona del grupo que consiste en:
 - OR_f , R_f como se definió anteriormente;
 - CN ;
 - N_3 ;
 - halógeno, especialmente, un átomo de yodo;
 - 10 • NR_nR_i , siendo R_n y R_i como se definió anteriormente;
 - NHR_g , siendo R_g como se definió anteriormente;
 - $C(O)H$;
 - un grupo (hetero)arilo que comprende de 5 a 30 átomos, estando dicho (hetero)arilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente que puede representar $-(CH_2)_uR''$, representando u un número entero seleccionado entre 1 y 5, y representando R'' un grupo seleccionado entre:
 - 15 – un átomo de halógeno, especialmente F ,
 - un grupo $-OCH_2OMe$,
 - un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,
 - un grupo $-NR_4R_5$, estando R_4 y R_5 seleccionados independientemente entre un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono o un átomo de hidrógeno, tal como NMe_2 ,
 - 20 – OR_6 , representando R_6 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,
 - un grupo $-C(O)H$,
 - un grupo $-C(O)OR'_\alpha$, siendo R'_α como se definió anteriormente,
 - 25 – un grupo $-OSO_2NHR''_\lambda$, siendo R''_λ como se definió anteriormente,
 - NR_aR_b , siendo R_a y R_b como se definió anteriormente,
 - $NHCOOR'_\alpha$, siendo R'_α como se definió anteriormente.

En particular, u representa 1.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa $-OH$.

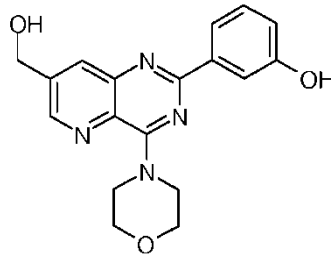
Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-a) siguiente:



(I-4-1-a)

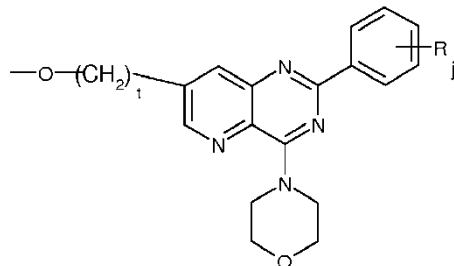
en donde R_j y t son como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:



- 5 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa -OMe.

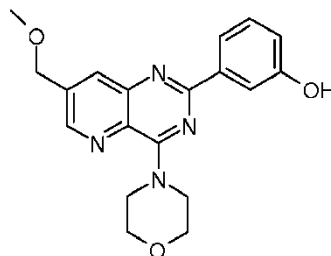
Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-b) siguiente:



(I-4-1-b)

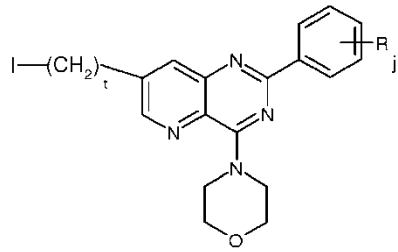
- 10 en donde R_j y t son como se definió anteriormente.

Así, entre los compuestos según la invención, se puede citar el compuesto particular siguiente:



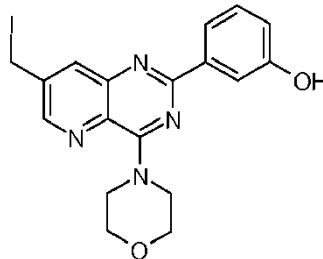
Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa un halógeno, y especialmente un átomo de yodo.

- 15 Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-c) siguiente:



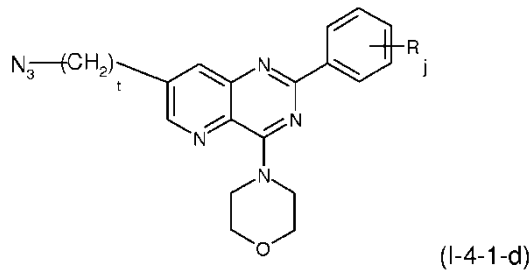
en donde R_j y t son como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:



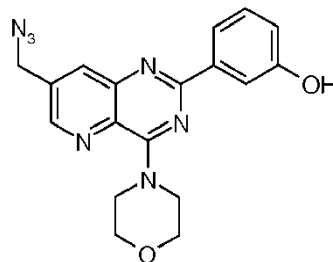
- 5 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa N_3 .

Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-d) siguiente:



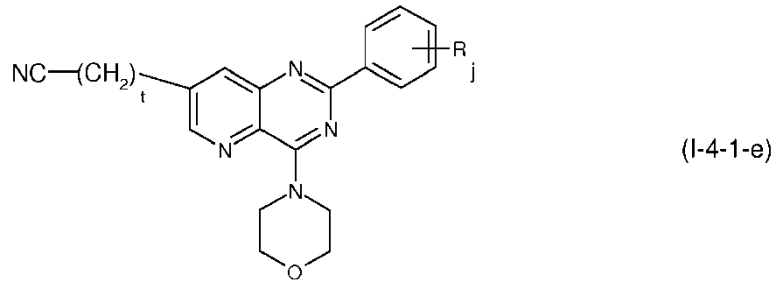
- 10 en donde R_j y t son como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:



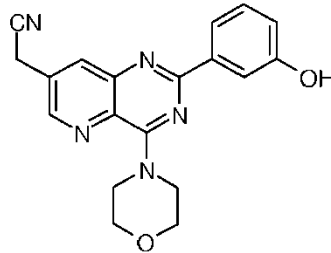
Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa CN.

- 15 Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-d) siguiente:

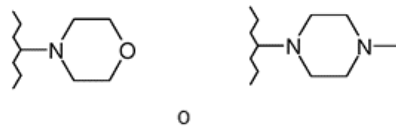


en donde R_j y t son tal como se definen anteriormente.

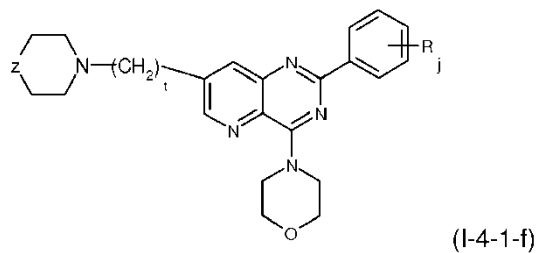
De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:



- 5 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa:



Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-f) siguiente:

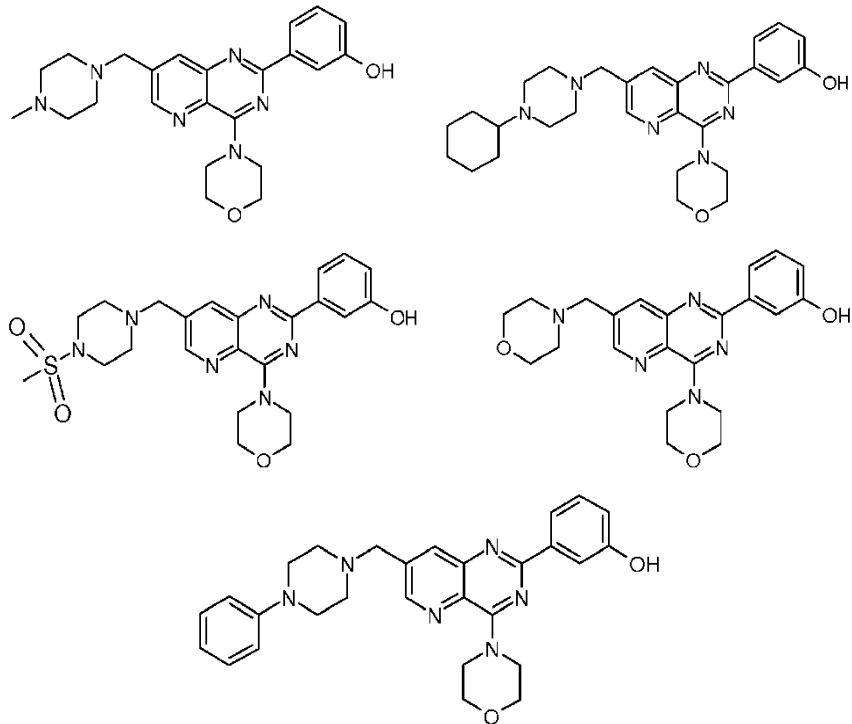


- 10 en donde R_j y t son tales como se definen anteriormente y Z representa -O-, -S-, -S(O₂)-, -C(F₂)-, -CH(CH₂OH), -NMe-, -N(SO₂Me), -N(ciclohexilo), -N(fenilo), -CH(CH₃)-, -N[C(O)R'_α], siendo R'_α como se definió anteriormente, o -N[S(O)₂NHR'_α]-, siendo R' tal como se define anteriormente.

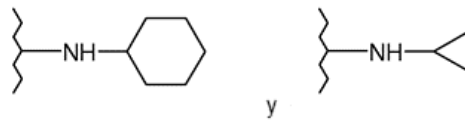
Preferiblemente, R_j representa -OH.

- 15 Preferiblemente, Z representa O-, -N(SO₂Me), -N(ciclohexilo), -N(fenilo) o -N(Me).

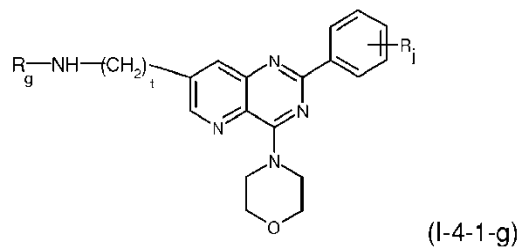
De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:



5 Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa un grupo seleccionado entre:

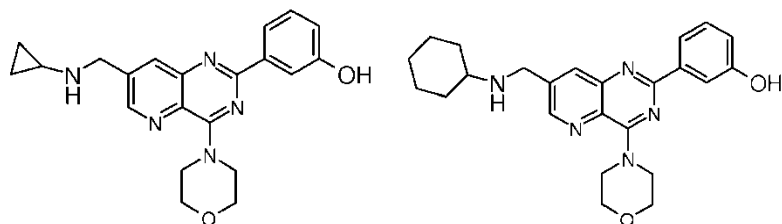


Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-g) siguiente:



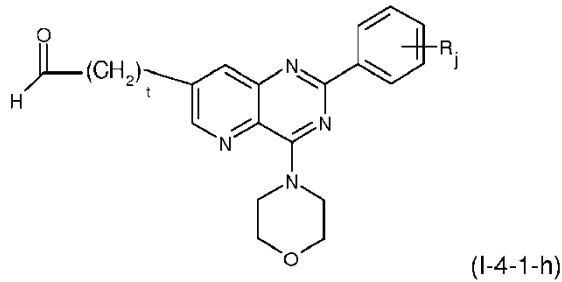
10 en donde R_g, R_i y t son como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:



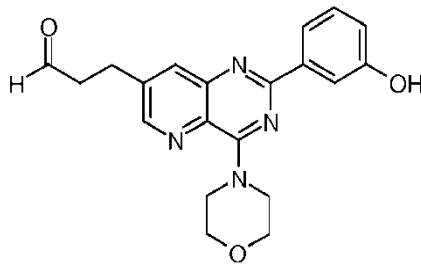
Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa -C(O)H.

Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-h) siguiente:

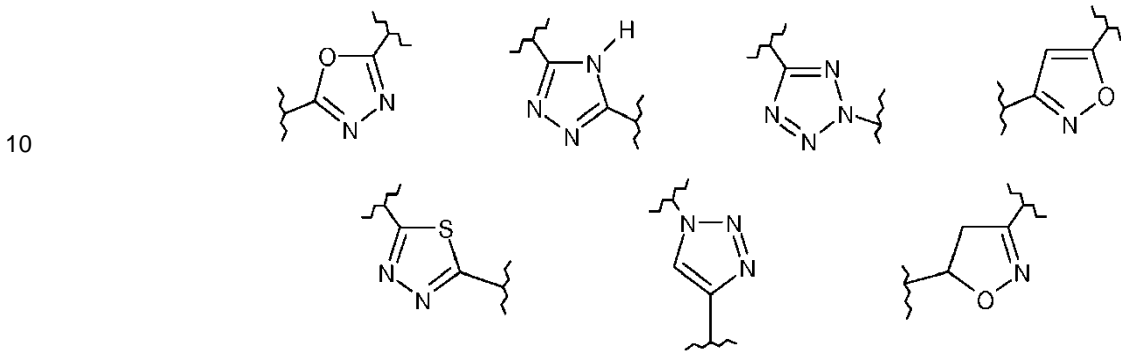


en donde R_j y t son como se definió anteriormente.

5 De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:

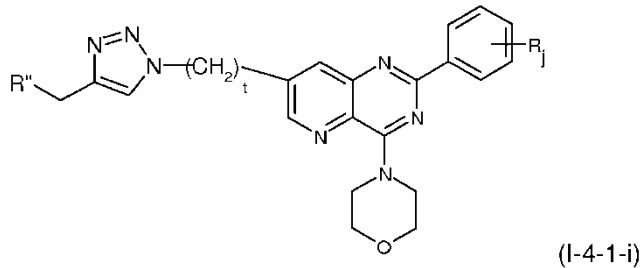


Entre los compuestos según la invención, se pueden citar también los compuestos de fórmula (I-4-1) para los que X representa un grupo heteroarilo que comprende de 5 a 30 átomos, preferiblemente de 5 a 10 átomos, seleccionado del grupo que consiste en:



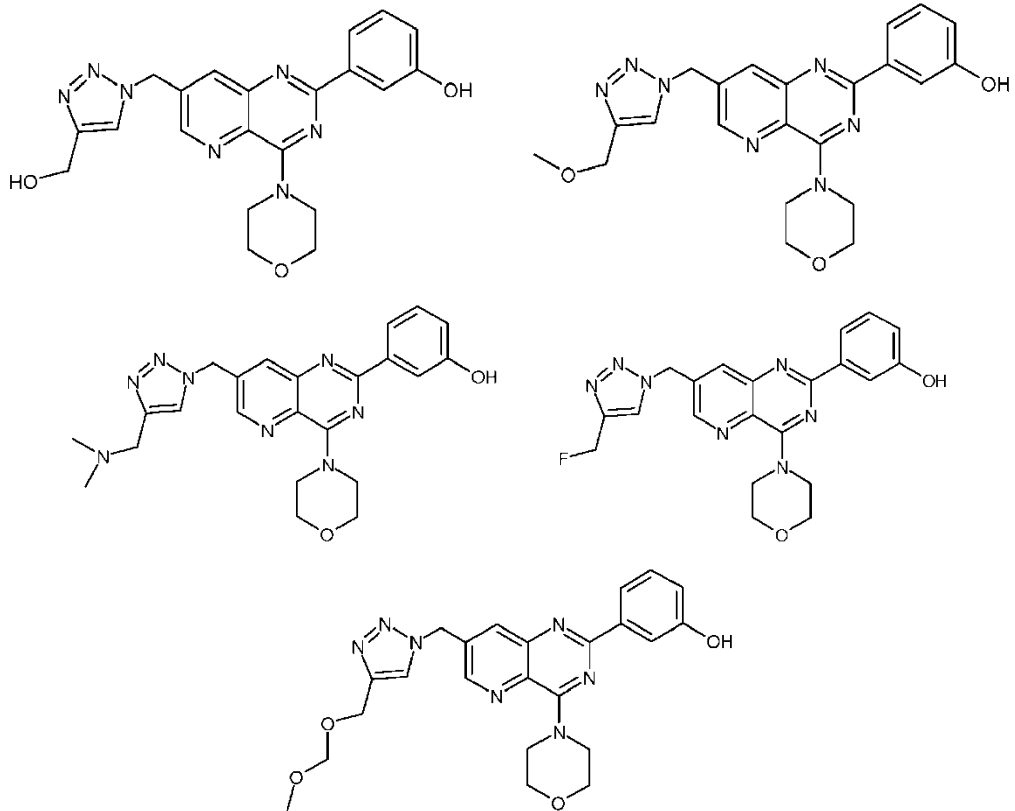
y estando dicho heteroarilo preferiblemente sustituido por un grupo $-(CH_2)_uR''$, siendo u y R'' como se definió anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de fórmula (I-4-1-i) siguiente:

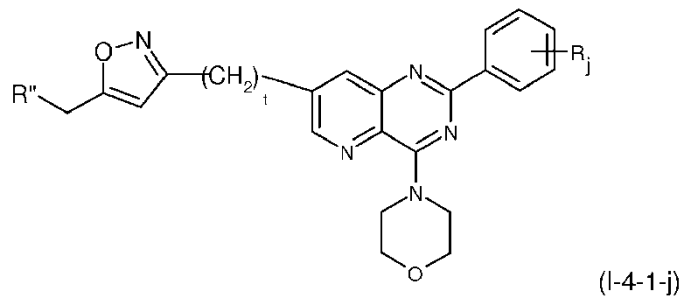


15 en donde R'' , R_j y t son como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere a los compuestos concretos siguientes:

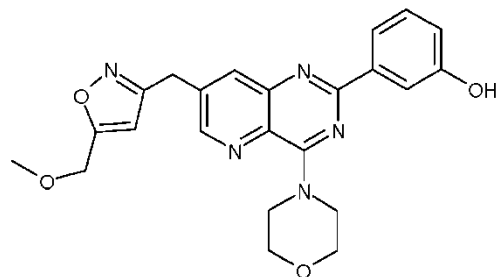


5 Entre los compuestos de fórmula (I-4), se pueden citar especialmente los compuestos de la fórmula (I-4-1-j) siguiente:

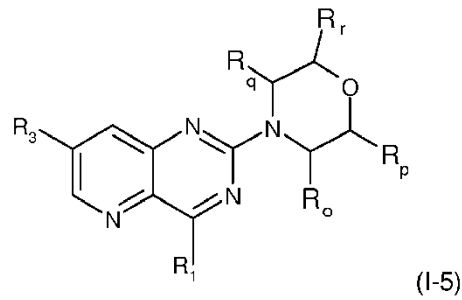


en donde R'', R_j y t son como se definió anteriormente.

De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:

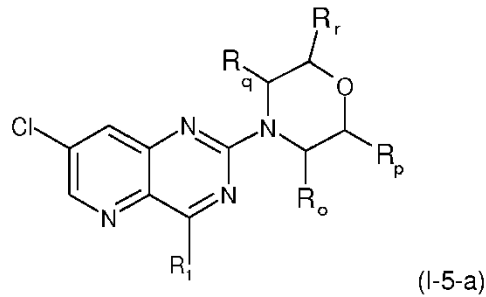


10 Otra clase de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-5) siguiente:



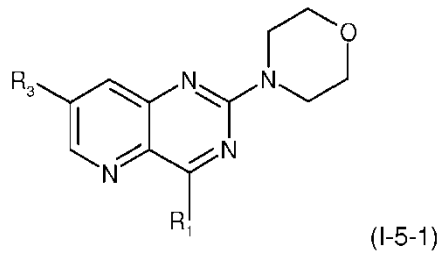
siendo R₁, R₃, R_o, R_p, R_q y R_r como se definió anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I-5), la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I-5-a) siguiente:



5 siendo R₁, R₃, R_o, R_p, R_q y R_r como se definió anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I-5), la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I-5-1) siguiente:

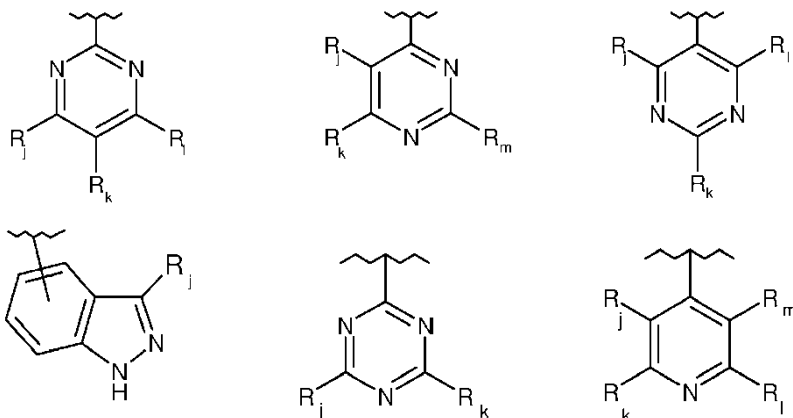


en donde, R₁ y R₃ son como se definió anteriormente.

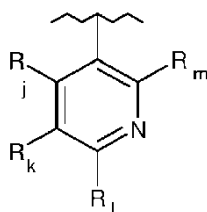
10 Los compuestos de fórmula (I-5-1) según la invención, corresponden a los compuestos de fórmula (I-5) en donde R_o, R_p, R_q y R_r representan un átomo de hidrógeno.

Según una realización, en los compuestos de fórmulas (I-5) y (I-5-1), R₁ representa un grupo heteroarilo que comprende de 5 a 30 átomos, estando dicho grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmulas (I-5) et (I-5-1), R₁ representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



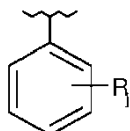
15



siendo R_j, R_k, R_l y R_m como se definió anteriormente,.

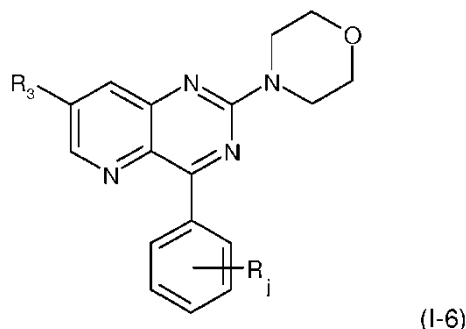
Según otra realización, en los compuestos de fórmulas (I-5) et (I-5-1), R_l representa un grupo arilo que comprende de 5 a 30 átomos de carbono, estando dicho grupo arilo opcionalmente sustituido.

5 Preferiblemente, el grupo arilo es el grupo siguiente:



10 siendo R_j como se definió anteriormente, y preferiblemente seleccionado entre: H, OCH₂OCH₃, OH, OMe, CH₂OH, NO₂, NH₂ y NH-C(O)NHR'_λ, siendo R'_λ como se definió anteriormente. En particular, R_l representa un grupo alquilo, arilo o heteroarilo, estando dichos grupos alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo -NH₂, -OH, alcoxi, -O-(CH₂)_xOCH₃, siendo x un número entero comprendido entre 1 y 10, y -COOH.

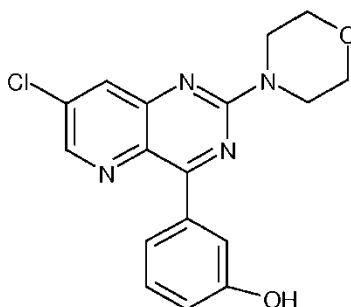
Una clase de compuestos según la invención está formada por compuestos de fórmula (I-6) siguiente:



en donde R₃ y R_j son como se definió anteriormente.

15 Según una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-6), en donde R₃ representa un halógeno, y especialmente un átomo de cloro.

De esta forma, la presente invención se refiere al compuesto concreto siguiente:



20 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquiera compuesto tal como se ha mencionado anteriormente, asociado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere, por tanto a un compuesto como se definió anteriormente de fórmula (I) para su utilización como medicamento.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden presentarse en formas destinadas a la administración por vía parenteral, oral, rectal, permucosa o percutánea.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos de fórmula general (I) se presentarán, por tanto, en forma de solutos o soluciones inyectables o envases multidosis, en forma de comprimidos sin recubrir o recubiertos, grageas, cápsulas, cápsulas blandas, píldoras, sellos, polvos, supositorios o cápsulas rectales, soluciones o suspensiones, para uso percutáneo en un disolvente polar, para uso permucoso.

Los excipientes adecuados para este tipo de administraciones son los derivados de celulosa o celulosa microcristalina, carbonatos alcalinotérreos, fosfato de magnesio, almidones, almidones modificados, lactosa para las formas sólidas.

- 10 Para el uso rectal, la manteca de cacao o los estearatos de polietilenglicol son los excipientes preferidos.

Para el uso parenteral, el agua, los solutos acuosos, el suero fisiológico, las soluciones isotónicas, son los vehículos más convenientemente utilizados.

La posología puede variar en amplios límites (de 0,5 mg a 1 000 mg) dependiendo de la indicación terapéutica y de la vía de administración, así como de la edad y el peso del sujeto.

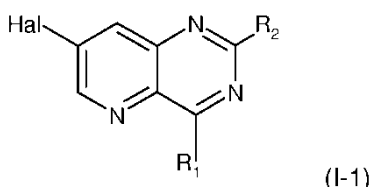
- 15 La presente invención se refiere también a un compuesto como se definió anteriormente de fórmula (I), o cualquier compuesto que se haya mencionado anteriormente, para su utilización como inhibidor de las enzimas PI3K y mTOR.

La presente invención se refiere también a un compuesto como se definió anteriormente de fórmula (I), o cualquier compuesto que se haya mencionado anteriormente, para su utilización en el marco del tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con una desregulación de las enzimas PI3K y mTOR.

- 20 Más especialmente, dichas enfermedades (patologías) se seleccionadas del grupo que consiste en cánceres, tales como los cánceres de pulmón, riñones, ovarios, páncreas, de piel, colon, próstata, leucemias, enfermedades no degenerativas tales como artritis, inflamación, esclerosis, nefritis glomerulares, psoriasis, alergias, asma, diabetes, enfermedades tromboembólicas y enfermedades autoinmunitarias.

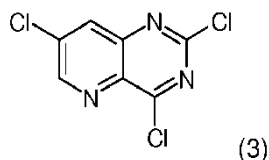
- 25 La presente invención se refiere también al uso de los compuestos de la invención definidos anteriormente en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades relacionadas con una desregulación de las enzimas PI3K y mTOR y, más especialmente, al tratamiento y la prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-1) siguiente:

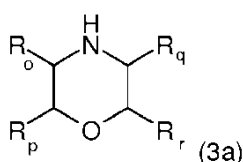


siendo R₁, R₂, R_o, R_p, R_q y R_r como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

- a) una etapa de sustitución nucleófila aromática (regioselectiva en la posición 4) el compuesto (3) siguiente:



- en presencia del compuesto (3a) siguiente:



siendo R_o, R_p, R_q y R_r como se definió anteriormente, y de una base, para obtener el compuesto intermedio de

fórmula (I-2-1), como se definió anteriormente; y

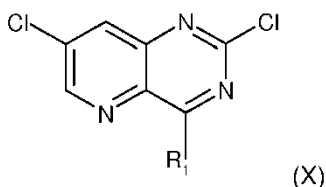
- 5 b) una etapa de acoplamiento de Suzuki (regioselectiva en la posición 2) del compuesto de fórmula (I-2-1) anteriormente mencionado, en presencia del compuesto $R_2B(OH)_2$, siendo R_2 como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (I-1) anteriormente mencionado, en donde Hal representa un átomo de cloro.

Preferiblemente, la etapa a) citada se lleva a cabo en presencia de Et_3N . También se lleva a cabo en un disolvente tal como THF, a temperatura ambiente durante 12 horas.

- 10 Preferiblemente, la etapa b) citada se lleva a cabo en presencia de K_2CO_3 . También se lleva a cabo en presencia de un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente tal como dimetil éter (DME), a $150^\circ C$. En particular, la reacción se lleva a cabo con activación de microondas, durante una hora.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-5) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

- 15 a) una etapa de acoplamiento de Suzuki (regioselectivo en la posición 4) del compuesto (3) como se definió anteriormente, en presencia del compuesto R_1BF_3K , en donde R_1 representa un grupo (hetero)arilo que comprende de 5 a 30 átomos, para obtener el compuesto intermedio de fórmula (X) siguiente:



en donde R_1 representa un grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, y

- 20 b) una etapa de acoplamiento con paladio de tipo Suzuki-Miyaura del compuesto de fórmula (X) citado, con un compuesto de fórmula (3a) como se definió anteriormente, para producir un compuesto de fórmula (I-5-a) como se definió anteriormente,

para producir un compuesto de fórmula (I-5) citado.

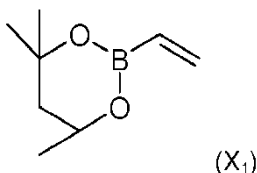
Según una realización, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-5) citado comprende una etapa c) de desprotección, cuando R_1 que representa un grupo (hetero)arilo sustituido, comprende un sustituyente hidroxilo provisto de un grupo protector, tal como MOM (metoximetil éter).

- 25 La etapa a) se lleva a cabo preferiblemente en presencia del catalizador $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente tal como tolueno, a $100^\circ C$ durante aproximadamente dos horas. En particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de K_2CO_3 .

La etapa b) se lleva a cabo preferiblemente en presencia del catalizador $Pd(OAc)_2$, y del ligando Xantphos, en un disolvente tal como dioxano. En particular, la reacción se lleva a cabo a $170^\circ C$, durante aproximadamente una hora.

- 30 La etapa c) opcional se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano. En particular, la etapa c) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-b) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa a) de acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula (I-4-a) como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (X_1):



- 35 para producir un compuesto de fórmula (I-4-b).

La etapa a) se lleva a cabo preferiblemente en presencia del catalizador $Pd(PPh_3)_4$, y de K_2CO , en un disolvente tal como la mezcla tolueno/etanol (3/1). En particular, la reacción se lleva a cabo a $150^\circ C$, durante aproximadamente una hora, con activación por microondas.

- 40 Según una realización, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-b) citado comprende una

etapa a') de protección de la función hidroxilo o amino con un grupo protector como MOM (metoximetil éter), cuando R_j representa $-OH$ o $-NH_2$. En particular, la etapa a') se lleva a cabo en presencia de MOMCl (cloruro de metoximetil éter), y de una base K_2CO_3 . Preferiblemente, la reacción de protección se lleva a cabo en un disolvente, tal como acetona, a temperatura ambiente, durante aproximadamente 12 horas.

- 5 Según una realización, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-b) citado comprende una etapa a") de desprotección de la función hidroxilo o amino protegida durante la etapa a'). La etapa a") se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano. En particular, la etapa a") se lleva a cabo a temperatura ambiente.

- 10 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-c) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de oxidación de un compuesto de fórmula (I-4-b) como se definió anteriormente, en presencia de OsO_4 .

Preferiblemente, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de $NaIO_4$, en un disolvente tal como la mezcla TH/ H_2O (1/1), a temperatura ambiente, durante aproximadamente 3 horas.

- 15 El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I-4-c) puede comprender una etapa b) de desprotección, cuando el grupo R_j del compuesto (I-4-b) corresponde a un grupo hidroxilo protegido, especialmente con un grupo $-CH_2OCH_3$ (-MOM). En particular, la etapa b) de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano. En particular, la etapa c) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

- 20 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-d) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa a) de oxidación de un compuesto de fórmula (I-4-c), en donde R_j puede representar un grupo hidroxilo opcionalmente protegido por un grupo protector, en presencia de un oxidante.

Preferiblemente, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de NaH_2PO_4 y $NaClO_2$, y de t-BuOH, agua, y 2-metilbuteno. En particular, la etapa a) se lleva a cabo a temperatura ambiente, durante aproximadamente 3 horas.

- 25 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-e) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de aminación de un compuesto de fórmula (I-4-c) como se definió anteriormente, en presencia de un compuesto R_dO-NH_2 .

Preferiblemente, la etapa de aminación se lleva a cabo en presencia de Et_3N , en un disolvente tal como diclorometano, a temperatura de reflujo, durante aproximadamente 12 horas.

- 30 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-f) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de oxidación de un compuesto de fórmula (I-4-b) como se definió anteriormente, en presencia de OsO_4 .

Preferiblemente, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de NMO, en un disolvente tal como la mezcla acetona/ H_2O (1/1), a temperatura ambiente, durante aproximadamente 3 horas.

- 35 El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I-4-d) puede opcionalmente comprender una etapa b) de desprotección, cuando el grupo R_j del compuesto (I-4-b) corresponde a un grupo hidroxilo protegido, especialmente con un grupo $-CH_2OCH_3$. En particular, la etapa b) de desprotección es en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano. En particular, la etapa c) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

- 40 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-a) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de reducción de un compuesto de fórmula (I-4-c) anteriormente mencionado.

Preferiblemente, la etapa de reducción se lleva a cabo en presencia de $NaBH_4$, en un disolvente tal como metanol, a temperatura ambiente, durante aproximadamente dos horas.

- 45 El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I-4-1-a) puede comprender una etapa b) de desprotección, cuando el grupo R_j del compuesto (I-4-c) corresponde a un grupo hidroxilo protegido, especialmente con un grupo $-CH_2OCH_3$ (-MOM). En particular, la etapa b) de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano.

- 50 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-b) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

- una etapa a) de alquilación de un compuesto de fórmula (I-4-1-a) anteriormente mencionado, y
- una etapa b) opcional de desprotección, cuando el grupo R_j del compuesto (I-4-1-a) corresponde a un grupo

hidroxi protegido, especialmente un grupo -CH₂OCH₃ (-MOM).

En particular, la etapa b) de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano.

5 Preferiblemente, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de NaH y de un agente alquilante tal como MeI, en un disolvente tal como metanol, a temperatura ambiente, durante aproximadamente dos horas.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-c) anteriormente mencionado, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de sustitución de un compuesto de fórmula (I-4-1-a) anteriormente mencionado.

10 Preferiblemente, la etapa de sustitución se lleva a cabo en presencia de PPh₃, I₂ e imidazol, en un disolvente tal como diclorometano, a 0°C, durante aproximadamente siete horas.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-d) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de sustitución de un compuesto de fórmula (I-4-1-a) anteriormente mencionado, en presencia especialmente de NaN₃.

15 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de 65°C durante aproximadamente seis horas.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I-4-1-d) puede comprender una etapa b) opcional de desprotección, cuando el grupo R_j del compuesto (I-4-1-a) corresponde a un grupo hidroxi protegido, especialmente un grupo -CH₂OCH₃ (-MOM). En particular, la etapa b) de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano.

20 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-e) anteriormente mencionado, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula (I-4-c) anteriormente mencionado con TosMIC (isocianato de p-toluenosulfonilmetilo).

25 Según una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de t-BuOK, en un disolvente tal como DME (dimetil éter), a -50°C durante aproximadamente 40 minutos, después en metanol a temperatura de reflujo, durante aproximadamente una hora.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I-4-1-e) puede comprender una opcionalmente etapa b) de desprotección, cuando el grupo R_j del compuesto (I-4-c) corresponde a un grupo hidroxi protegido, especialmente con un grupo -CH₂OCH₃ (-MOM). En particular, la etapa b) de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano.

30 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-f) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de aminación reductora de un compuesto de fórmula (I-4-c) anteriormente mencionado, en presencia de morfolina cuando Z representa O o N-piperazina, cuando Z representa NMe.

35 Según una realización, la etapa de aminación se lleva a cabo en presencia de NaB(OAc)₃, de ácido acético, en un disolvente tal como diclorometano. Preferiblemente, la reacción se realiza a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas.

40 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I-4-1-f) puede comprender una opcionalmente etapa b) de desprotección, cuando el grupo R_j del compuesto (I-4-c) corresponde a un grupo hidroxi protegido, especialmente con un grupo -CH₂OCH₃ (-MOM). En particular, la etapa b) de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano.

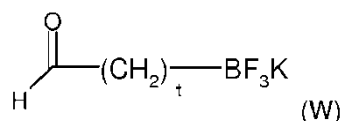
La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-g) anteriormente mencionado, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de aminación reductora de un compuesto de fórmula (I-4-c) anteriormente mencionado, en presencia de un compuesto R₃NH₂.

45 Según una realización, la etapa de aminación se lleva a cabo en presencia de NaBH₃CN, en un disolvente tal como diclorometano. Preferiblemente, la reacción se realiza a temperatura ambiente durante aproximadamente doce horas.

50 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I-4-1-g) puede comprender una opcionalmente etapa b) de desprotección, cuando el grupo R_j del compuesto (I-4-c) corresponde a un grupo hidroxi protegido, especialmente con un grupo -CH₂OCH₃ (-MOM). En particular, la etapa b) de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-h) anteriormente mencionado, comprendiendo dicho procedimiento una etapa a) de acoplamiento de Suzuki (en la

posición 7 del núcleo piridopirimidina) de un compuesto de fórmula (I-4-a) anteriormente mencionado, en presencia del compuesto (W) siguiente:

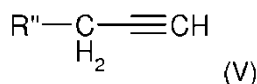


siendo t como se definió anteriormente, para producir un compuesto de fórmula (I-4-1-h) anteriormente mencionado.

- 5 Según una realización, la etapa a) se lleva a cabo en presencia del catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y de la base K_2CO_3 , en un disolvente tal como la mezcla tolueno/etanol. Preferiblemente, la reacción se realiza a 150°C , durante aproximadamente una hora, con activación por microondas.

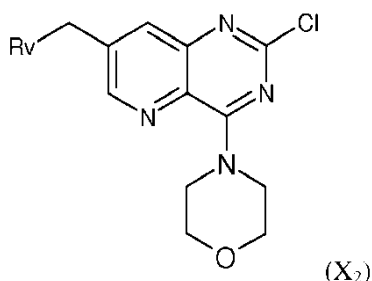
- 10 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I-4-1-h) puede comprender una opcionalmente etapa b) de desprotección, cuando el grupo R_i del compuesto (I-4-a) corresponde a un grupo hidroxil protegido, especialmente con un grupo $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (-MOM). En particular, la etapa b) de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, especialmente de ácido clorhídrico, en un disolvente tal como dioxano.

- 15 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-1-i) anteriormente mencionado, comprendiendo dicho procedimiento una etapa a) de [3,2]-cicloadición de tipo Huisgen de un compuesto de fórmula (I-4-1-d) anteriormente mencionado, realizado en presencia de un compuesto (V) de fórmula siguiente:



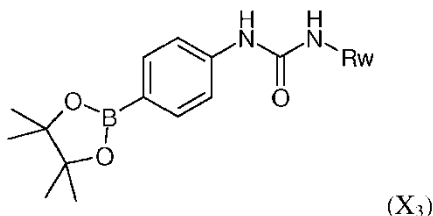
Según una realización, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de CuI , en un disolvente tal como acetonitrilo. Preferiblemente, la reacción se realiza a temperatura ambiente, durante aproximadamente doce horas.

- 20 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-4-A) como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de acoplamiento en la posición 2 de los compuestos intermedios de fórmula (X₂):

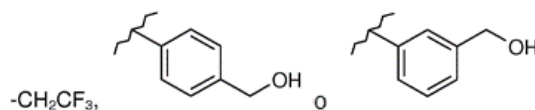


en donde R_v puede representar un heteroarilo opcionalmente sustituido, como se definió anteriormente, o una morfolina,

- 25 en presencia de compuestos borados de fórmula (X₃) siguiente:

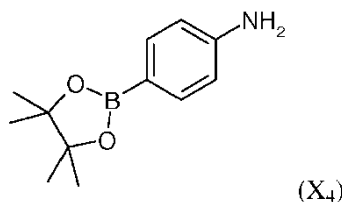


en donde R_w puede representar uno de los grupos siguientes:



Según una realización, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia del catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y de la base K_3PO_4 , en un disolvente tal como acetonitrilo. Preferiblemente, la reacción se realiza a 120°C , durante aproximadamente una hora, con activación por microondas.

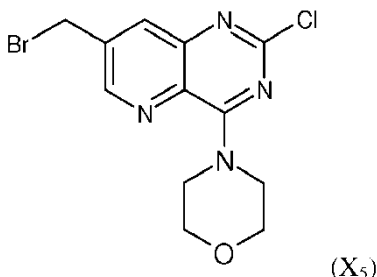
- 5 Según una realización, los compuestos de fórmula (X₃) se pueden obtener a partir del compuesto de fórmula (X₄):



en presencia de amina de fórmula Rw-NH_2 .

Según una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de trifosgeno y trietilamina, en un disolvente tal como THF. En particular, la reacción se lleva a cabo durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente.

- 10 Según una realización, los compuestos de fórmula (X₂) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (X₅):

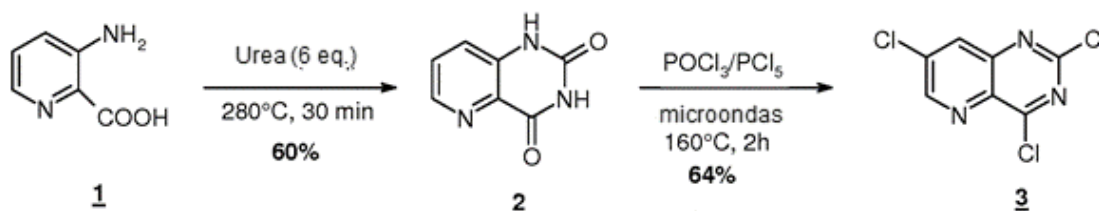


Los ejemplos siguientes permiten ilustrar la invención sin limitarla en forma alguna.

Ejemplos

A. Preparación las composiciones de la invención

- 15 A.1. Preparación del compuesto intermedio de síntesis (3)

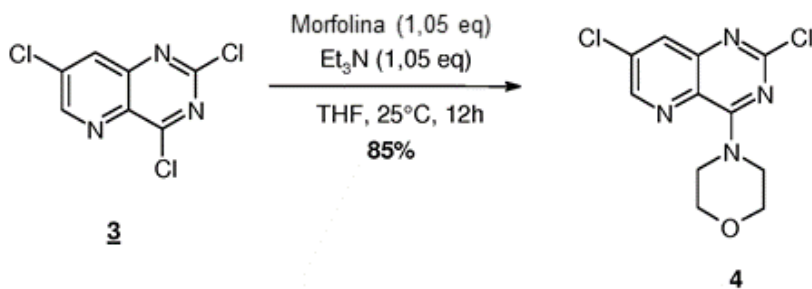


El compuesto (2) se sintetizó según las condiciones descritas en Kad et al. (Synlett 2006, 12, 1938-1942).

- 20 **2,4,7-Tricloropirido[3,2-d] pirimidina (3).** En un vial de 20 ml, 1,0 g (6,13 mmol, 1 eq.) de 1*H*,3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diona (2) se pone en suspensión en 10 ml de oxiclورو de fósforo y 7,65 g (36,7 mmol, 6,0 eq.) de pentaclورو de fósforo (PCl_5). El conjunto se calienta con irradiación de microondas a 160°C . Después de 2 horas de reacción, el exceso de POCl_3 se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se llevó a 0°C mediante un baño de hielo, posteriormente se disolvió en diclorometano, la mezcla se vertió en una mezcla de agua/hielo sin ninguna basificación. Después de volver a la temperatura ambiente, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó a continuación con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo así

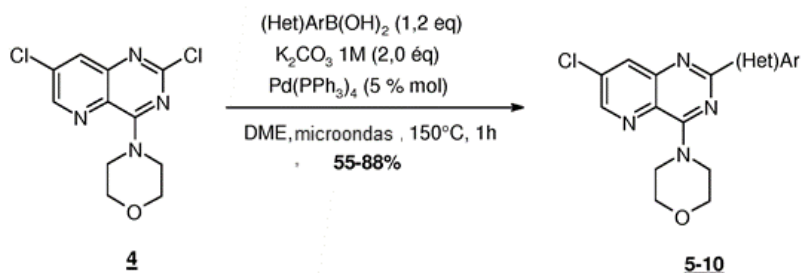
obtenido se sometió a cromatografía con gel de sílice (éter de petróleo/CH₂Cl₂, 40/60) para dar un sólido blanco con un rendimiento del 64%. PF: 165-166°C; IR (ATR, Diamond, cm⁻¹) ν : 3048, 2167, 1579, 1531, 1430, 1324, 1253, 1136, 1001, 872; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,31 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H₈), 9,03 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H₆); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 134,2 (CH), 135,1 (Cq), 138,5 (Cq), 148,8 (Cq), 152,7 (CH), 157,0 (Cq), 166,0 (Cq); HRMS (EI-MS): C₇H₂³⁵Cl₃N₃, m/z calculado 232,9314, m/z encontrado 232,9323.

A.2. Acoplamiento de Suzuki en la posición 4 del compuesto (3)



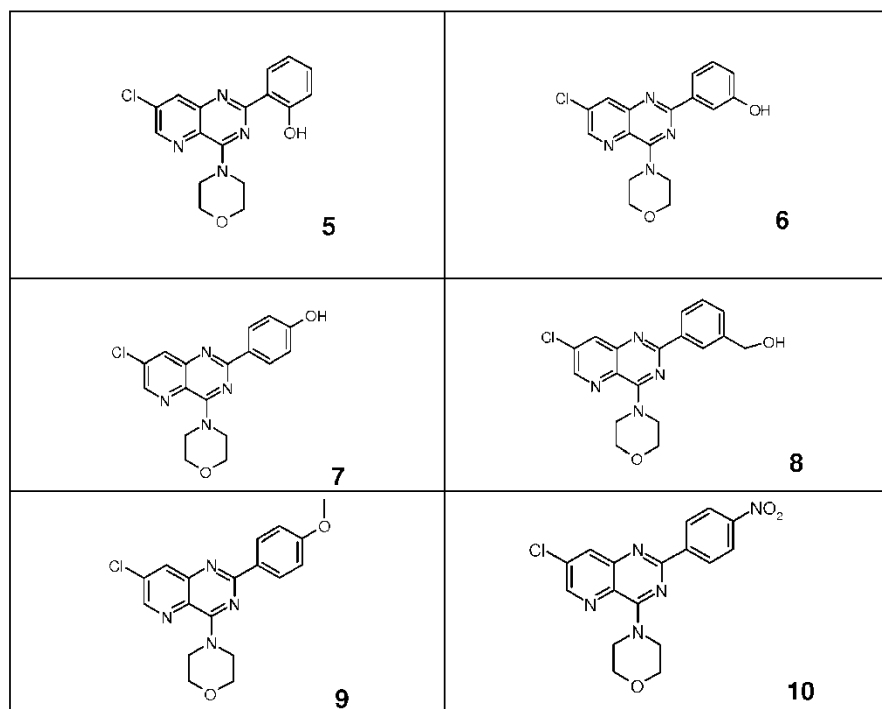
En atmósfera de argón, en un matraz redondo de 50 ml, 1,0 eq. de 2,4-tricloropirido[3,2-d]pirimidina (**3**) se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. 1,05 eq. de trietilamina y 1,05 eq. de morfolina se añadieron a continuación. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a continuación y el residuo se capturó en diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó a continuación con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto bruto en reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 99/1) para dar un sólido blanco con un rendimiento del 85 %. PF: 201°C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) ν : 3043, 2966, 1546, 1411, 1334, 1254, 1108, 927, 865, 686; RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 3,87 (t, 4H, *J* = 5,0 Hz, 2xCH₂(O)), 4,53 (m, 4H, 2xCH₂(N)), 7,99 (dd, 1H, *J* = 2,5 Hz, H₈), 8,58 (dd, 1H, *J* = 2,5 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 47,8 (2xCH₂), 67,1 (2xCH₂), 130,7 (Cq), 133,7 (CH), 135,2 (Cq), 145,5 (CH), 149,4 (Cq), 158,3 (Cq), 159,2 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₁H₁₀Cl₂N₄O [M+H]⁺, m/z calculado 286,0232, m/z encontrado 286,0302.

A.3. Sustitución nucleófila aromática en la posición 2 del compuesto (4)



Procedimiento general A:

En atmósfera de argón, en un vial de 20 ml, 1,0 eq. de (**4**) se disolvió en dimetoxietano (10 ml). Una solución acuosa (1 ml) que contiene 2,0 eq. de carbonato de potasio se añadió seguidamente al medio. También se añadieron 1,2 eq. de ácido borónico, así como 0,05 eq. de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos antes de llevarse a 150 °C con irradiación de microondas durante 1 hora. El medio de reacción resultante se concentró a presión reducida, y a continuación se capturó en diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó a continuación con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto de reacción en bruto se purificó seguidamente mediante cromatografía en columna.



2-(7-Cloro-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (5): El compuesto (5) se sintetizó a partir de (4) (200 mg, 0,701 mmoles) siguiendo el procedimiento general A y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 1/9) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 76 %.

5 PF: 212 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm^{-1}) ν : 2926, 1503, 1438, 1314, 1256, 1107, 868, 755; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 3,93 (s, 4H, 2xCH₂(O)), 4,59 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 6,85 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}), 7,08 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}), 7,38 (s, 1H, H_{arom}), 8,04 (s, 1H, H₈), 8,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}), 8,56 (s, 1H, H₆), 13,91 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ : 47,6 (2xCH₂), 66,3 (2xCH₂), 116,7 (CH), 118,0 (CH), 118,8 (CH), 129,7 (CH), 130,7 (Cq), 133,2 (CH), 133,4 (Cq), 138,8 (Cq), 144,9 (CH), 148,3 (Cq), 157,4 (Cq), 158,3 (Cq), 159,8 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₇H₁₅ClN₄O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 343,0884, m/z encontrado 343,0952.

10

3-(7-Cloro-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (6): El compuesto (6) se sintetizó a partir de (4) (200 mg, 0,701 mmoles) siguiendo el procedimiento general A y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 3/7) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 73 %.

15 PF: 230 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm^{-1}) ν : 3301, 2853, 1527, 1425, 1370, 1270, 1229, 1107, 1022, 948, 876, 737; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 3,85 (t, 4H, $J = 2,5$ Hz, 2xCH₂(O)), 4,50 (m, 4H, 2xCH₂(N)), 6,95 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, H_{arom}), 7,32 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, $J = 5,0$ Hz, H_{arom}), 7,90 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H_{arom}), 7,91 (s, 1H, H_{arom}), 8,29 (s, 1H, H₈), 8,75 (s, 1H, H₆), 9,61 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ : 47,6 (2xCH₂), 66,3 (2xCH₂), 115,0 (CH), 117,8 (CH), 119,1 (CH), 129,3 (CH), 130,7 (Cq), 133,6 (Cq), 134,2 (CH), 138,8 (Cq), 144,9 (CH), 148,3 (Cq), 157,4 (Cq), 158,3 (Cq), 159,8 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₇H₁₅ClN₄O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 343,0884, m/z encontrado 343,0956.

4-(7-Cloro-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (7): El compuesto (7) se sintetizó a partir de (4) (200 mg, 0,701 mmoles) siguiendo el procedimiento general A y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 2/8) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 76 %.

20 PF: 253-254 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm^{-1}) ν : 2852, 1503, 1413, 1347, 1266, 1151, 1110, 1021, 923, 804, 751; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 3,80 (d, 4H, $J = 3,9$ Hz, 2xCH₂(O)), 4,44 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 6,86 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,20 (s, 1H, H₈), 8,27 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2xH_{arom}), 8,66 (s, 1H, H₆), 9,98 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ : 47,7 (2xCH₂), 66,4 (2xCH₂), 115,6 (2xCH), 128,4 (Cq), 130,2 (2xCH), 130,5 (Cq), 133,5 (Cq), 134,0 (CH), 144,4 (CH), 148,5 (Cq), 158,3 (Cq), 160,0 (Cq), 160,2 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₇H₁₅ClN₄O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 343,0884, m/z encontrado 343,0968.

25

(3-(7-Cloro-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol (8): El compuesto (8) se sintetizó a partir de (4) (200 mg, 0,701 mmoles) siguiendo el procedimiento general A y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 1/9) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 88 %.

30 PF: 157 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm^{-1}) ν : 3174, 3044, 2855, 1507, 1417, 1278, 1115, 1025, 874, 726; RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,91 (d, 4H, 2xCH₂(O)), 4,56 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 4,79 (s, 2H, CH₂OH), 7,47 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,14 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H₈), 8,37 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, H_{arom}), 8,43 (s, 1H, H_{arom}), 8,55 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H₆); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl₃) δ : 47,7 (2xCH₂), 60,6 (CH₂), 66,4 (2xCH₂), 127,3 (CH), 128,2 (CH), 128,9 (CH), 129,5 (CH), 131,3 (Cq), 134,6 (Cq), 134,8 (CH), 138,5 (Cq), 141,3 (Cq), 145,2 (CH), 149,0 (Cq), 159,2 (Cq), 161,0 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₈H₁₇ClN₄O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 357,1113, m/z encontrado 357,1113.

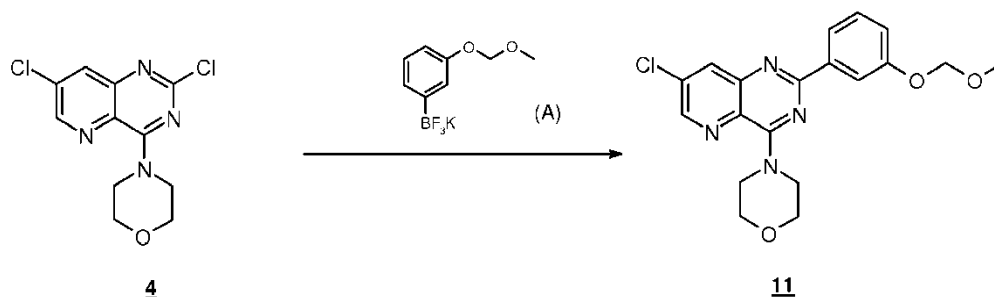
35

4-(7-Cloro-2-(4-metoxifenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (9): El compuesto **(9)** se sintetizó a partir de **(4)** (200 mg, 0,701 mmoles) siguiendo el procedimiento general A y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 1/9) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 87 %. PF: 176 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) u: 2970, 1502, 1426, 1366, 1299, 1249, 1166, 1107, 1027, 925, 796; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,88 (s, 3H, OCH_3), 3,92 (d, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 4,55 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 6,77 (s, 1H, H_{arom}), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $2\times\text{H}_{\text{arom}}$), 8,12 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H_8), 8,43 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $2\times\text{H}_{\text{arom}}$), 8,52 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H_6); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 48,3 ($2\times\text{CH}_2$), 55,4 (CH_3), 67,2 ($2\times\text{CH}_2$), 113,9 ($2\times\text{CH}$), 130,2 ($2\times\text{CH}$), 130,8 (Cq), 131,2 (Cq), 134,4 (CH), 134,6 (Cq), 144,7 (CH), 149,2 (Cq), 159,2 (Cq), 161,0 (Cq), 162,1 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z calculado 357,1040, m/z encontrado 357,1131.

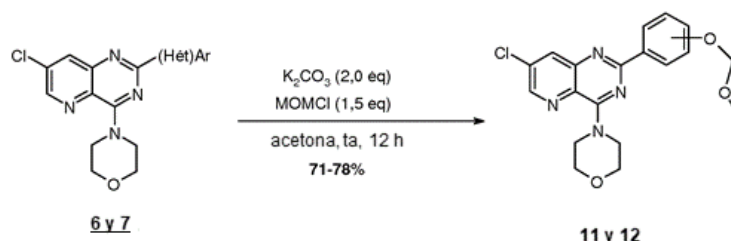
4-(7-Cloro-2-(4-nitrofenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (10): El compuesto **(10)** se sintetizó a partir de **(4)** (200 mg, 0,701 mmoles) siguiendo el procedimiento general A y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 1/9) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 55 %. PF: 200 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) u: 3084, 2983, 2921, 2872, 1594, 1519, 1507, 1342, 1119, 1109, 867; RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,92-3,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 4,60 (sa, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 8,18 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H_8), 8,32 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz, $2\times\text{H}_{\text{arom}}$), 8,62 (s, 1H, H_6), 8,63 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz, $2\times\text{H}_{\text{arom}}$); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : ; HRMS (EI-MS): $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z calculado 372,0858, m/z encontrado 372,0859.

A.4. Protección de las funciones hidroxilo mediante un grupo protector

• Ruta A:



• Ruta B:



4-(7-Cloro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (11):

• Ruta A:

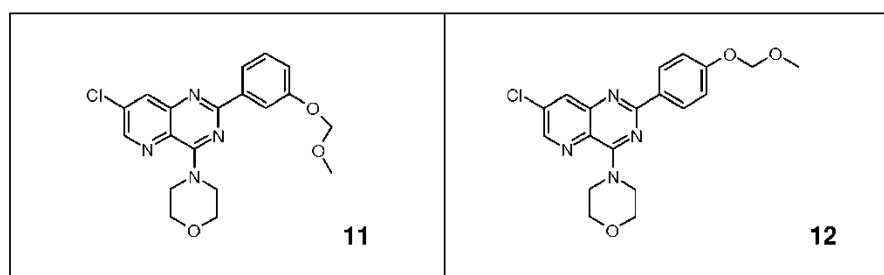
El compuesto **(11)** se sintetizó a partir de **(4)** (200 mg, 0,701 mmoles) siguiendo el procedimiento general A y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 2/8) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 80 %.

• Ruta B:

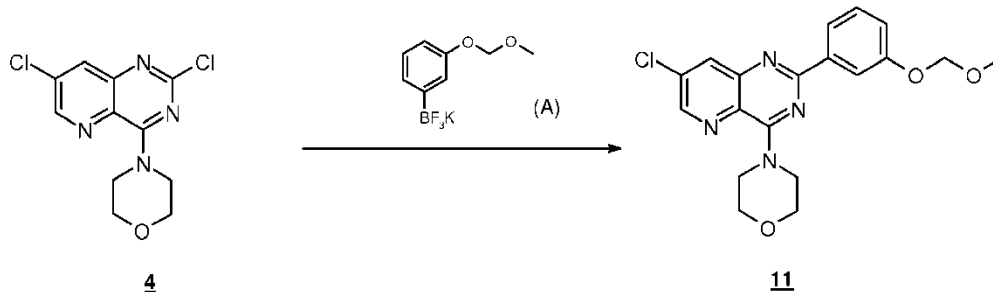
En un matraz redondo de 50 ml, 200 mg (0,701 mmol, 1,0 eq.) de **(6)** se disolvieron en acetona (30 ml), 291 mg (2,1 mmol; 3,0 eq.) carbonato de potasio y 80 μl (1,05 mmol; 1,5 eq.) de metil clorometil éter se añadieron sucesivamente al medio. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras concentración a presión reducida, el residuo se capturó en 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto **(11)** se obtuvo tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 2/8) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 %. PF: 196 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) u: 2950, 1516, 1454, 1344, 1307, 1266, 1148, 1074, 1009, 874, 731; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,53 (s, 3H, CH_3), 3,92 (d, 4H, $J = 4,9$ Hz, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 4,57 (sa, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 5,28 (s, 2H, CH_2OH) 7,17 (ddd, 1H, $J = 1,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 8,14 (m, 3H, $2\times\text{H}_{\text{arom}}$ y H_8), 8,59 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H_6); RMN

^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 48,3 (2x CH_2), 56,3 (CH_3), 66,6 (CH_2), 67,5 (CH_2), 94,8 (CH_2), 116,6 (CH), 118,7 (CH), 120,2 (Cq), 122,4 (CH), 129,6 (CH), 131,3 (Cq), 135,0 (CH), 139,8 (Cq), 145,2 (CH), 149,1 (Cq), 157,6 (Cq), 159,2 (Cq), 160,9 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, m/z calculado 387,1146, m/z encontrado 387,1151.

5 **4-(7-Cloro-2-(4-(metoximetoxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (12)**: En un matraz redondo de 50 ml, 200 mg (0,701 mmol, 1,0 eq.) de (**6**) se disolvieron en acetona (30 ml), 291 mg (2,1 mmol; 3,0 eq.) carbonato de potasio y 80 μl (1,05 mmol; 1,5 eq.) de metil clorometil éter se añadieron al medio. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras concentración a presión reducida, el residuo se capturó en 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x10 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto (**12**) se aisló tras purificación mediante
10 cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP , 2/8) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 78 %. PF: 138 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) ν : 3084, 3025, 2970, 2917, 1594, 1582, 1494, 1164, 941; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,51 (s, 3H, CH_3), 3,90-3,93 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2(\text{O})$), 4,55 (sa, 4H, 2x $\text{CH}_2(\text{N})$), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,13 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2x H_{arom}), 8,28 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H_δ), 8,38 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2x H_{arom}), 8,72 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H_δ); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 48,1 (2x CH_2), 56,1 (CH_3), 67,2 (2x CH_2), 94,3 (CH_2), 115,8 (2x CH), 130,2 (2x CH), 131,0 (Cq), 131,7 (Cq), 134,2 (Cq), 134,5 (CH), 144,5 (CH), 149,0 (Cq), 159,0 (Cq), 159,5 (Cq), 160,7 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, m/z calculado 387,1218, m/z encontrado 387,1221.



El compuesto **11** también se pudo sintetizar a partir del compuesto **4**, mediante aplicación de un acoplamiento de Suzuki, en presencia del siguiente derivado borado: 3 metoxietiléter fenil trifluorborato de potasio (**A**):

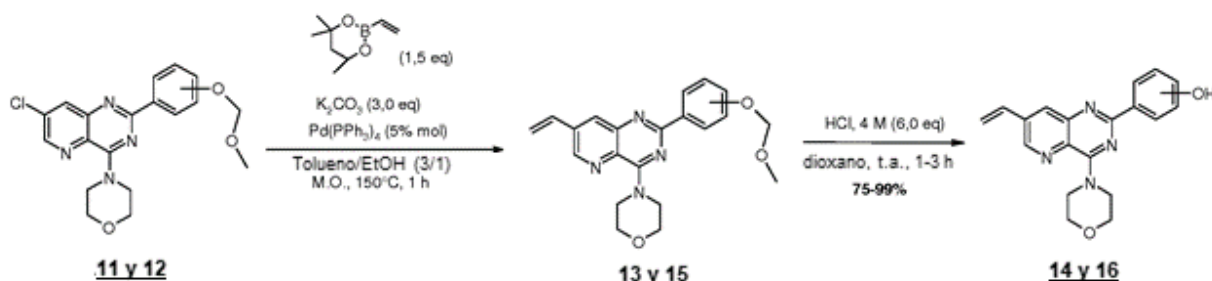


20

A.5. Funcionalización de la posición C-7

A.5.1. Inserción de la función vinilo

▪ Procedimiento B

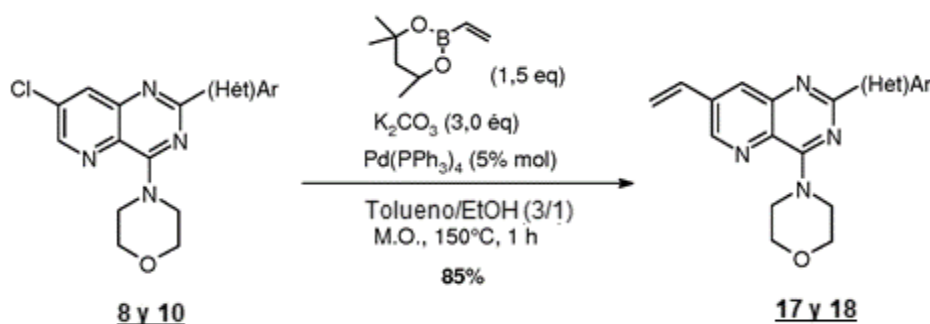


25 **Procedimiento general B**: En atmósfera de argón, en un vial de 5 ml, 1,0 eq. de 2-Cloro-4-($\text{N-R}_1\text{R}_2$)pirido[3,2-
d]pirimidina (**11** o **12**) se disolvió en una mezcla (tolueno/etanol, 2/1). 2,0 eq. de carbonato de potasio, 1,2 eq. de ácido borónico se añadieron al medio, así como 0,05 eq. de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0). La mezcla se irradió con microondas a 150 °C durante una hora. Tras concentración a presión reducida, el residuo se capturó en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO_4 , se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El producto de reacción en bruto se purificó seguidamente mediante cromatografía
30

en columna.

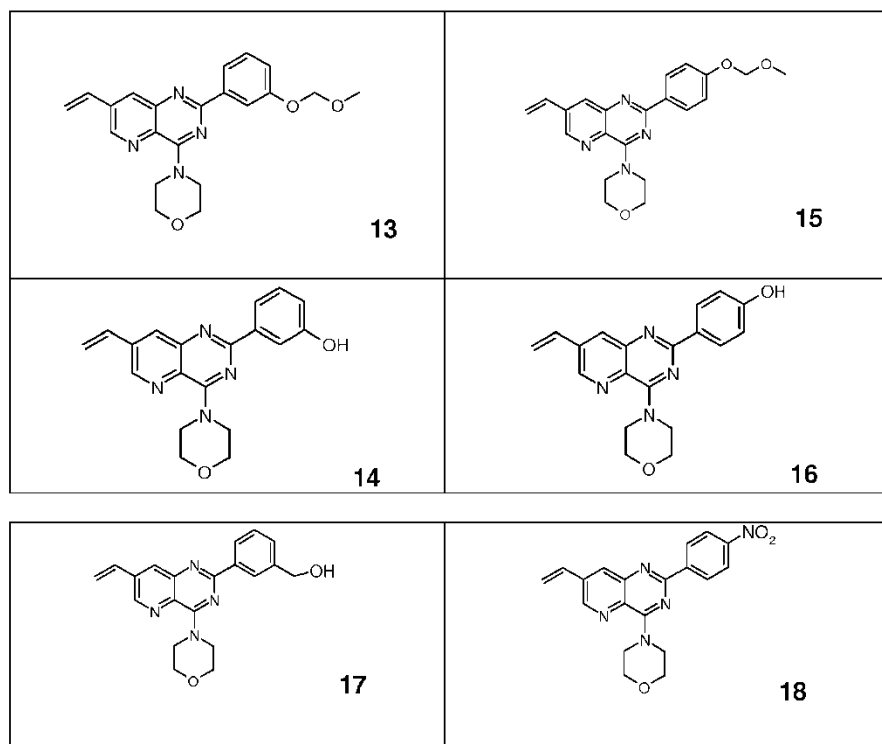
- 5 Etapa de desprotección: En un matraz redondo de 25 ml, 1,0 eq. de un compuesto protegido por un grupo metoximetoxi (**13** et **15**) se disolvió en dioxano (10 ml). 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano) se inyectaron al medio. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener el producto final sin purificación adicional.

▪ **Procedimiento C**



Procedimiento general C:

- 10 En atmósfera de argón, en un vial de 5 ml, 1,0 eq. de 2-Cloro-4-(*N*-R₁R₂)pirido[3,2-*d*]pirimidina (**8** o **10**) se disolvió en una mezcla (tolueno/etanol, 2/1). 2,0 eq. de carbonato de potasio, 1,2 eq. de ácido borónico se añadieron al medio, así como 0,05 eq. de tetraquis(trifenilfosfino) paladio(0). La mezcla se irradió con microondas a 150 °C durante una hora. Tras concentración a presión reducida, el residuo se capturó en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y después se concentraron a presión reducida.
- 15 El producto de reacción en bruto se purificó seguidamente mediante cromatografía en columna.



- 20 **4-(2-(3-(metoximetoxi)fenil)-7-vinilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)morfolina (**13**):** El compuesto (**13**) se sintetizó a partir de (**11**) (250 mg, 0,65 mmoles) siguiendo el procedimiento general B y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 2/8) para dar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 91 %. PF: 105 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) u: 2856, 1527, 1487, 1454, 1343, 1275, 1111, 1070, 1021, 956, 910, 739; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,52 (s, 3H, CH₃), 3,96-3,89 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,58 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 5,28 (s, 2H, CH₂), 5,56 (d, 1H, *J* = 11,0 Hz, CH₂alqueno), 6,05 (d, 1H, *J* = 17,7 Hz, CH₂alqueno), 6,84 (dd,

1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 17,7$ Hz, CH_{alqueno}), 7,20-7,13 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 8,19-8,09 (m, 3H, 2xH_{arom} y H₈), 8,72 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,3 (2xCH₂), 56,3 (CH₃), 67,5 (2xCH₂), 94,7 (CH₂), 116,5 (CH), 118,4 (CH), 119,0 (CH₂), 122,3 (CH), 129,5 (CH), 132,5 (Cq), 132,6 (CH), 133,2 (CH), 136,2 (Cq), 140,2 (Cq), 144,9 (CH), 148,4 (Cq), 157,6 (Cq), 159,4 (Cq), 160,2 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₁H₂₂N₄O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 379,1765, m/z encontrado 379,1766.

3-(4-morfolino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (14): El compuesto (14) se sintetizó a partir del compuesto (13) (100 mg, 0,264 mmoles) siguiendo el final del procedimiento general B para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 98 %. PF: 183 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3338, 2856, 1597, 1531, 1483, 1438, 1230, 1107, 968, 858, 739; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,89 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,54 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 5,51 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, H_{alqueno}), 5,99(d, 1H, $J = 17,6$ Hz, H_{alqueno}), 6,77 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 17,6$ Hz, H_{alqueno}), 6,92 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{arom}), 7,29 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{arom}), 7,98 (s, 2H, 2xH_{arom}), 8,08 (s, 1H, H₈), 8,70 (d, 1H, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,3 (2xCH₂), 66,1 (CH₂), 67,5 (CH₂), 115,6 (CH), 118,0 (CH), 119,2 (CH₂), 121,0 (CH), 129,8 (CH), 132,2 (CH), 132,3 (Cq), 133,1 (CH), 136,4 (Cq), 140,0 (Cq), 144,9 (CH), 148,2 (Cq), 156,4 (Cq), 159,3 (Cq), 160,5 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₉H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 335,1430, m/z encontrado 335,1504.

4-(2-(4-(metoximetoxi)fenil)-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (15): El compuesto (15) se sintetizó a partir de (12) (250 mg, 0,65 mmoles) siguiendo el procedimiento general B y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 1/9) para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 87 %. PF: 95-96 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 2856, 1527, 1487, 1454, 1343, 1275, 1111, 1070, 1021, 956, 910, 739; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,52 (s, 3H, CH₃), 3,96-3,89 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,58 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 5,28 (s, 2H, CH₂), 5,56 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, CH_{2alqueno}), 6,05 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz, CH_{2alqueno}), 6,84 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 17,7$ Hz, CH_{alqueno}), 7,20-7,13 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 8,19-8,09 (m, 3H, 2xH_{arom} y H₈), 8,72 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: ; HRMS (EI-MS): C₂₁H₂₂N₄O₃[M+H]⁺, m/z calculado 379,1765, m/z encontrado 379,1768.

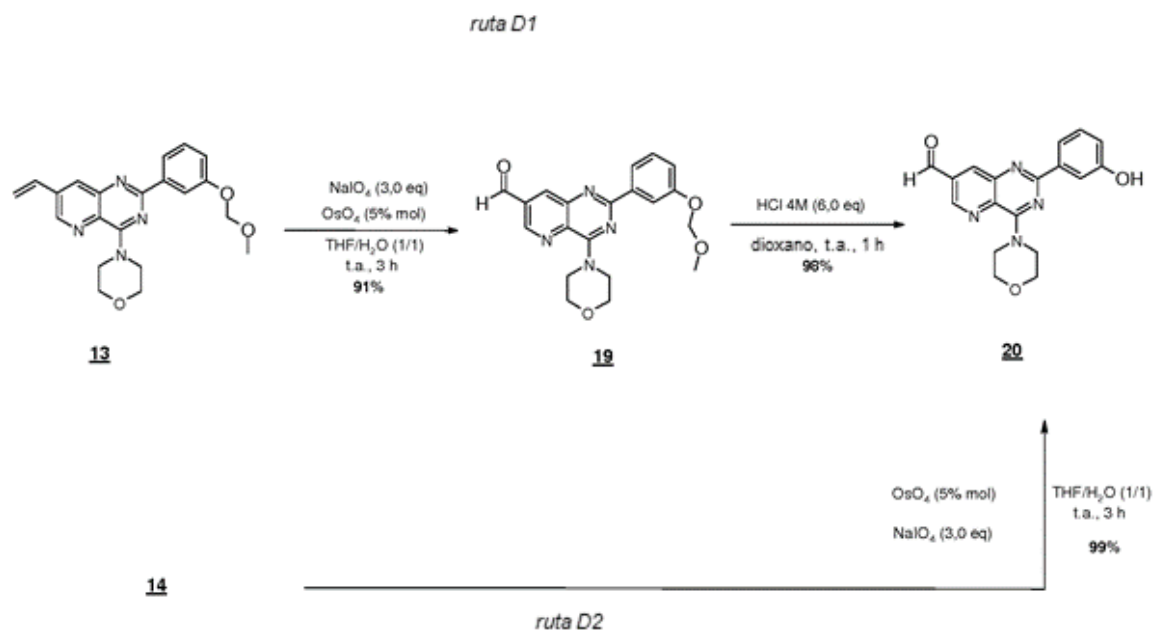
4-(4-Morfolino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (16): El compuesto (16) se sintetizó a partir del compuesto (15) (100 mg, 0,264 mmoles) siguiendo el final del procedimiento general B para dar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 86 %. PF: >260 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3292, 2918, 2861, 1591, 1550, 1520, 1503, 1376, 1277, 1130, 1029; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,83 (sa, 4H, 2xCH₂(O)), 4,47 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 5,61 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, CH_{2alqueno}), 6,28 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz, CH_{2alqueno}), 6,80 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2xH_{arom}), 6,96 (dd, 1H, $J = 10,8$ Hz, $J = 17,5$ Hz, CH_{alqueno}), 8,14 (s, 1H, H₈), 8,26 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2xH_{arom}), 8,88 (s, 1H, H₆); HRMS (EI-MS): C₁₉H₁₈N₄O₂[M+H]⁺, m/z calculado 335,1503, m/z encontrado 335,1504.

(3-(4-Morfolino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol (17): El compuesto (17) se sintetizó a partir del compuesto (8) (210 mg, 0,59 mmoles) siguiendo el procedimiento general C y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 2/8) para dar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 85 %. PF: 160 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3293, 2922, 1488, 1440, 1308, 1109, 1069, 973; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,92-3,95 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,60 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 4,81 (s, 2H, CH₂), 5,58 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, H_{alqueno}), 6,06 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz, H_{alqueno}), 6,86 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 17,6$ Hz, H_{alqueno}), 7,48-7,50 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,12 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H₈), 8,41-8,43 (m, 1H, H_{arom}), 8,48 (s, 1H, H_{arom}), 8,74 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,1 (2xCH₂), 65,4 (CH₂), 67,3 (2xCH₂), 119,0 (CH₂), 127,0 (CH), 127,9 (CH), 128,6 (CH), 129,2 (CH), 132,1 (CH), 132,9 (CH), 136,2 (Cq), 138,4 (Cq), 141,1 (Cq), 144,8 (CH), 148,0 (Cq), 159,1 (Cq), 160,1 (Cq), 167,5 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₀H₂₀N₄O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 349,1659, m/z encontrado 349,1661.

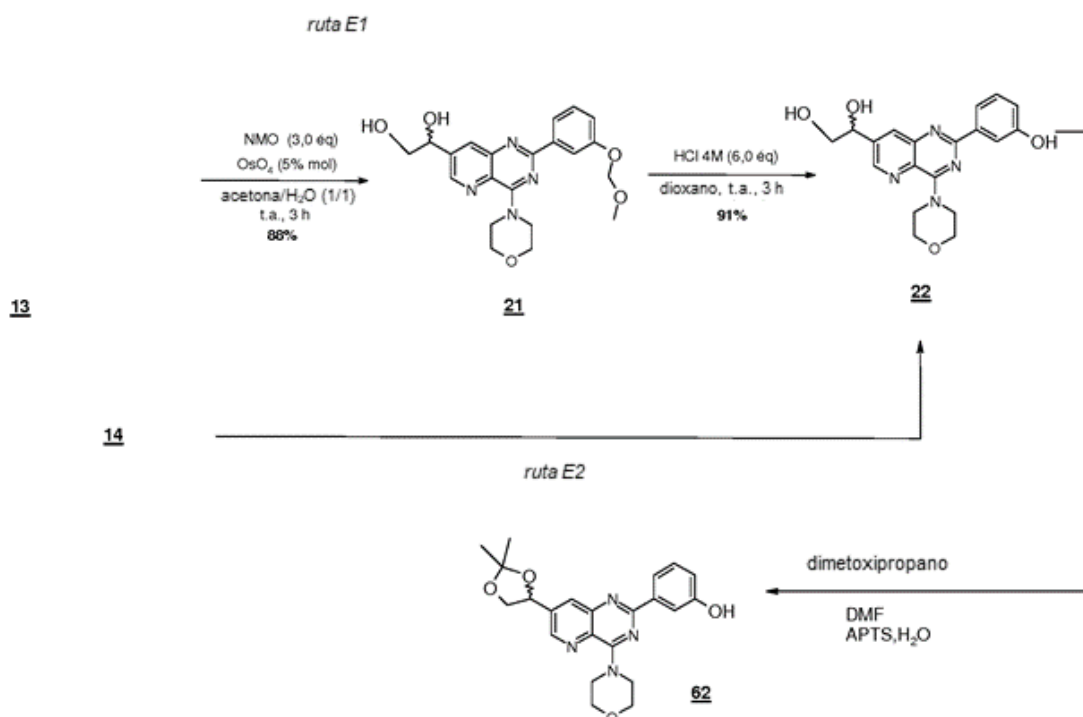
4-(2-(4-nitrofenil)-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (18): El compuesto (18) se sintetizó a partir del compuesto (10) (210 mg, 0,59 mmoles) siguiendo el procedimiento general C y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 1/9) para dar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 85 %. PF: >260 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3028, 2972, 2920, 1602, 1553, 1519, 1437, 1345, 1109, 867; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,90-3,94 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,56-4,53 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 5,54 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, CH_{2alqueno}), 6,04 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz, CH_{2alqueno}), 6,84 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 17,7$ Hz, CH_{alqueno}), 8,06 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H₈), 8,32 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2xH_{arom}), 8,63 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2xH_{arom}), 8,71 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,2 (2xCH₂), 67,4 (2xCH₂), 114,7 (2xCH), 118,6 (CH₂), 128,7 (Cq), 130,2 (2xCH), 132,2 (Cq), 132,3 (CH), 133,3 (CH), 135,9 (Cq), 144,1 (CH), 147,5 (Cq), 148,9 (Cq), 155,4 (Cq), 160,6 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₉H₁₇N₅O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 364,1404, m/z encontrado 364,1407.

A.5.2. Oxidación de la función vinilo

▪ Procedimiento D1 y D2



▪ **Procedimiento E1 y E2**



- 5 **2-(3-(metoximetoxi)fenil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidina-7-carbaldehído (19):** El compuesto (19) se sintetizó según la primera etapa del procedimiento D1. En un matraz redondo de 25 ml, 100 mg (0,3 mmol, 1,0 eq.) de compuesto (13) se disolvió en una mezcla (THF/H₂O, 1/1, 8 ml). 0,2 ml (0,015 mmol, 0,05 eq.) de tetróxido de osmio se inyectaron al medio. Una vez la solución se volvió de color negro, 192 mg (0,9 mmol, 3,0 eq.) de peryodato de sodio se añadieron en tres porciones a 5 minutos de intervalo. La solución se agitó durante tres horas. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 7,5 % se añadió al medio (10 ml), después, la solución se agitó durante 5-10 min,
- 10 después se filtró sobre celite. El filtrado obtenido se extrajo a continuación acetato de etilo (40 ml) mientras que la fase orgánica resultante se lavó con agua (1 x 10 ml), después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto (19) se aisló en forma de un sólido de color amarillo por cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 2/8) con un rendimiento del 97 %. PF: 141 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 2911, 1701, 1508, 1461, 1426, 1268, 1154, 1116, 1071, 1008, 957, 739; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,43 (s, 3H, CH₃),

3,83 (s, 4H, 2xCH₂(O)), 4,52 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 5,28 (s, 2H, CH₂), 7,25-7,13 (m, 1H, H_{arom}), 7,45 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H_{arom}), 8,10 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, 2xH_{arom}), 8,67 (s, 1H, H₈), 9,09 (s, 1H, H₆), 10,28 (s, 1H, CHO); RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 47,8 (2xCH₂), 55,6 (CH₃), 66,3 (2xCH₂), 94,0 (CH₂), 115,7 (CH), 118,5 (CH), 121,7 (CH), 129,6 (CH), 133,3 (Cq), 135,1 (Cq), 138,9 (CH), 139,2 (Cq), 144,4 (CH), 147,4 (Cq), 157,0 (Cq), 158,5 (Cq), 159,7 (Cq), 192,4 (CH); HRMS (EI-MS): C₂₀H₂₀N₄O₄ [M+H]⁺, m/z calculado 381,1557, m/z encontrado 381,1560.

2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinopirido[3,2-*d*]pirimidina-7-carbaldehído (20):

▪ Ruta D2:

En un matraz redondo de 25 ml, 100 mg (0,30 mmoles, 1,0 eq.) del compuesto (14) se disolvieron en una mezcla (THF/H₂O, 1/1, 8 ml). 0,2 ml (0,015 mmol, 0,05 eq.) de tetróxido de osmio se inyectaron al medio. Una vez la solución se volvió de color negro, 192 mg (0,9 mmol, 3,0 eq.) de peryodato de sodio se añadieron en tres porciones a 5 minutos de intervalo. La solución se agitó durante dos horas. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 7,5 % al medio (10 ml). La solución se agitó durante 5-10 min, después se filtró sobre celite. El filtrado obtenido se extrajo a continuación con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica resultante se lavó con agua (1 x 10 ml). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 2/8) para dar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 99 %.

▪ Ruta D1:

El compuesto (20) se sintetizó a partir del compuesto (19) (100 mg, 0,30 mmoles) siguiendo la etapa de desprotección del procedimiento general D1 (análogamente a la etapa de desprotección del procedimiento B) para dar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 90 %. PF: 182 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) u: 2852, 1695, 1556, 1516, 1426, 1377, 1283, 1107, 1025, 882, 743; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 3,84 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,52 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 4,79 (s, 2H, CH₂OH), 6,92 (m, 1H, H_{arom}), 7,30 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,90 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,64 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz, H₈), 9,09 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz, H₆), 9,58 (s, 1H, OH), 10,28 (s, 1H, CHO); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ: 48,1 (2xCH₂), 66,3 (2xCH₂), 114,9 (CH), 117,78 (CH), 119,1 (CH), 129,4 (CH), 133,3 (Cq), 136,1 (Cq), 138,8 (CH), 139,0(Cq), 144,3 (CH) 147,43 (Cq), 157,5 (Cq), 158,4 (Cq), 159,7 (Cq), 192,4 (CH); HRMS (EI-MS): C₁₈H₁₆N₄O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 337,1563, m/z encontrado 337,1546.

1-(2-(3-(metoximetoxi)fenil)-4-morfolinopirido[3,2-*d*]pirimidin-7-il)etano-1,2-diol (21): El compuesto (21) se sintetizó según la primera etapa del procedimiento siguiente E1. En un matraz redondo de 25 ml, 80 mg (0,24 mmol, 1,0 eq.) de compuesto (13) se disolvieron en una mezcla (Acetona/H₂O, 3/1, 8 ml). 0,2 ml (0,012 mmol, 0,05 eq.) de tetróxido de osmio se inyectaron al medio. Una vez la solución se volvió de color negro, 42 mg (0,36 mmol, 1,5 eq.) de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (NMO) se añadieron en dos porciones con 5 minutos de intervalo. La solución se dejó en agitación durante dos horas. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (10 ml) se añadió al medio. La solución se agitó durante 5-10 min, después se filtró sobre celite. El filtrado obtenido se extrajo a continuación con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica resultante se lavó con agua (10 ml). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/EP, 2/8) para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 %. PF: 167 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) u: 3444, 2921, 1495, 1442, 1356, 1266, 1152, 1078, 1013, 743; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 3,42 (s, 3H, CH₃), 3,61 (m, 2H, CH₂OH), 3,82 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,52 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 4,80 (q, 1H, *J* = 5,4 Hz, OH), 4,88 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz, CHOH), 5,28 (s, 2H, CH₂), 5,67 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, OH), 7,17 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz, H_{arom}), 8,09 (m, 3H, 2xH_{arom} y H₈), 8,75 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ: 48,1 (2xCH₂), 55,6 (CH₃), 66,4 (2xCH₂), 66,5 (CH₂), 71,3 (CH), 94,0 (CH₂), 115,5 (CH), 118,2 (CH), 121,5 (CH), 129,4 (CH), 131,2 (Cq), 132,9 (CH), 139,4 (Cq), 143,3 (Cq), 146,1 (CH), 147,4 (Cq), 156,9 (Cq), 158,3 (Cq), 158,5 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₁H₂₄N₄O₅ [M+H]⁺, m/z calculado 413,1747, m/z encontrado 413,1825.

1-(2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinopirido[3,2-*d*]pirimidin-7-il)etano-1,2-diol (24):

▪ Ruta E2:

En un matraz redondo de 25 ml, 80 mg (0,24 mmol, 1,0 eq.) del compuesto (14) se disolvieron en una mezcla (Acetona/H₂O, 3/1, 8 ml). 0,2 ml (0,012 mmol, 0,05 eq.) de tetróxido de osmio se inyectaron al medio. Una vez la solución se volvió de color negro, 42 mg (0,36 mmol, 1,5 eq.) de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (NMO) se añadieron en dos porciones con 5 minutos de intervalo. La solución se dejó en agitación durante dos horas. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (10 ml) se añadió al medio. La solución se agitó durante 5-10 min, después se filtró sobre celite. El filtrado obtenido se extrajo a continuación con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica resultante se lavó con agua (10 ml). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 98/2) para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 %.

▪ Ruta E1:

El compuesto (22) se sintetizó a partir del compuesto (14) (80 mg, 0,24 mmol) según la etapa de desprotección del procedimiento general E1 (análogamente a la etapa de desprotección del procedimiento B) para dar un sólido de

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El MgSO₄ se eliminó por filtración en una placa de vidrio sinterizado, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se capturó en 5 ml de metanol al que 69 mg (1,05 mmol; 5 eq.) de cianoborohidruro de sodio se habían añadido. Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, el medio se concentró a presión reducida.

- 5 Etapa de desprotección: En un matraz redondo de 25 ml, 1,0 eq. del compuesto **(24)** se disolvió en dioxano (10 ml). 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano) se inyectaron al medio. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 85 %. PF: 254 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3364, 2933, 1617, 1556, 1510, 1428, 1388, 1110, 732; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,17 (m, 6H, 6xH_{ciclohexano}), 1,56 (m, 2H, 2xH_{ciclohexano}), 1,76 (m, 2H, 2xH_{ciclohexano}), 2,18 (m, 1H, H_{ciclohexano}), 3,83 (s, 4H, 2xCH₂(O)), 4,38 (s, 2H, CH₂), 4,54 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 6,96 (s, 1H, H_{arom}), 7,30 (s, 1H, H_{arom}), 7,92 (s, 2H, 2xH_{arom}), 8,55 (s, 1H, H₈), 9,03 (s, 1H, H₆), 9,80 (sa, 1H, OH), 10,05 (sa, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ: ; HRMS (EI-MS): C₂₄H₂₉N₅O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 420,2394, m/z encontrado 420,2390.

- 15 **Clorhidrato de 3-(4-morfolino-7-(morfolinometil)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il) fenol (29)**: En un matraz redondo de 25 ml, bajo atmósfera inerte, 80 mg (0,21 mmol; 1 eq.) de **(19)** se disolvieron en 6 ml de una mezcla (DCM/DMF, 5/1). Después de haber inyectado 28 µl (0,315 mmol; 1,5 eq.) de morfolina, la mezcla se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo y 223 mg (1,051 mmol; 5 eq.) de triacetatoborohidruro de sodio se añadieron a lo anterior. Después de diez minutos de agitación a 0 °C, se añadieron 4 gotas de ácido acético, la solución se dejó entonces en agitación a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadieron a continuación 5 ml de agua y 40 ml de diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida.

- 25 La etapa de desprotección del MOM se realizó directamente con el residuo (25), que se disolvió en dioxano (10 ml). 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano) se inyectaron al medio. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener un sólido de color blanco (29) con un rendimiento del 61 %. PF: 239 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3344, 3037, 1552, 1510, 1417, 1292, 1114, 1028, 864, 736; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 3,26 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,86 (sa, 8H, 4xCH₂(O)), 4,63 (sa, 6H, CH₂ y 2xCH₂(N)), 7,03 (s, 1H, H_{arom}), 7,37 (s, 1H, H_{arom}), 7,96 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,76 (s, 1H, H₈), 9,13 (s, 1H, H₆), 12,35 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ: ; HRMS (EI-MS): C₂₂H₂₅N₅O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 408,1957, m/z encontrado 408,2020.

- 30 **Clorhidrato de 3-(7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinopirido[3,2-d] pirimidin-2-il)fenol (30)**: En un matraz redondo de 25 ml, bajo atmósfera inerte, 100 mg (0,263 mmol; 1 eq.) de **(19)** se disolvieron en 6 ml de una mezcla (diclorometano/DMF, 5/1). Después de haber inyectado 44 µl (0,394 mmol; 1,5 eq.) de N-metilpiperazina, la mezcla se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo y 279 mg (1,315 mmol; 5 eq.) de triacetatoborohidruro de sodio se añadieron a lo anterior. Después de diez minutos de agitación a 0 °C, se añadieron 4 gotas de ácido acético, y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadieron entonces 5 ml de agua y 40 ml de diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida.

- 40 La etapa de desprotección del MOM se realizó directamente con el intermedio de reacción **(26)**, por dilución en dioxano y adición de 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 92 %. PF: 243 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 2927, 1616, 1556, 1508, 1420, 1388, 1312, 1112, 881, 729; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 2,81 (s, 3H, NCH₃), 3,46 (s, 2H, CH₂(N)), 3,88 (s, 5H, H y 2xCH₂(O)), 4,86-4,45 (m, 6H, 3xCH₂(N)), 7,10 (d, 1H, J=7,2 Hz, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, J=8,2 Hz, H_{arom}), 7,99-7,76 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,81 (s, 1H, H₈), 9,10 (s, 1H, H₆), 11,91 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ: ; HRMS (EI-MS): C₂₂H₂₅N₅O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 421,2274, m/z encontrado 421,2361.

- 50 **3-{7-[(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil]-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il}fenol (55)**: En un matraz redondo de 25 ml, bajo atmósfera inerte, 100 mg (0,26 mmol; 1 eq.) de **(19)** se disolvieron en 6 ml de una mezcla (DCM/DMF, 5/1). Después de haber añadido 64 mg (0,39 mmol; 1,5 eq.) de 1-(metilsulfonil)piperazina, la mezcla se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo y 165 mg (0,78 mmol; 5 eq.) de triacetatoborohidruro de sodio se añadieron a lo anterior. Después de diez minutos de agitación a 0 °C, se añadieron 4 gotas de ácido acético, la solución se dejó entonces en agitación a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron a continuación 10 ml de agua y 40 ml de diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida.

- 55 Etapa de desprotección: En un matraz redondo de 25 ml, 1,0 eq. del residuo obtenido se disolvió en dioxano (10 ml). 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano) se inyectaron al medio. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener un sólido de color grisáceo (55) con un rendimiento del 98 %. PF: 208 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3344, 3037, 1552, 1510, 1417, 1292, 1114, 1028, 864, 736; RMN ¹H (400 MHz, DMSO+D₂O) δ: 2,96 (s, 3H, CH₃), 3,26 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,30 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,40 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,83

(sa, 4H, 2xCH₂(O)), 4,54 (s, 2H, CH₂), 4,58 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 6,99 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,88 - 7,77 (m, 2H, H_{arom}), 8,43 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_{arom}), 8,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_{arom}); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ : ; HRMS (EI-MS): C₂₃H₂₉N₆O₄S[M+H]⁺, m/z calculado 485,1966, m/z encontrado 485,1961.

5 **3-{7-[(4-ciclohexilpiperazin-1-il)metil]-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il}fenol (56):** En una atmósfera inerte, en un matraz redondo de 25 ml, 50 mg (0,13 mmol; 1 eq.) de (19) se disolvieron en 5 ml de una mezcla (DCM/DMF, 5/1). Después de haber añadido 33 mg (0,19 mmol; 1,5 eq.) de 1-ciclohexilpiperazina, la mezcla se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo y 138 mg (0.66 mmol; 5 eq.) de triacetatoborohidruro de sodio se añadieron a lo anterior. Después de diez minutos de agitación a 0 °C, se añadieron 4 gotas de ácido acético, la solución se dejó entonces en agitación a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron a continuación 10 ml de agua y 40 ml de diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida.

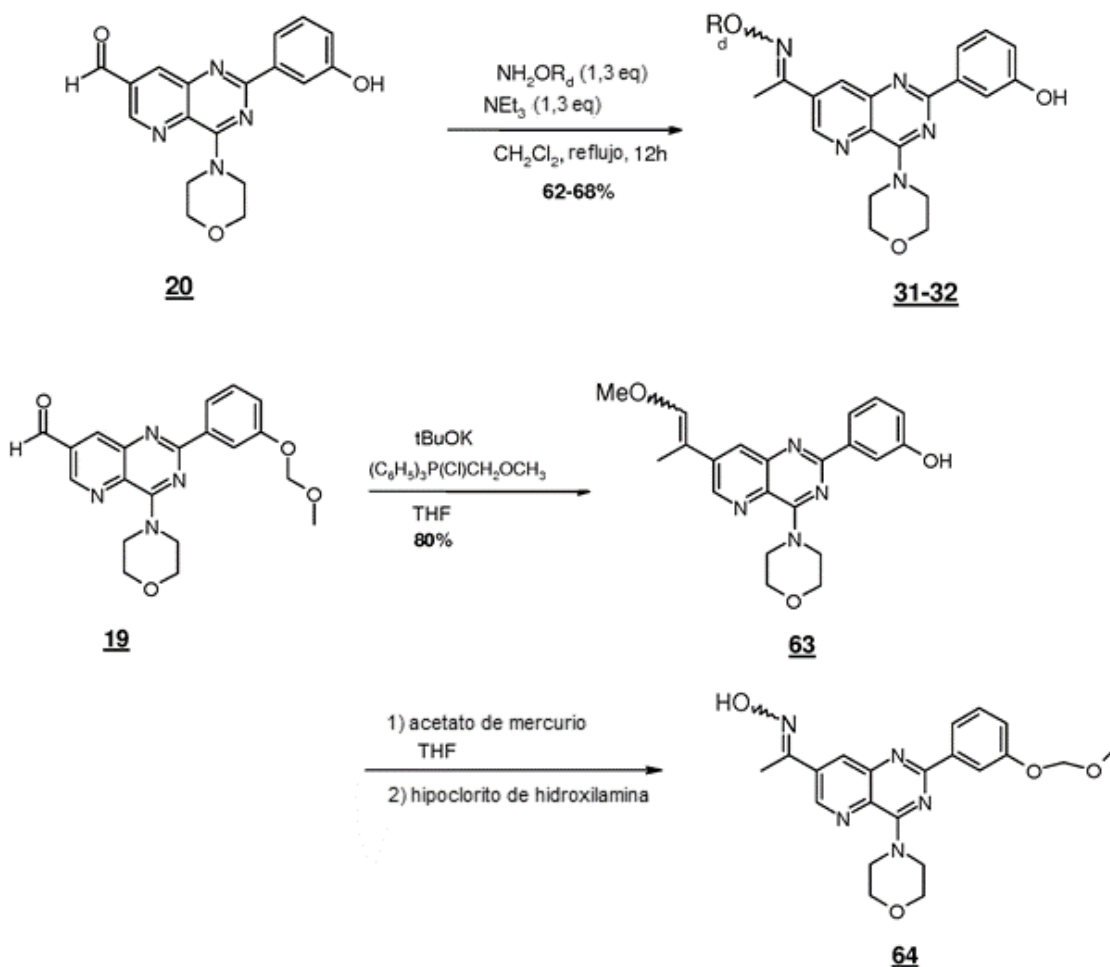
15 La etapa de desprotección del MOM se realizó directamente con el intermedio de reacción (53), por dilución en dioxano y adición de 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener un sólido de color marrón (56) con un rendimiento del 58 %. PF: 250 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) ν : 3344, 3037, 1552, 1510, 1417, 1292, 1114, 1028, 864, 736; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,18-150 (m, 6H, CH₂), 1,6 (m, 1H, CH), 1,82 (m, 2H, CH₂), 2,18 (m, 2H, CH₂), 3,45 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,60 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,40 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,90 (sa, 4H, 2xCH₂(O)), 4,46 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 4,70 (s, 2H, CH₂), 6,99 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,88 - 7,77 (m, 2H, H_{arom}), 8,43 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_{arom}), 8,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_{arom}), 11,51 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ : ; HRMS (EI-MS): C₂₈H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 489,2978, m/z encontrado 489,2973.

25 **3-[4-(morfolin-4-il)-7-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol (57):** En una atmósfera inerte, en un matraz redondo de 25 ml, 50 mg (0,13 mmol; 1 eq.) de (19) se disolvieron en 5 ml de una mezcla (DCM/DMF, 5/1). Después de haber añadido 30 μ l (0,19 mmol; 1,5 eq.) de 1-ciclohexilpiperazina, la mezcla se enfrió a 0°C mediante un baño de hielo y 139 mg (0.66 mmol; 5 eq.) de triacetatoborohidruro de sodio se añadieron a lo anterior. Después de diez minutos de agitación a 0°C, se añadieron 4 gotas de ácido acético, la solución se dejó entonces en agitación a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron a continuación 10 ml de agua y 40 ml de diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida.

30 La etapa de desprotección del MOM se realizó directamente con el intermedio de reacción (54), por dilución en dioxano y adición de 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener un sólido de color marrón (57) con un rendimiento del 58 %. PF >250 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) ν : 3271, 1552, 1510, 1417, 1292, 1114, 1028, 864, 736; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ : 3,26 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,47 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 3,89 (sa, 4H, 2xCH₂(O)), 4,20 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 4,70 (s, 2H, CH₂), 6,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,0 (m, 2H, H_{arom}), 7,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,27 (m, 2H, H_{arom}), 7,41 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,86 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,91 (m, 1H, H_{arom}), 8,71 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H, H_{arom}), 9,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, H_{arom}), 12,08 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ : ; HRMS (EI-MS): C₂₈H₃₁N₆O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 483,2508, m/z encontrado 489,2903.

<p>23</p>	<p>HCl 27</p>
<p>24</p>	<p>HCl 28</p>
<p>26</p>	<p>HCl 30</p>
<p>25</p>	<p>HCl 29</p>
<p>HCl 55</p>	<p>HCl 56</p>
<p>HCl 57</p>	

A.5.4. Preparación de derivados de oximas y otros

**2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidina-7-carbaldehído oxima (31):**

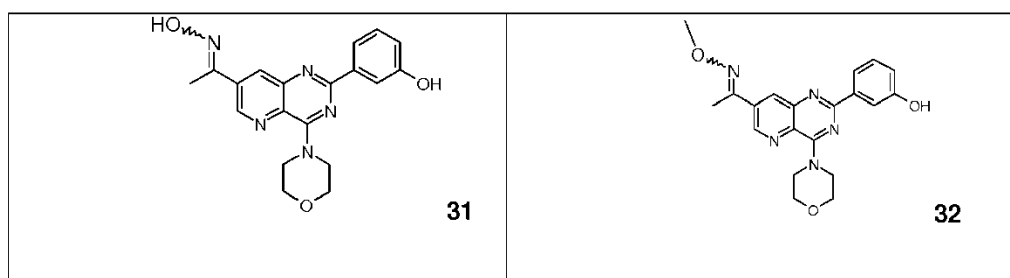
En un matraz redondo de 25 ml, 66 mg (0,196 mmol; 1,0 eq.) de **(20)** se disolvieron en 6 ml de diclorometano anhidro. 16 mg (0,235 mmol; 1,2 eq.) de hidrocloreto de hidroxilamina se añadieron así como 32 μl (0,235 mmol; 1,2 eq.) de trietilamina. La solución se dejó en agitación durante doce horas antes de la adición suplementaria de diclorometano (40 ml). El medio de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener un sólido de color blanco puro en forma de una mezcla de isómeros (*Z/E*, 85/15) con un rendimiento del 62 %. Estos isómeros se pueden separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 99/1). PF: 231 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}): 3277, 2864, 1736, 1561, 1520, 1434, 1356, 1311, 1234, 1107, 972, 739, 678, RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 3,91-3,69 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 4,50 (sa, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 6,90 (dd, 1H, $J = 1,8 \text{ Hz}$, $J = 7,7 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7,30 (t, 1H, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7,81-7,99 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{arom}}$), 8,23 (d, 1H, $J = 2,0 \text{ Hz}$, H_β), 8,40 (s, 1H, H_{arom}), 9,00 (d, 1H, $J = 2,0 \text{ Hz}$, H_δ), 9,54 (d, 1H, $J = 5,7 \text{ Hz}$, OH), 11,92 (s, 1H, CNH); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ : 47,3 ($2\times\text{CH}_2$), 66,4 ($2\times\text{CH}_2$), 114,9 (CH), 117,6 (CH), 119,0 (CH), 129,3 (CH), 132,1 (Cq), 132,3 (Cq), 133,5 (CH), 139,1 (Cq), 143,5 (CH), 145,7 (CH), 147,6 (Cq), 157,4 (Cq), 158,4 (Cq), 159,3 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, m/z calculado 352,1331, m/z encontrado 352,1407.

2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidina-7-carbaldehído O-metil oxima (32): En un matraz redondo de 25 ml, 60 mg (0,178 mmol; 1,0 eq.) de **(20)** se disolvieron en 6 ml de diclorometano anhidro. 20 mg (0,232 mmol; 1,3 eq.) de hidrocloreto de metoxiamina se añadieron, así como 31 μl (0,232 mmol; 1,3 eq.) de trietilamina. La solución se dejó en agitación durante doce horas a temperatura de reflujo, antes de la adición suplementaria de diclorometano (40 ml). El medio de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener un sólido de color blanco puro en forma de una mezcla de isómeros (*Z/E*, 90/10) con un rendimiento del 68 %. Estos isómeros se pueden separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 99/1). PF: 244 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}): 3040, 2962, 1517, 1442, 1348, 1148, 1115, 1054, 927, 743, 674, RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 3,83 (d, 4H, $J = 4,1 \text{ Hz}$, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 4,00 (s, 3H, CH_3), 4,50 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 6,90 (d, 1H, $J = 8,1 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7,30

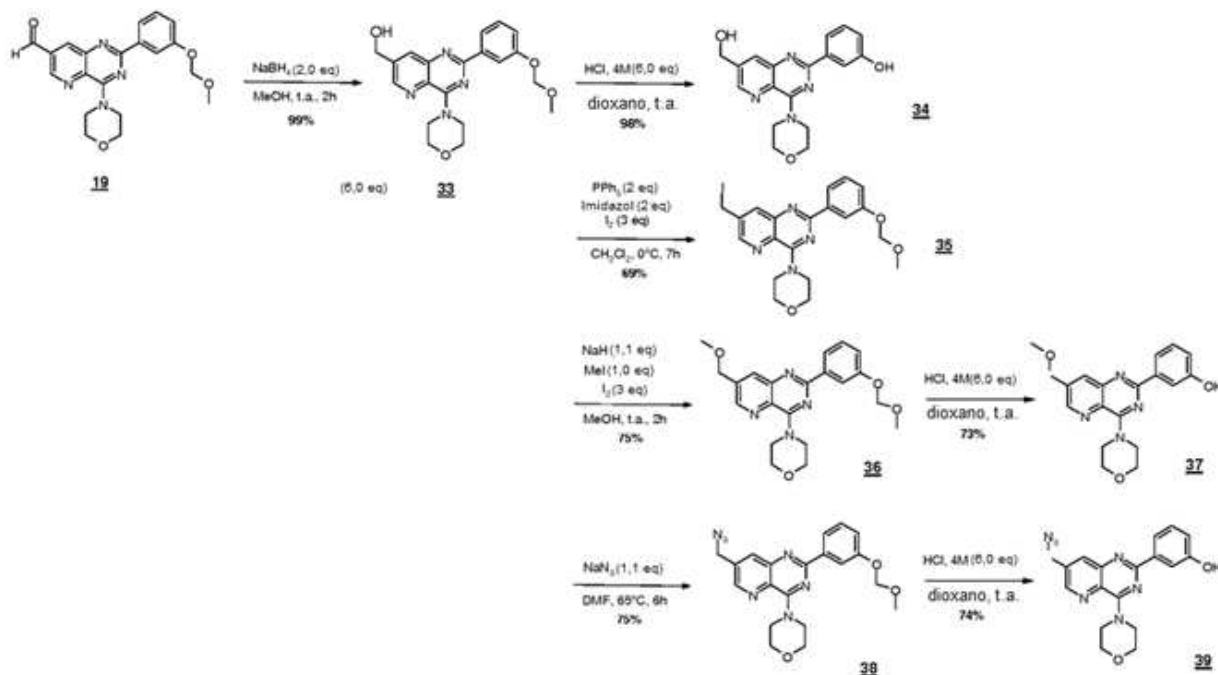
(t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,88 (s, 2H, $2xH_{arom}$), 8,28 (s, 1H, H_8), 8,49 (s, 1H, H_{oxima}), 8,97 (s, 1H, H_6), 9,55 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ : 48,7 ($2xCH_2$), 62,3 (CH_3), 66,3 ($2xCH_2$), 114,9 (CH), 117,7 (CH), 119,0 (CH), 121,1 (Cq), 129,3 (CH), 131,1 (Cq), 132,4 (Cq), 134,2 (Cq), 143,6 (CH), 146,2 (CH), 157,4 (Cq), 158,4 (Cq), 159,3 (Cq), 164,8 (CH); HRMS (EI-MS): $C_{19}H_{19}N_5O_3$ $[M+H]^+$, m/z calculado 366,1561, m/z encontrado 366,1564.

5 **4-[7-(2-metoxietenil)-2-[3-(metoximetoxi)fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (63)**: Bajo atmósfera inerte, en un matraz redondo de 100 ml, 665,0 mg (1,94 mmol; 1,5 eq.) de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio se puso en suspensión en 15 ml de tetrahidrofurano (THF). A 0°C, se añadieron 1,94 ml (C = 1 M, 1,94 mmol, 1,5 eq) de terc-butóxido de potasio. Al cabo de 1 h a 0°C, el aldehído (19) (1,29 mmol, 1 eq) se disolvió en 15 ml de THF gota a gota. También se añadió agua (30ml) al cabo de 48 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se extrajo 3 veces con acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución salina saturada, se secó con $MgSO_4$, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AE/ EP 2/8) lo que permite aislar una mezcla de configuración E/Z (1/1) en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 80%. Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) u: 3293, 2856, 1528, 1495, 1442, 1352, 1111, 1021, 861, 739; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,55 (s, 3H, CH_3), 3,80 (s, 3H, CH_3 de E), 3,92 (s, 2H, CH_3 de Z), 3,94 (m, 4H, $2xCH_2(O)$), 4,48 (s, 4H, $2xCH_2(N)$), 5,30 (s, 2H, CH_2), 5,37 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH de Z), 5,90 (d, 1H, $J = 13$ Hz, CH de E), 6,45 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH de Z), 7,35 (d, 1H, $J = 13$ Hz, CH de E), 7,41 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,95 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H_8 de E) 8,17 (m, 2H, $2xH_{arom}$), 8,42 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H_8 de Z), 8,58 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H_6 de E), 8,77 (d, 1H, H_6 de Z); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 48,0 ($2xCH_2$), 56,08 (CH_3), 57,22 (OCH_3), 61,29 (OCH_3), 67,3 ($2xCH_2$), 94,5 ($2xCH_2$), 100,9 (CH de E), 101,1 (CH de Z) et 110,4 (Cq), 116,2 y 116,3(CH), 117,9 y 118,0 (CH), 119,8 (CH), 129,9 (CH), 130,4 y 130,8 (Cq), 133,6 (CH), 135,4 y 135,9 (Cq) 147,8 y 148,4 (Cq), 148,2 y 146,3 (CH) 152,1 (CH de Z), 152,2 (CH de E) 157,3 y 157,4 (Cq), 158,1 y 159,2 (Cq), 159,6 y 159,9 (Cq); HRMS (EI-MS): $C_{22}H_{25}N_4O_4$ $[M+H]^+$, m/z calculado 409,1876, m/z encontrado 409,1870.

25 **N-(2-{2-[3-(metoximetoxi)fenil]-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il}etilideno)hidroxilamina (64)**. En un matraz redondo de 100 ml, 342 mg (0,838 mmol; 1 eq.) de (19) se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano (THF) y 5 ml de agua. A 0°C, se añadieron 800 mg (2,51 mmol, 3 eq) de acetato de mercurio. Al cabo de 2 h a 0°C, se añadió una solución salina (30 ml). La fase orgánica se extrajo 3 veces con acetato de etilo (10 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en 40 ml de DCM anhidro bajo atmósfera inerte. 112 mg (1,62 mmol, 2 eq) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 337,7 μ l (2,43 mmol, 4 eq) de trietilamina se añadieron a continuación. Al cabo de una noche a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La fase orgánica se extrajo 3 veces con DCM (30 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AE/ EP 1/1) lo que permite aislar un sólido de color amarillento con un rendimiento del 45% correspondiente a una mezcla de isómeros (E/Z 1/1). PF: 154 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) u: 3200, 2911, 1701, 1640, 1508, 1461, 1426, 1268, 1154, 1116, 1071, 1008, 957, 739; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,52 (s, 3H, CH_3), 3,72 (d, $J = 6,1$ Hz, CH_2 de E), 3,92 (m, 6H, CH_2 de Z y $2xCH_2(O)$), 4,60 (sa, 4H, $2xCH_2(N)$), 5,28 (s, 2H, CH_2), 6,88 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH_{oxima}), 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{arom}), 7,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H, CH_{oxima}), 8,12 (m, 4H, H_8 de E y Z y $2xH_{arom}$), 8,56 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_6 de Z), 8,58 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_6 de E), 8,85 (sa, 1H, OH); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 28,8 (CH_2 de Z), 33,3 (CH_2 de E), 48,4 ($2xCH_2$), 55,9 (CH_3), 66,6 ($2xCH_2$), 94,6 (CH_2), 115,7 (CH), 118,5 (CH), 122,8 (CH), 129,6 (CH), 131,9 (Cq), 135,1 (CH), 136,2 (Cq), 139,8 (Cq), 146,9 (CH), 147,0 (Cq), 148,3 (CH de E), 148,7 (CH de Z), 157,4 (Cq), 159,2 (Cq), 160,2 (Cq); HRMS (EI-MS): $C_{21}H_{24}N_5O_4$ $[M+H]^+$, m/z calculado 410,1828, m/z encontrado 410,1823.



A.5.5. Reducción y funcionalización de la posición C-7



(2-(3-(metoximetoxi)fenil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol (33): En un matraz redondo de 25 ml, 25 mg (0,652 mmol, 1,0 eq.) de tetrahidrobórato de sodio se disolvieron en 7 ml de metanol. 180 mg (0,652 mmol, 1,0 eq.) de compuesto (**19**) se añadieron al medio. La solución se dejó en agitación durante 3 horas antes de concentrarse a presión reducida. El residuo obtenido se capturó seguidamente en acetato de etilo (40 ml). Esta fase orgánica posteriormente se lavó con agua (2 x 10 ml) después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto (**33**) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 98 %. PF: 134 °C. Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) ν : 3265, 2913, 1532, 1491, 1438, 1356, 1262, 1152, 1115, 1066, 1009, 915, 874, 739; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,54 (s, 3H, CH₃), 3,90 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,55 (m, 4H, 2xCH₂(N)), 4,82 (s, 2H, CH₂), 5,29 (s, 2H, CH₂), 7,18 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,41 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz, H_{arom}), 8,12 (m, 3H, H_{arom}, et H₈), 8,55 (d, *J* = 1,7 Hz, H₆). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ : 48,3 (2xCH₂), 56,3 (CH₃), 62,3 (2xCH₂), 67,4 (CH₂), 94,7 (CH₂), 116,5 (CH), 118,5 (CH), 122,3 (CH), 129,6 (CH), 132,2 (Cq), 133,4 (CH), 139,9 (Cq), 140,5 (Cq), 145,5 (CH), 148,0 (Cq), 157,6 (Cq), 159,3 (Cq), 160,0 (Cq). HRMS (EI-MS): C₂₀H₂₂N₄O₄ [M+H]⁺, m/z calculado 383,1641 m/z encontrado 383,1715.

3-(7-(hidroximetil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (34): El compuesto (**34**) se sintetizó a partir del compuesto (**33**) (200 mg, 0,53 mmoles) por dilución en dioxano y adición de 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para dar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 87 %. PF: 229 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) ν : 3248, 2851, 1511, 1458, 1356, 1238, 1111, 1054, 886, 735; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ : 3,82 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,51 (m, 4H, 2xCH₂(N)), 4,73 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz, CH₂OH), 5,59 (t, 1H, OH), 6,89 (dd, 1H, *J* = 1,6 Hz, *J* = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H_{arom}), 7,89 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,04 (s, 1H, H₈), 8,70 (s, 1H, H₆), 9,54 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ : 47,6 (2xCH₂), 60,3 (CH₂), 66,4 (2xCH₂), 114,8 (CH), 117,5 (CH), 119,0 (CH), 129,3 (CH), 131,1 (Cq), 132,5 (CH), 139,3 (Cq), 142,2 (Cq), 145,8 (CH), 147,6 (Cq), 157,4 (Cq), 158,5 (Cq), 158,8 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₈H₁₈N₄O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 339,1379, m/z encontrado 339,1441.

4-(7-(yodometil)-2-(3-(metoximetoxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (35): En un matraz redondo de 25 ml, 110 mg (0,418 mmol; 2 eq.) de trifenilfosfina se disolvieron en 5 ml de diclorometano anhidro. 159 mg (0,628 mmol; 3 eq.) de diyodo y 29 mg (0,418 mmol; 2 eq.) de imidazol se añadieron a la mezcla. A continuación, la solución se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo y 80 mg (0,209 mmol; 1 eq.) de (**33**) se añadieron. El medio de reacción se agitó a 0 °C durante 7 horas. Se añadieron 8 ml de una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (10 %) y, después de 15 minutos de agitación, la mezcla se diluyó en 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/EP, 1/9) para obtener un sólido de color amarillo con un rendimiento del 76 %. PF: 144 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) ν : 2921, 1732, 1663, 1532, 1491, 1430, 1270, 1234, 1148, 1107, 1021, 964, 874, 739; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,53 (s, 3H, CH₃), 3,92 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,53 (s, 2H, CH₂I), 4,58 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 5,28 (s, 2H, CH₂), 7,17 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz, H_{arom}), 8,17-8,10 (m, 3H, 2xH_{arom} y H₈), 8,66 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 48,3 (2xCH₂), 56,3 (CH₃), 62,4 (CH₂), 67,4 (2xCH₂), 94,8 (CH₂), 116,5 (CH), 118,5 (CH), 122,4 (CH), 129,6 (CH), 132,2 (Cq), 133,4 (CH),

135,40 (Cq), 140,0 (Cq), 145,5 (CH), 148,0 (Cq), 157,6 (Cq), 159,3 (Cq), 160,0 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₀H₂₁N₄O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 493,0658 m/z encontrado 493,0738.

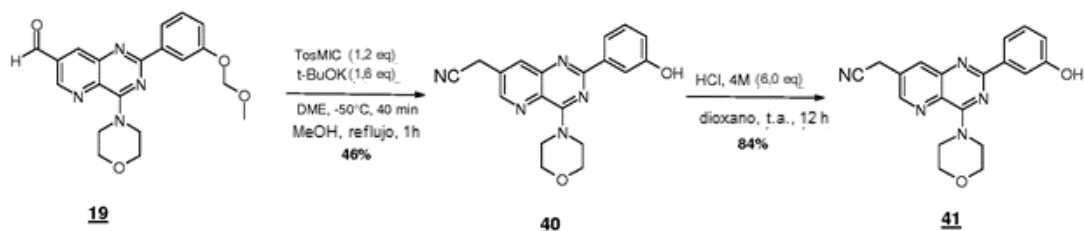
5 **3-(7-metoxi-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (37)** En un matraz redondo de 25 ml, 80 mg (0,209 mmol; 1 eq.) de **(33)** se disolvieron en 7 ml de tetrahydrofurano anhidro. La solución se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo, y 8 mg (0,23 mmol; 1,1 eq.) de NaH (60 % en masa en aceite) se añadieron al medio. 13 µl (0,209 mmol; 1,0 eq.) de yodometano se añadieron a continuación. Después de diez minutos de agitación a 0 °C, el baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se dejó entonces en agitación durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Tras concentración a presión reducida, el residuo en bruto se capturó en diclorometano (40 ml), la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (2 x 8 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida.

15 La etapa de desprotección del MOM se realizó directamente con el intermedio de reacción **(36)** por dilución en dioxano y adición de 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener el compuesto puro con un rendimiento del 74 % en forma de un sólido de color amarillo. PF: 165-166 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3273, 2852, 1540, 1491, 1438, 1352, 1270, 1103, 1021, 968, 878, 739, 678, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,46 (s, 3H, CH₃), 3,92 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,58 (m, 4H, 2xCH₂(N)), 4,63 (s, 2H, CH₂), 6,94 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 7,7 Hz, H_{arom}), 7,38 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,98 (m, 1H, H_{arom}), 8,02 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 8,10 (m, 1H, H₈), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,3 (2xCH₂), 58,9 (CH₃), 67,5 (2xCH₂), 72,0 (CH₂), 115,5 (CH), 117,9 (CH), 121,1 (CH), 129,8 (CH), 132,5 (Cq), 134,5 (CH), 137,7(Cq), 140,1 (Cq), 146,1 (CH), 148,1(Cq), 156,2 (Cq), 159,4 (Cq), 160,3 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₉H₂₀N₄O₃[M+H]⁺, m/z calculado 353,1535 m/z encontrado 353,1609.

25 **4-(7-(azidometil)-2-(3-(metoximetoxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (38)**: En un matraz redondo de 25 ml, 78 mg (0,158 mmol; 1 eq.) de **(33)** se diluyeron en 6 ml de dimetilformamida secado sobre tamiz 4Å, así como 15 mg (0,238 mmol; 1,5 eq.) de azida de sodio. La mezcla se calentó a 65 °C durante 6 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, se añadieron 60 ml de diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (10 ml), con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10ml) y con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó a continuación con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto **(38)** se obtuvo tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 98/2) con un rendimiento del 75 % en forma de un sólido de color amarillo. PF: 143 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 2872, 2086, 1612, 1523, 1428, 1307, 1109, 1021, 862, 731; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,53 (s, 3H, CH₃), 3,88 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,68 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 4,90 (s, 2H, CH₂N₃), 5,28 (s, 2H, CH₂), 7,08 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 (m, 1H, H_{arom}), 7,87 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,46 (s, 1H, H₈), 8,91 (s, 1H, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,4 (2xCH₂), 50,4 (CH₂), 56,3 (CH₃), 66,3 (2xCH₂), 94,7 (CH₂), 115,5 (CH), 119,6 (2xCH), 130,0 (CH), 132,2 (Cq), 134,8 (Cq), 137,8 (CH), 140,2 (Cq), 147,5 (CH), 149,2 (Cq), 157,8 (Cq), 159,5 (Cq), 160,3 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₀H₂₁N₇O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 408,1706 m/z encontrado 408,1803.

40 **3-(7-(azidometil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (39)**: El compuesto **(9)** se sintetizó a partir del compuesto **(38)** (50 mg, 0,123 mmol) por dilución en dioxano y adición de 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para dar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 98 %. PF: 169 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) u: 3383, 3043, 2868, 2096, 1613, 1552, 1511, 1434, 1307, 1111, 1021, 862, 731, 670; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,89 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,70 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 4,89 (s, 2H, CH₂N₃), 7,12 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,87 (m, 2H, 2xH_{arom}), 8,49 (s, 1H, H₈), 8,87 (s, 1H, H₆), 10,06 (sa, 1H, OH); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,4 (2xCH₂), 50,4 (CH₂), 66,3 (2xCH₂), 115,4 (CH), 119,6 (2xCH), 130,0 (CH), 132,7 (Cq), 133,8 (Cq), 137,4 (CH), 139,9 (Cq), 146,9 (CH), 148,8 (Cq), 157,8 (Cq), 159,1 (Cq), 160,0 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₈H₁₇N₇O₂[M+H]⁺, m/z calculado 363,1444 m/z encontrado 364,1517.

A.5.6. Preparación de derivados de nitrilo en posición C7

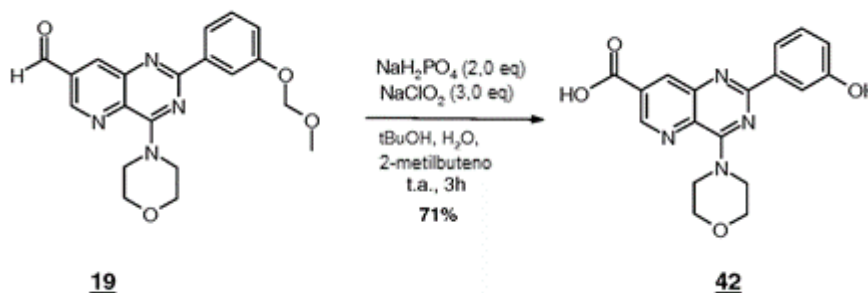


50 **2-(2-(3-(metoximetoxi)fenil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)acetonitrilo (40)**: En una atmósfera inerte, en un matraz redondo de 25 ml, 108 mg (0,962 mmol; 1,6 eq.) de *t*-BuOK se disolvieron en 4 ml de dimetoxietano anhidro, a -50 °C. Una solución que contiene 141 mg (0,722 mmol; 1,2 eq.) de tolueno sulfonil metil nitrilo en

dimetoxietano anhidro (4 ml) se añadió gota a gota. Tras 10 min de agitación a -50 °C, una solución de 230 mg (0,602 mmol; 1,0 eq.) de **2(19)** en 4 ml de dimetoxietano anhidro, se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó posteriormente en agitación durante 40 minutos. Se añadió seguidamente metanol (5 ml) a la mezcla de reacción antes de calentarla a temperatura de reflujo durante 1 hora. Tras concentración a presión reducida, el residuo se capturó en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto esperado (**40**) se obtuvo tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 99,4/0,6) con un rendimiento del 46 % en forma de un sólido de color blanco. PF: 158 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 2952, 2259, 1600, 1553, 1524, 1502, 1435, 1350, 1271, 1150, 1112, 1078, 1017, 967, 916, 875, 736, 685; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,56 (s, 3H, CH₃), 3,95 (t, 6H, J = 4,8 Hz, CH₂CN y 2xCH₂(O)), 4,61 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 5,31 (s, 2H, CH₂), 7,20 (ddd, 1H, J = 1,1 Hz, J = 2,5 Hz, J = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,43 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 8,16 (dd, 3H, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz, H_{arom} y H₈), 8,62 (d, 1H, J = 2,3 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 21,6 (CH₂), 48,3 (2xCH₂), 56,3 (CH₃), 67,4 (2xCH₂), 94,7 (CH₂), 116,6 (CH), 118,6 (CH), 122,4 (CH), 129,5 (CH), 129,6 (Cq), 132,9 (Cq), 135,6 (CH), 139,8 (Cq), 145,0 (CH), 148,1 (Cq), 157,6 (Cq), 159,2 (Cq), 160,6 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₁H₂₁N₅O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 392,1644 m/z encontrado 392,1718.

2-(2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)acetónitrilo (41): El compuesto (**41**) se sintetizó a partir del compuesto (**40**) (70 mg, 0,179 mmol) por dilución en dioxano y adición de 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 %. PF: 201 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 3402, 2930, 2246, 1616, 1556, 1505, 1439, 1385, 1318, 1245, 1116, 1024, 865, 732; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,87 (s, 4H, 2xCH₂(O)), 4,44 (s, 2H, CH₂), 4,66 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 7,08 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,41 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 8,04-7,76 (m, 2H, H_{arom} y H₈), 8,46 (s, 1H, H_{arom}), 8,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₆), 9,85 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: ; HRMS (EI-MS): C₁₉H₁₇N₅O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 348,1382 m/z encontrado 348,1455.

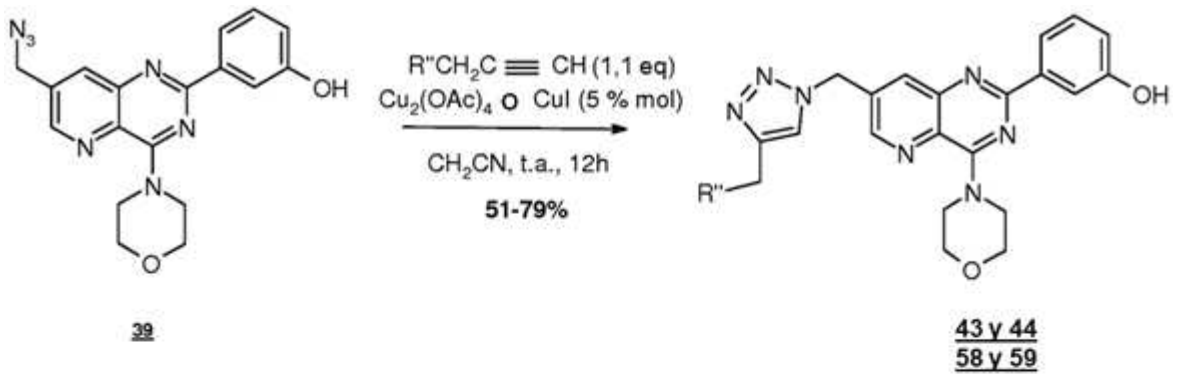
25 A.5.7. Preparación de derivados de ácido carboxílico en posición C7



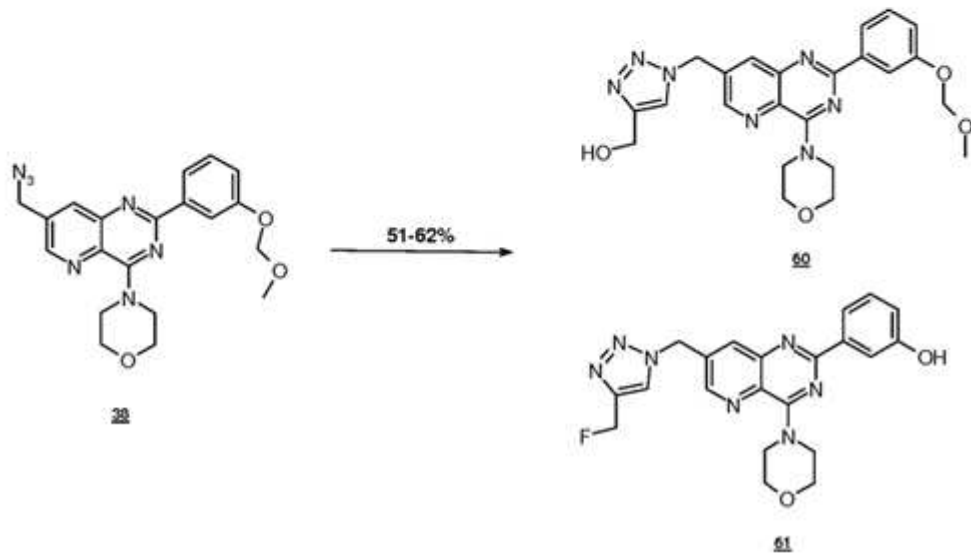
Ácido 2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (42):

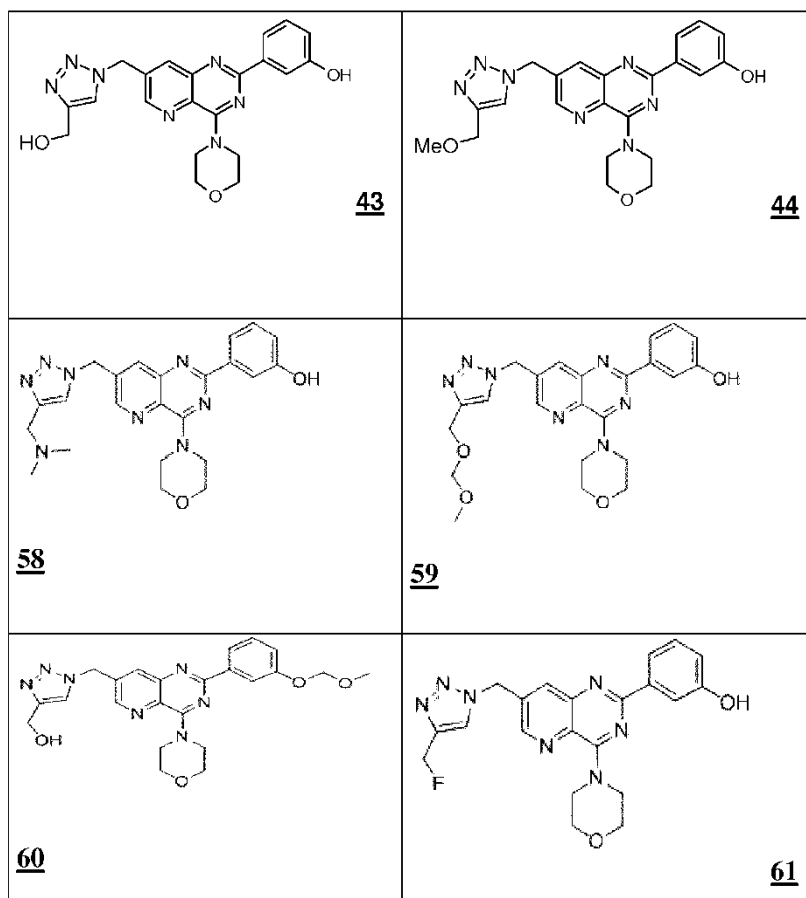
En un matraz redondo de 50 ml, 150 mg (0,39 mmol; 1,0 eq.) del compuesto (**19**) se disolvieron en una mezcla THF/*t*-BuOH/2-metilbuteno, (10/11/3 ml). Una solución acuosa (4 ml) que contiene 123 mg (0,79 mmol; 2,0 eq.) de NaH₂PO₄ y 107 mg (1,12 mmol; 3,0 eq.) de NaClO₂ se añadió al medio de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml de una solución de ácido cítrico (10 %) y después de una agitación durante 15 minutos la mezcla se diluyó en 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) después, con una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), el extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 %. PF: 158 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 3177, 3048, 2965, 1728, 1619, 1559, 1509, 1193, 882; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 3,80-3,87 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,69 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 7,09 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H_{arom}), 7,41 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 5,0 Hz, H_{arom}), 7,85 (s, 1H, H₈), 7,93 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H_{arom}), 8,96 (s, 1H, H₆), 9,21 (s, 1H, OH), 9,95 (s, 1H, COOH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ: 49,2 (2xCH₂), 66,8 (2xCH₂), 116,2 (2xCH), 120,3 (CH), 120,6 (CH), 130,4 (2xCH), 130,9 (Cq), 133,1 (Cq), 147,5 (CH), 157,1 (Cq), 157,9 (Cq), 158,3 (2xCq), 165,1 (2xCq); HRMS (EI-MS): C₁₈H₁₆N₄O₄ [M+H]⁺, m/z calculado 353,1244, m/z encontrado 353,1246.

A.5.8. Preparación de derivados de triazol en posición C7



o





3-(7-((4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (**43**): En un matraz redondo de 10 ml, 80 mg (0,22 mmol; 1,0 eq.) de (**39**) se puso en suspensión en 3 ml de acetonitrilo. Se añadió trietilamina gota a gota, hasta obtener una disolución perfecta del compuesto en la solución. Se añadieron a continuación 3 mg (0,011 mmol; 0,05 eq.) de yoduro de cobre y 19 μ l (0,22 mmol, 1 eq.) de éter metoxipropargílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto (**44**) se aisló tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 99/1) con un rendimiento del 79 %, en forma de un sólido de color blando. PF: 241 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 3130, 2856, 1589, 1552, 1516, 1430, 1315, 1275, 1107, 1062, 1029, 968, 792, 739, 674, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,28 (s, 3H, CH₃), 3,81 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,47 (m, 6H, CH₂ y 2xCH₂(N)), 5,88 (s, 2H, CH₂OCH₃), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H_{arom}), 7,28 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,87 (d, 2H, J = 6,6 Hz, 2xH_{arom}), 7,94 (s, 1H, H₈), 8,32 (s, 1H, CH), 8,72 (s, 1H, H₆), 9,53 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 47,6 (2xCH₂), 49,9 (CH₂), 57,4 (CH), 64,9 (CH₂), 66,4 (2xCH₂), 114,8 (CH), 117,6 (CH), 119,0 (CH), 124,5 (CH), 129,3 (CH), 131,8 (Cq), 134,5 (CH), 135,8 (Cq), 139,0 (Cq), 144,4 (Cq), 145,9 (CH), 147,3 (Cq), 157,4 (Cq), 158,4 (Cq), 159,2 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₂H₂₃N₇O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 433,1862 m/z encontrado 434,1939.

3-(7-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (**44**) En un matraz redondo de 10 ml, 82 mg (0,226 mmol; 1 eq.) de (**39**) se puso en suspensión en 3 ml de acetonitrilo. Se añadió trietilamina gota a gota, hasta obtener una disolución perfecta del compuesto en la solución. Se añadieron a continuación 3 mg (0,011 mmol; 0,05 eq.) de yoduro de cobre y 16 μ l (0,249 mmol, 1,1 eq.) de alcohol propargílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 98/2) lo que permite aislar un sólido de color blanco con un rendimiento del 51 %. PF: 238 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 3154, 2962, 2848, 1605, 1556, 1495, 1458, 1348, 1266, 1115, 1025, 886, 739, 678, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,81 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,50 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 4,54 (d, 2H, J = 5,6 Hz, CH₂), 5,20 (t, 1H, J = 5,6 Hz, OH), 5,87 (s, 1H, CH), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H_{arom}), 7,28 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,84 (m, 2H, 2xH_{arom}), 7,94 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₈), 8,19 (s, 1H, CH), 8,72 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₆), 9,53 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 47,6 (2xCH₂), 49,9 (CH₂), 55,0 (CH₂), 66,4 (2xCH₂), 114,8 (CH), 117,6 (CH), 119,0 (CH), 123,4 (Cq), 129,3 (CH), 131,8 (CH), 134,4 (Cq), 136,0 (Cq), 139,0 (CH), 145,9 (CH), 147,3 (Cq), 148,6 (Cq), 157,4 (Cq), 158,4 (Cq), 159,2 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₁H₂₁N₇O₃[M+H]⁺, m/z calculado 420,1706 m/z encontrado 420,1784.

3-[7-([4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol (58):

Bajo atmósfera inerte, en un matraz redondo de 10 ml, 80 mg (0,22 mmol; 1,0 eq.) de (39) se puso en suspensión en 3 ml de acetonitrilo. Se añadió trietilamina gota a gota, hasta obtener una disolución perfecta del compuesto en la solución. A continuación se añadieron, 25 µl (C = 0,4 M; 0,011 mmoles; 0,05 eq.) de acetato de cobre hidratado y 26 µl (0,22 mmol, 1 eq.) de 3-dimetilamino-1-propino. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto (58) se trituró con diclorometano, después se filtró al vacío, para producir el compuesto con un rendimiento del 31 %, en forma de un sólido de color amarillento. PF: 224 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) u: 3271, 2856, 1595, 1557, 1508, 1437, 1308, 1269, 1166, 1113, 1062, 1029, 968, 792, 739, 674, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,18 (sa, 6H, 2xCH₃); 3,55 (sa, 2H, CH₂), 3,83 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,51 (m, 6H, 2xCH₂(N)), 5,89 (s, 2H, CH₂OCH₃), 6,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H_{arom}), 7,30 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,87 (d, 2H, J = 6,6 Hz, 2xH_{arom}), 7,94 (s, 1H, H₈), 8,24 (s, 1H, CH), 8,73 (s, 1H, H₆), 9,55 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 45,0 (2xCH₃), 48,1 (2xCH₂), 50,4 (CH₂), 55,9 (CH), 55,4 (CH₂), 66,8 (2xCH₂), 115,3 (CH), 118,1 (CH), 119,5 (CH), 124,8 (CH), 129,8 (CH), 132,3 (Cq), 135,0 (CH), 136,3 (Cq), 139,5 (Cq), 144,4 (Cq), 146,4 (CH), 147,8 (Cq), 157,9 (Cq), 158,8 (Cq), 159,6 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₃H₂₆N₈O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 447,2257 m/z encontrado 447,2251.

3-[7-([4-((metoximetoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol (59):

Bajo atmósfera inerte, en un matraz redondo de 10 ml, 45 mg (0,13 mmol; 1,0 eq.) de (39) se puso en suspensión en 3 ml de acetonitrilo. Se añadió trietilamina gota a gota, hasta obtener una disolución perfecta del compuesto en la solución. Se añadieron a continuación 1,2 mg (0,006 mmol; 0,05 eq.) de yoduro de cobre y 14 mg (0,14 mmol, 1,1 eq.) de metoxi(prop-2-in-1-iloxi)metano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con dietil éter, seguido de filtración al vacío que produce el compuesto con un rendimiento del 25 %, en forma de un sólido de color marrón. PF: 218 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) u: 3204, 2937, 1618, 1589, 1552, 1516, 1430, 1315, 1275, 1107, 1062, 1029, 968, 792, 739, 674, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,29 (s, 3H, CH₃), 3,82 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,47 (sa, 2xCH₂(N)), 4,61 (s, 2H, CH₂), 4,65 (s, 2H, CH₂); 5,90 (s, 2H, CH₂), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H_{arom}), 7,30 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,88 (d, 2H, J = 6,6 Hz, 2xH_{arom}), 7,96 (s, 1H, H₈), 8,35 (s, 1H, CH), 8,74 (s, 1H, H₆), 9,55 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 47,6 (2xCH₂), 49,9 (CH₂), 56,6 (CH₂), 61,74 (CH₂), 68,2 (2xCH₂), 95,5 (CH₂), 115,3 (CH), 118,0 (CH), 119,5 (CH), 125,1 (CH), 129,8 (CH), 135,0 (Cq), 136,26 (Cq), 139,5 (Cq), 144,8 (Cq), 146,5 (CH), 147,8 (Cq), 157,9 (Cq), 158,9 (Cq), 159,6 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₃H₂₆N₇O₄ [M+H]⁺, m/z calculado 464,2046 m/z encontrado 464,2041.

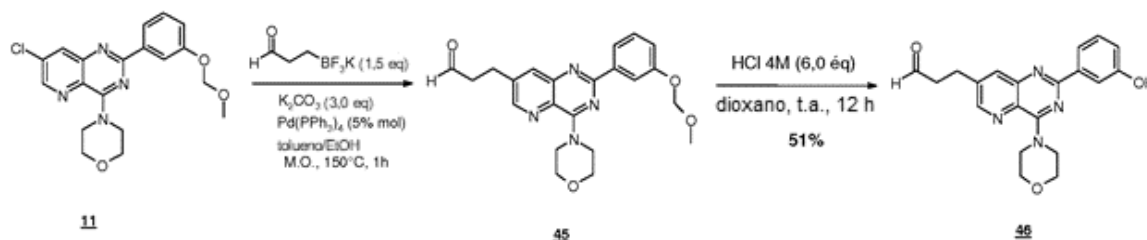
[1-([2-[3-(metoximetoxi)fenil]-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metanol (60):

Bajo atmósfera inerte, en un matraz redondo de 10 ml, 70 mg (0,17 mmol; 1 eq.) de (38) se puso en suspensión en 3 ml de acetonitrilo. Se añadió trietilamina gota a gota, hasta obtener una disolución perfecta del compuesto en la solución. Se añadieron a continuación 2 mg (0,008 mmol; 0,05 eq.) de yoduro de cobre y 11 µl (0,187 mmol, 1,1 eq.) de alcohol propargílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (acetato de etilo 100%) lo que permite aislar un sólido amorfo de color blanco con un rendimiento del 51 %. Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) u: 3154, 2962, 2848, 1605, 1556, 1495, 1458, 1348, 1266, 1115, 1025, 886, 739, 678, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,55 (s, 3H, CH₃), 3,94 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,61 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 4,84 (s, 2H, CH₂), 5,30 (s, 2H, CH₂), 5,75 (s, 2H, CH₂), 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,58 (s, 1H, CH), 8,02 (m, 2H, H₈ et H_{arom}), 8,10 (m, 1H, H_{arom}), 8,60 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,1 (2xCH₂), 51,6 (CH₂), 56,1 (CH₃), 57,4 (CH₂), 67,5 (2xCH₂), 94,53 (CH₂), 116,3 (CH), 118,5 (CH), 122,2 (CH), 123,4 (Cq), 129,4 (CH), 135,3 (CH), 134,4 (Cq), 135,0 (Cq), 139,0 (CH), 145,9 (CH), 152,7 (Cq), 157,8 (Cq), 158,4 (Cq), 160,5 (Cq), 167,0 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₁H₂₁N₇O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 464,2046 m/z encontrado 464,2041.

3-(7-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol (61):

Bajo atmósfera inerte, en un matraz redondo de 10 ml, 35 mg (0,17 mmol; 1 eq.) de (38) se disolvieron en 4 ml de diclorometano. A 0°C, se añadieron 11 µl (0,083 mmol, 1,1 eq) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) gota a gota. Al cabo de una hora, se añadieron 22 µl (0,34 mmol, 2 eq) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla se agitó siempre a 0°C durante 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se extrajo 3 veces con acetato de etilo (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. La etapa de desprotección del MOM se realizó directamente con el residuo para obtener un sólido de color amarillento (61) con un rendimiento del 62%. PF: 168 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹) u: 3354, 3046, 1620, 1562, 1506, 1425, 1314, 1266, 1115, 1025, 886, 739, 678, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,86 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,56 (s, 4H, 2xCH₂(N)), 5,55 (d, 2H, J = 48 Hz, CH₂F), 6,01 (s, 2H, CH₂), 7,03 (m, 1H, H_{arom}), 7,39 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,77 (m, 1H, H_{arom}), 7,83 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₈), 8,09 (s, 1H, CH), 8,56 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₆), 8,86 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 47,6 (2xCH₂), 49,9 (CH₂), 55,0 (CH₂), 66,4 (2xCH₂), 76,4 (d, J = 159 Hz, CH₂), 114,8 (CH), 117,6 (CH), 119,0 (CH), 123,4 (Cq), 129,3 (CH), 131,8 (CH), 134,4 (Cq), 136,0 (Cq), 139,0 (CH), 145,9 (CH), 147,3 (Cq), 148,6 (Cq), 157,4 (Cq), 158,4 (Cq), 159,2 (Cq); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ: -202,6 (CH₂F); HRMS (EI-MS): C₂₁H₂₁N₇O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 422,1741 m/z encontrado 422,1735.

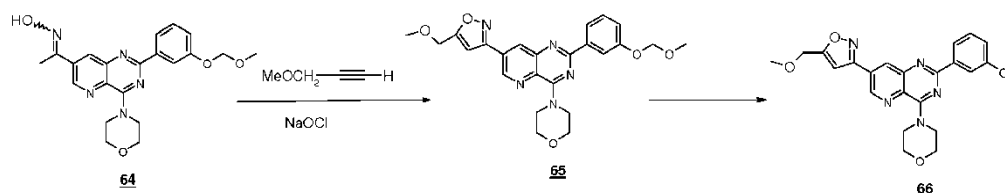
A.5.9. Preparación de derivados de aldehído en posición C7



3-(2-(3-(metoximetoxi)fenil)-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)propanal (46): El compuesto (45) se sintetizó a partir del compuesto (11) (110 mg, 0,284 mmoles) siguiendo el procedimiento general B anteriormente descrito.

- 5 El intermedio de reacción (45) se diluyó directamente en dioxano y 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso se añadieron al medio (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 51 %. PF: 213 °C. Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}): 2866, 1723, 1542, 1515, 1423, 1368, 1109, 1023, 882, 743; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,90 (dd, 2H, $J = 7,1$ Hz, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 3,10 (dd, 2H, $J = 7,2$ Hz, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 3,89-3,93 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2(\text{O})$), 4,55-4,58 (sa, 4H, $2 \times \text{CH}_2(\text{N})$), 6,98 (ddd, 1H, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}), 7,32 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 7,94-7,97 (m, 3H, $2 \times \text{H}_{\text{arom}}$, H_8), 8,54 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H_6), 9,83 (s, 1H, CHO); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 25,1 (CH_2), 44,1 (CH_2), 48,0 ($2 \times \text{CH}_2$), 67,3 ($2 \times \text{CH}_2$), 115,3 (CH), 117,7 (CH), 120,9 (CH), 129,6 (CH), 131,5 (Cq), 134,3 (CH), 139,8 (Cq), 139,9 (Cq), 147,2 (CH), 147,9 (Cq), 156,1 (Cq), 159,1 (Cq), 160,1 (Cq), 200,1 (CH); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, m/z calculado 365,1659; m/z encontrado 365,1661.

A.5.10. Preparación de derivados de isoxazol en posición 7

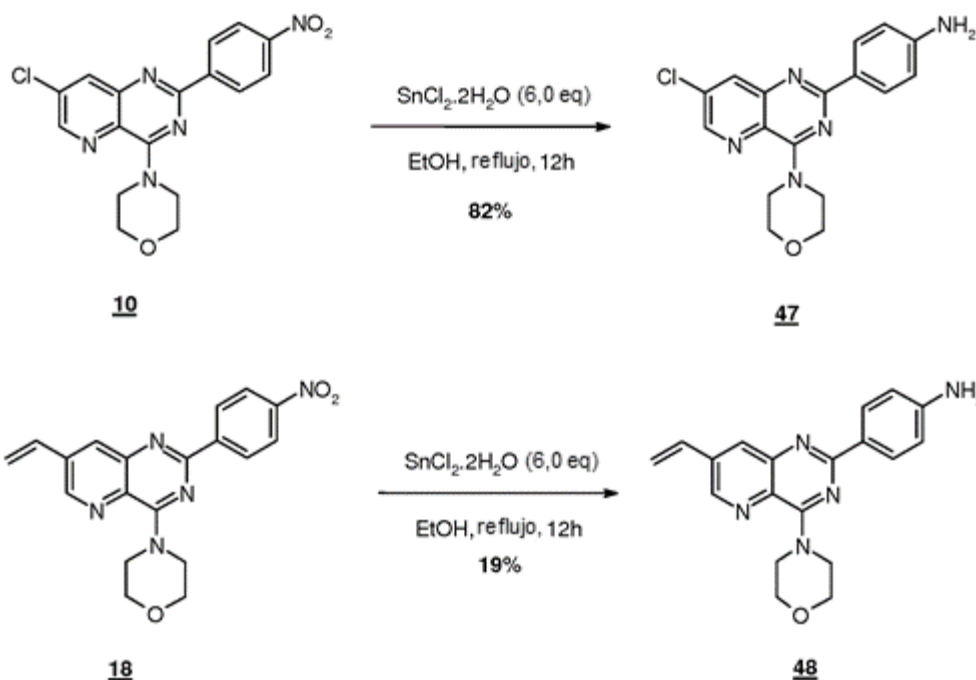


4-{2-[3-(metoximetoxi)fenil]-7-[[5-(metoximetil)-1,2-oxazol-3-il]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il}morfolina (65):

- 20 En un matraz redondo de 10 ml, 88mg (0,22 mmol; 1 eq.) de (64) se disolvió en 4 ml de tetrahidrofurano (THF). Se añadieron 20 μl (0,22 mmol, 1,1 eq.) de éter metoxipropargílico y 246 μl (15% en agua, 0,43 mmol, 2 eq) de hipoclorito de sodio. Al cabo de una noche a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml). La fase orgánica se extrajo 3 veces con acetato de etilo (10 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de sílice a presión (AE/ EP 1/1) lo que permite aislar aceite de color amarillento con un rendimiento del 50%. Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}): 2923, 2852, 1701, 1640, 1508, 1461, 1426, 1268, 1154, 1116, 1071, 1008, 957, 739; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,41 (s, 3H, CH_3), 3,52 (s, 3H, CH_3), 3,92 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2(\text{O})$), 4,20 (s, 2H, CH_2), 4,50 (s, 2H, CH_2), 4,60 (sa, 4H, $2 \times \text{CH}_2(\text{N})$), 5,28 (s, 2H, CH_2), 6,88 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH), 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{arom}), 6,11 (s, 1H, CH), 7,17 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (m, 1H, H_{arom}), 8,15 (m, 3H, H_8 et $2 \times \text{H}_{\text{arom}}$), 8,58 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_6), RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 30,0 (CH_2), 47,7 ($2 \times \text{CH}_2$), 56,2 (CH_3), 59,16 (CH_3), 65,7 (CH_2), 67,4 ($2 \times \text{CH}_2$), 94,8 (CH_2), 100,1 (Cq), 102,5 (CH), 116,5 (CH), 118,3 (CH), 122,1 (CH), 129,4 (CH), 135,4 (Cq), 136,5 (CH), 136,2 (Cq), 146,9 (CH), 157,2 (Cq), 157,7 (Cq), 159,2 (Cq), 161,2 (Cq), 170,13 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, m/z calculado 478,2090, m/z encontrado 478,2085.

3-(7-[[5-(metoximetil)-1,2-oxazol-3-il]metil]-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol (66): El compuesto (66) se sintetizó a partir del compuesto (65) (50 mg, 0,123 mmol) por desprotección del MOM según los procedimientos descritos anteriormente. Se obtuvo un sólido de color amarillo con un rendimiento del 98 %.

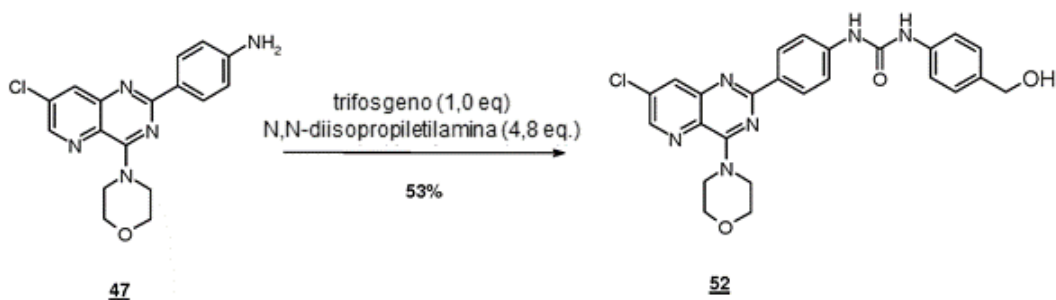
- 35 PF: 169 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}): 3200, 2911, 1701, 1640, 1508, 1461, 1426, 1268, 1154, 1116, 1071, 1008, 957, 739; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,52 (s, 3H, CH_3), 3,90 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2(\text{O})$), 4,37 (s, 2H, CH_2), 4,54 (s, 2H, CH_2), 4,69 (sa, 4H, $2 \times \text{CH}_2(\text{N})$), 6,88 (s, 1H, CH), 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{arom}), 7,12 (m, 1H, H_{arom}), 7,80 (m, 2H, H_{arom}), 8,38 (m, 1H, H_8), 8,88 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_6), 10,0 (sa, 1H, OH); RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 30,0 (CH_2), 47,7 ($2 \times \text{CH}_2$), 58,2 (CH_3), 66,0 (CH_2), 68,4 ($2 \times \text{CH}_2$), 104,5 (CH), 116,5 (CH), 118,3 (CH), 120,1 (CH), 130,6 (CH), 135,4 (Cq), 136,5 (CH), 136,2 (Cq), 139,8 (Cq), 146,9 (CH), 147,0 (Cq), 157,7 (Cq), 159,2 (Cq), 163,1 (Cq), 170,13 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, m/z calculado 434,1828, m/z encontrado 434,1823.

A.6. Reducción del grupo nitro

5 **4-(7-cloro-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)anilina (47)**: En un matraz redondo de 50 ml, 120 mg (0,323 mmol; 1,0 eq.) de **(10)** se disolvieron en etanol (20 ml), 437 mg (1,94 mmol; 6 eq.) de hidrato de cloruro de estaño (II) se añadieron al medio de reacción. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. A continuación el etanol se evaporó, y el residuo se capturó en una solución acuosa de NaOH 1 M (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto esperado se aisló sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 82 %. PF: 220 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) ν : 3419, 3323, 3205, 2966, 2865, 1609, 1587, 1518, 1426, 1306, 1109, 1025, 925; RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,80-3,83 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2(\text{O})$), 4,44 (sa, 4H, 2x $\text{CH}_2(\text{N})$), 5,71 (s, 2H, NH_2), 6,64 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2x H_{arom}), 8,16 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2x H_{arom}), 8,19 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H_8), 8,65 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H_6); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : ; HRMS (EI-MS): $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z calculado 342,1116, m/z encontrado 342,1117.

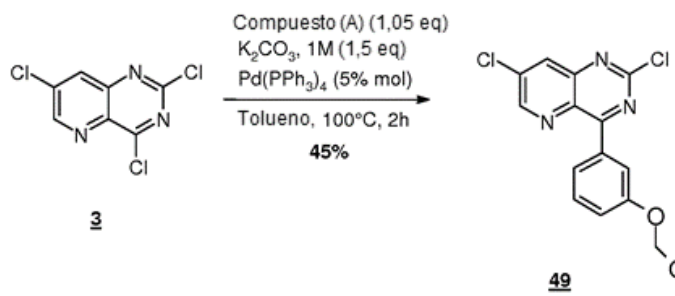
15 **4-(4-morfolino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-2-il)anilina (48)**: En un matraz redondo de 25 ml, 60 mg (0,162 mmol; 1,0 eq.) de **(18)** se disolvieron en etanol (15 ml), 219 mg (0,97 mmol, 6,0 eq.) de dihidrato de cloruro de estaño (II) se añadieron al medio. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. Tras concentración a presión reducida, el residuo se capturó en una solución acuosa de NaOH 1 M (80 ml) que se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica resultante se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto **(48)** se aisló en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 19 % sin purificación adicional. PF: >260 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) ν : 3028, 2972, 2920, 1602, 1553, 1519, 1437, 1345, 1109, 867; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,90-3,94 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2(\text{O})$), 4,56-4,53 (sa, 4H, 2x $\text{CH}_2(\text{N})$), 5,54 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, $\text{CH}_{2\text{alqueno}}$), 6,04 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz, $\text{CH}_{2\text{alqueno}}$), 6,75 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2x H_{arom}), 6,84 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 17,7$ Hz, $\text{CH}_{\text{alqueno}}$), 8,06 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H_8), 8,32 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2x H_{arom}), 8,67 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H_6); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 48,2 (2x CH_2), 67,4 (2x CH_2), 114,7 (2xCH), 118,6 (CH_2), 128,7 (Cq), 130,2 (2xCH), 132,2 (Cq), 132,3 (CH), 133,3 (CH), 135,9 (Cq), 144,1 (CH), 148,5 (Cq), 148,9 (Cq), 159,3 (Cq), 160,6 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z calculado 335,1662, m/z encontrado 335,1666.

A.8. Formación de urea



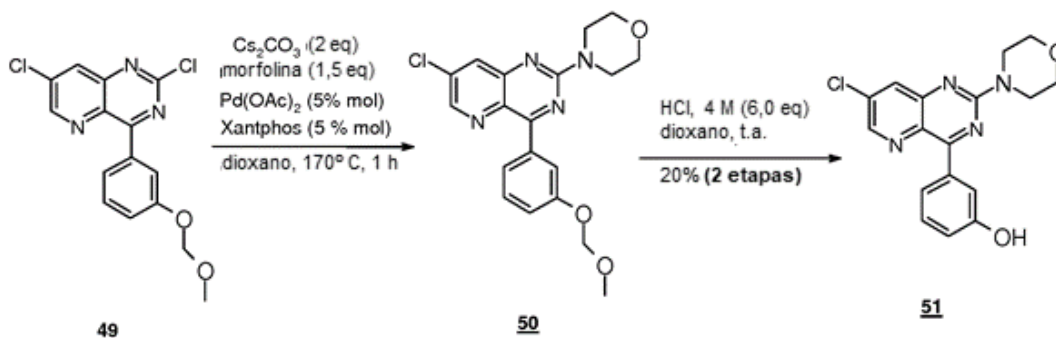
1-(4-(7-cloro-4-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(4-metoxifenil)urea (52): En atmósfera de argón, 26 mg (0,09 mmol; 1 eq.) de trifosgeno se disolvieron en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro a -78 °C. Una solución que contiene 90 mg (0,26 mmol; 3 eq.) de (**47**) así como 71 µl (0,42 mmol, 4,8 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina, disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron gota a gota a la solución enfriada de trifosgeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 minutos, y después a temperatura ambiente. 26 mg (0,26 mmol, 3 eq.) de 4-hidroximetilfenilamina y 35 µl (0,21 mmol, 2,4 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina, disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano se añadieron seguidamente gota a gota. El medio de reacción se dejó posteriormente en agitación durante 24 horas. Este último se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 10 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El producto (**52**) se obtuvo sin purificación adicional con un rendimiento del 53 % en forma de un sólido de color amarillo. PF: > 260 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹): 3291, 2912, 2857, 1640, 1588, 1509, 1426, 1309, 1208, 1111; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,80 (s, 4H, 2xCH₂(O)), 4,42 (s, 2H, CH₂), 4,46 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 7,21 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, 2xH_{arom}), 7,43 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, 2xH_{arom}), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, 2xH_{arom}), 8,25 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H₈), 8,34 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, 2xH_{arom}), 8,69 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H₆), 9,24 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,1 (2xCH₂), 63,1 (CH₂), 66,8 (2xCH₂), 117,7 (2xCH), 118,3 (2xCH), 127,6 (2xCH), 129,6 (2xCH), 130,9 (Cq), 131,0 (Cq), 134,0 (CH), 136,4 (Cq), 138,7 (Cq), 143,1 (Cq), 144,9 (CH), 148,9 (Cq), 152,9 (Cq), 152,9 (Cq), 158,8 (Cq), 160,2 (Cq); HRMS (EI-MS): C₂₅H₂₃ClN₆O₃ [M+H]⁺, m/z calculado 491,1593, m/z encontrado 491,1594.

20 A.8 Acoplamiento de Suzuki en la posición 4 del compuesto (3)



2,7-dicloro-4-(3-(metoximetoxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidina (49): En atmósfera inerte, en un matraz redondo de 25 ml, 200 mg (0,85 mmol, 1,0 eq.) de (**3**) se disolvieron en tolueno (10 ml). 145 mg (0,90 mmol, 1,05 eq.) de ácido 3-metoximetoxifenilborónico, una solución acuosa (1 ml) que contiene 176 mg (1,28 mmol, 1,5 eq.) de carbonato de potasio, después 49 mg (0,05 mmol, 0,05 eq.) de tetraquis trifenilfosfina se añadieron al medio. La mezcla se calentó a continuación a 100 °C durante 2 horas. Tras concentración a presión reducida, el residuo se capturó en diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó directamente a continuación mediante cromatografía en gel de sílice con (DCM/MeOH, 99/1) para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 43 %. PF: 214 °C. Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹): 2972, 1592, 1556, 1492, 1460, 1381, 1335, 1242, 1142, 746; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,82 (s, 3H, CH₃), 5,30 (s, 2H, CH₂), 6,96 (s, 1H, H_{arom}), 7,35 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H_{arom}), 7,94 (s, 2H, 2xH_{arom}), 8,48 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz, H₈), 8,92 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 56,3 (CH₃), 94,5 (CH₂), 115,0 (CH), 118,5 (CH), 119,3 (CH), 129,7 (CH), 134,0 (CH), 138,0 (Cq), 142,1 (Cq), 149,1 (CH), 157,6 (Cq), 160,5 (Cq), 162,9 (Cq), 163,8 (Cq), 165,6 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 337,0228; m/z encontrado 337,0316.

A.9 Funcionalización en posición C2 del compuesto (49)



3-(7-cloro-2-morfolinopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)fenol (51): En un vial de 5 ml, 150 mg (0,45 mmol, 1,0 eq.) de (49) se disolvieron en dioxano (10 ml), 60 μ l (0,67 mmol, 1,5 eq.) de morfolina, 291 mg (0,9 mmol, 2,0 eq.) de carbonato de cesio, después 5 mg (0,05 mmol, 0,1 eq.) de acetato de paladio y 13 mg (0,2 mmol, 0,05 eq.) de xantfós se añadieron al medio. La mezcla se calentó a continuación a 170 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. Tras concentración a presión reducida, el residuo se capturó en diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (2 x 10 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a una primera etapa de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (DCM/MeOH, 99/1).

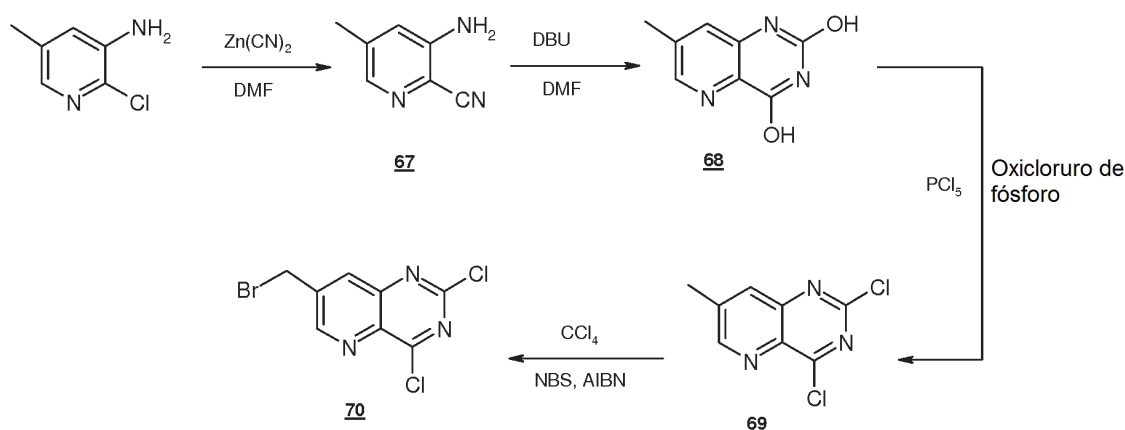
El producto intermedio obtenido (50), que contenía impurezas, se sometió a una segunda reacción de desprotección para separar el producto deseado de las impurezas por filtración. (50) se diluyó directamente en dioxano y 6 eq. de una solución de ácido clorhídrico gaseoso se añadieron al medio (4 M en dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una a tres horas. El precipitado se lavó con éter de petróleo, y después se recuperó mediante filtración para obtener un producto final en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 20 %.

PF: 231 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm^{-1}): 3183, 1595, 1563, 1438, 1338, 1231, 1114, 996, 728; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,44-3,36 (m, 4H, $2 \times CH_2(O)$), 3,98-3,84 (m, 4H, $2 \times CH_2(N)$), 7,18 (ddd, 1H, $J = 1,0$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,48-7,35 (m, 2H, $2 \times H_{arom}$), 8,20 (m, 2H, H_{arom} y H_8), 8,70 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H_6); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44,1 ($2 \times CH_2$), 65,3 ($2 \times CH_2$), 116,2 (CH), 118,1 (CH), 118,7 (CH), 129,6 (CH), 133,2 (CH), 138,1 (Cq), 141,8 (Cq), 149,7 (CH), 158,2 (Cq), 160,1 (Cq), 162,3 (Cq), 163,1 (Cq), 165,6 (Cq); HRMS (EI-MS): $C_{17}H_{15}ClN_4O_2[M+H]^+$, m/z calculado 343,0884; m/z encontrado 343,0921.

B. Preparación de los compuestos de urea de la invención

B.1. Preparación de los compuestos intermedios sustituidos en posición 7

B.1.1. Preparación de los compuestos intermedios de síntesis



3-amino-5-metilpiridina-2-carbonitrilo (67): En atmósfera de argón, en un vial de 20 ml, 1,0 g (7 mmol, 1 eq.) de 2-cloro-5-metilpiridina-3-amina se disolvió en 15 ml de DMF anhidro. Se añadieron 821 mg (7 mmol, 1 eq.) de $Zn(CN)_2$. A continuación, la solución se desgasificó durante 10 minutos y se añadieron 405 mg (0,35 mmol, 0,05 eq.) de tetraquis(trifenilfosfino) paladio(0). La mezcla se calentó a 105 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AE/ EP 2/8) lo que permite aislar un sólido de color blanco con un rendimiento del 65%.

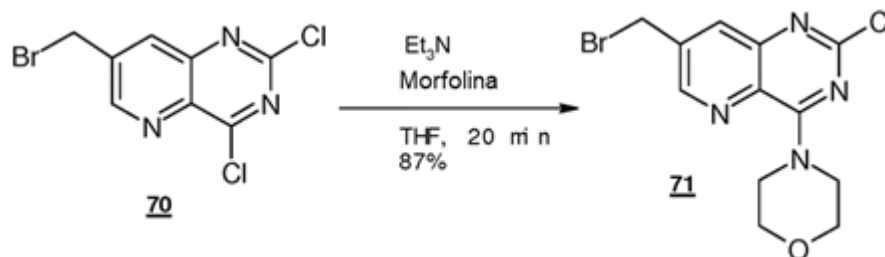
PF: 154 °C Infrarrojo (Diamand ATR, cm^{-1}): 3404, 2216, 1600, 1465, 1339, 1230, 858, 739; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,34 (m, 3H, CH_3), 4,37 (sa, 2H, NH_2), 6,93 (m, 1H, H_{arom}), 7,93 (m, 1H, H_{arom}); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 28,7 (CH_3), 114,9 (CH), 116,3 (CN), 122,6 (CH), 138,6 (Cq), 142,2 (CH), 146,3 (Cq).

7-metilpirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (68): Bajo atmósfera de dióxido de carbono, en un vial de 20 ml, 400 mg (3,0 mmol, 1 eq) de 3-amino-5-metilpiridina-2-carbonitrilo se disolvieron en 8 ml de DMF anhidro. Se añadieron 448 μ l (3,0 mmol, 1 eq) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). A continuación, la solución se desgasificó durante 15 minutos y el vial se selló. La mezcla se calentó a 105 °C durante 6 horas (precipitación del producto). A 0°C, se añadieron 2 ml de HCl 1 M. El precipitado se filtró al vacío, lo que permite aislar un sólido de color beige con un rendimiento del 90%. PF >260°C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm^{-1}) u 3052, 1673, 1410, 1127, 846, 820, 686; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,34 (s, 3H, CH₃), 7,34 (s, 1H, H_{arom}), 7,93 (s, 1H, H_{arom}) 11,07 (sa, 2H, 2xOH); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 18,6 (CH₃), 123,46 (CH), 129,74 (Cq), 138,5 (Cq), 139,7 (Cq), 146,2 (CH), 150,5 (Cq), 161,7 (Cq). HRMS (EI-MS): C₈H₇N₃O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 178,0617, m/z encontrado 178,0611.

2,4-dicloro-7-metilpirido[3,2-d]pirimidina (69): En un matraz redondo de 50 ml, 1 g (6,65 mmol; 1,0 eq.) de 7-metilpirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (68) se puso en suspensión en 10 ml de oxocloruro de fósforo y 4,7 g (22,60 mmol; 4,0 eq.) de PCl₅. El conjunto se calentó a 130 °C. Después de 12 horas de reacción, el exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se llevó a 0 °C mediante un baño de hielo y posteriormente se solubilizó en diclorometano (150 ml), la mezcla se vertió sobre una mezcla de agua/hielo (200 ml) sin basificación alguna. Después de volver a la temperatura ambiente, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice a presión (AE/EP, 2/8) para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 70 %. PF: 146 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm^{-1}) u 1539, 1439, 1398, 1255, 1137, 1004, 869, 698, 690; RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,68 (m, 3H, CH₃), 8,08 (m, 1H, H_a), 8,99 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H_b); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl₃) δ : 20,7 (CH₃), 135,8 (CH), 136,4 (Cq), 143,2 (Cq), 150,4 (Cq), 156,6 (CH), 157,0 (Cq), 166,7 (Cq); HRMS (EI-MS): C₇H₂Cl₂N₃ [M+H]⁺, m/z calculado 213,9939, m/z encontrado 213,9933.

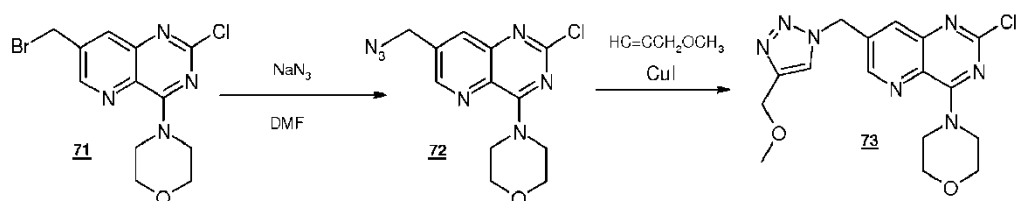
7-(bromometil)-2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (70): En atmósfera de argón, en un matraz redondo de 20 ml, 206 mg (0,99 mmol, 1 eq) de 2,4-dicloro-7-metilpirido[3,2-d]pirimidina (69) se puso en suspensión en 15 ml de tetraclorometano (CCl₄) anhidro. Se añadieron a continuación 193 mg (1,09 mmol, 1,1eq) de n-bromosuccimida (NBS) y 20 mg (0,12 mmol, 0,12 eq) de azobisisobutironitrilo (AIBN). La solución se desgasificó durante 15 minutos y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre algodón y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AE/EP 2/8) lo que permite aislar un sólido de color blanco con un rendimiento del 27%. Infrarrojo (cm^{-1}) u: 1538, 1440, 1380, 1331, 1266, 1209, 927, 868, 698; RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4,60 (s, 2H, CH₂), 8,26 (m, 1H, H_a), 9,12 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H_b); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl₃) δ : 27,4 (CH₃), 135,8 (CH), 136,4 (Cq), 143,2 (Cq), 154,4 (Cq), 156,6 (CH), 157,0 (Cq), 166,7 (Cq); HRMS (EI-MS): C₈H₄BrCl₂N₃ [M+H]⁺, m/z calculado 213,9939, m/z encontrado 213,9933.

B. 1.2. Acoplamiento de Suzuki en la posición 4



4-[7-(bromometil)-2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (71): En atmósfera de argón, en un matraz redondo de 10 ml, 49 mg (0,16 mmol, 1 eq) de 7-(bromometil)-2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (70) se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. A 0°C, se añadieron a continuación 14,7 μ l (0,16 mmol, 1eq) de morfolina diluida en 1 ml de THF anhidro y 23,3 μ l (0,16 mmol, 1eq) de trietilamina. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C. A continuación se introdujo una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se extrajo 3 veces con acetato de etilo (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AE/EP 2/9) lo que permite aislar un sólido de color blanco con un rendimiento del 87%. PF: 192°C; MP Infrarrojo (cm^{-1}) u: 3033, 2978, 2861, 1614, 1557, 1430, 1324, 1292, 1136, 1001, 872; RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,87 (t, 4H, J = 2,0 Hz, 2xCH₂(O)), 4,56 (sa, 6H, CH₂ et 2xCH₂(N)), 7,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H_a), 8,69 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H_b); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl₃) δ : 28,2 (CH₂), 48,5 (2xCH₂), 67,2 (2xCH₂), 132,2 (Cq), 134,8 (CH), 137,7 (Cq), 147,8 (CH), 148,8 (Cq), 157,6 (Cq), 159,3 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₂H₁₂BrClN₄O [M+H]⁺, m/z calculado 342,9961, m/z encontrado 342,9956.

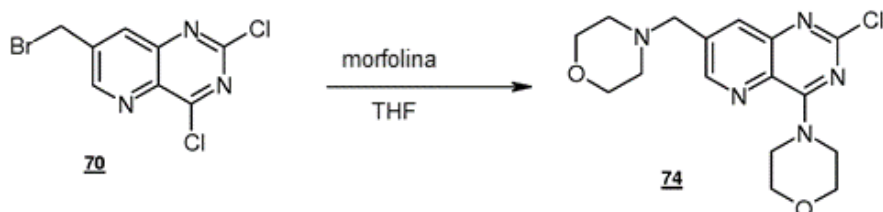
B. 1.3. Funcionalización en la posición 7



5 **4-[7-(azidometil)-2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (72):** En un matraz redondo de 20 ml, 141 mg (0,409 mmol; 1 eq.) de (**71**) se diluyeron en 10 ml de dimetilformamida secado sobre tamiz 4Å, así como 40 mg (0,615 mmol; 1,5 eq.) de azida de sodio. La mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Se añadieron 20 ml de agua y 20 ml de diclorometano (DCM). La fase orgánica se extrajo 3 veces con DCM (10ml), se lavó con una solución salina (2x 20 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido de color beige con un rendimiento del 97%. PF: 118°C; MP Infrarrojo (cm⁻¹): 3033, 2978, 2861, 1614, 1557, 1430, 1324, 1292, 1136, 1001, 872; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,87 (t, 4H, J = 2,0 Hz, 2xCH₂(O)), 4,56 (sa, 6H, CH₂ et 2xCH₂(N)), 7,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₈), 8,69(d, 1H, J = 2,0 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 48,5 (2xCH₂), 51,9 (CH₂), 67,2 (2xCH₂), 132,2 (Cq), 134,8 (CH), 137,7 (Cq), 147,8 (CH), 148,8 (Cq), 157,6 (Cq), 159,3 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₂H₁₃ClN₇O[M+H]⁺, m/z calculado 306,0870, m/z encontrado 306,0865.

15 **4-(2-cloro-7-[(4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (73):** En un matraz redondo de 10 ml, 21 mg (0,395 mmol; 1,0 eq.) de (**72**) se puso en suspensión en 3 ml de acetonitrilo. 4 mg (0,02 mmol; 0,05 eq.) de yoduro de cobre y 37 μl (0,434 mmol, 1,1 eq.) de éter metoxipropargílico se añadieron a lo anterior. Se añadió trietilamina gota a gota, hasta obtener una disolución perfecta del compuesto en la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y, después se concentró a presión reducida. El compuesto (**73**) se aisló tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AE, 100%) con un rendimiento del 67%, en forma de un sólido de color blanco. PF: 166 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 2913, 2856, 1558, 1516, 1430, 1315, 1275, 1107, 1062, 1029, 968, 792, 739, 674, 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,41 (s, 3H, CH₃), 3,85 (m, 4H, 2xCH₂(O)), 4,58 (m, 6H, CH₂ y 2xCH₂(N)), 5,70 (s, 2H, CH₂), 7,56 (s, 1H, H_{triazol}), 7,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₈), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 47,6 (2xCH₂), 50,7 (CH₂), 58,26 (CH₃), 66,0 (CH₂), 67,3 (2xCH₂), 122,7 (CH), 132,3 (Cq) 133,9 (CH), 134,5 (Cq), 145,9 (CH), 148,0 (Cq), 158,0 (Cq), 159,6 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₆H₁₉ClN₇O₂[M+H]⁺, m/z calculado 376,1289 m/z encontrado 376,1283.

B. 1.4. Funcionalización en las posiciones 4 y 7

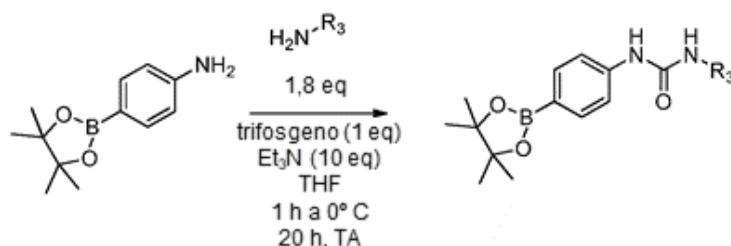


4-[2-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (74):

30 En atmósfera de argón, en un matraz redondo de 10 ml, 75 mg (0,253 mmol, 1 eq) de 7-(bromometil)-2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (**73**) se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro. A 0°C, se añadieron a continuación 29,4 μl (0,506 mmol, 2 eq) de morfolina diluida en 1 ml de THF anhidro y 46,6 μl (0,506 mmol, 2 eq) de trietilamina. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se extrajo 3 veces con acetato de etilo (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AE/ EP 1/1) lo que permite aislar un sólido de color blanco con un rendimiento del 83%. PF: 162°C; MP Infrarrojo (cm⁻¹): 3148, 3048, 2840, 1555, 1531, 1430, 1324, 1253, 1136, 950, 872, 640; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,47 (t, 4H, J = 2,0 Hz, 2xCH₂(O)), 3,64 (s, 2H, CH₂), 3,70 (t, 4H, J = 2,0 2xCH₂(N)), 3,85 (t, 4H, J = 2,0 Hz, 2xCH₂(O)), 4,57 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 7,92 (m, 1H, H₈), 8,66 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₆); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 49,6 (2xCH₂), 54,9 (2xCH₂), 61,6 (CH₂), 68,3 (2xCH₂), 68,6 (2xCH₂), 133,2 (Cq), 136,1 (CH), 139,7 (Cq), 149,1 (CH), 150,2 (Cq), 158,6 (Cq), 160,7 (Cq); HRMS (EI-MS): C₁₆H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺, m/z calculado 350,1384, m/z encontrado 350,1378.

B.2. Preparación de los compuestos intermedios de pinacol éster

Procedimiento general:

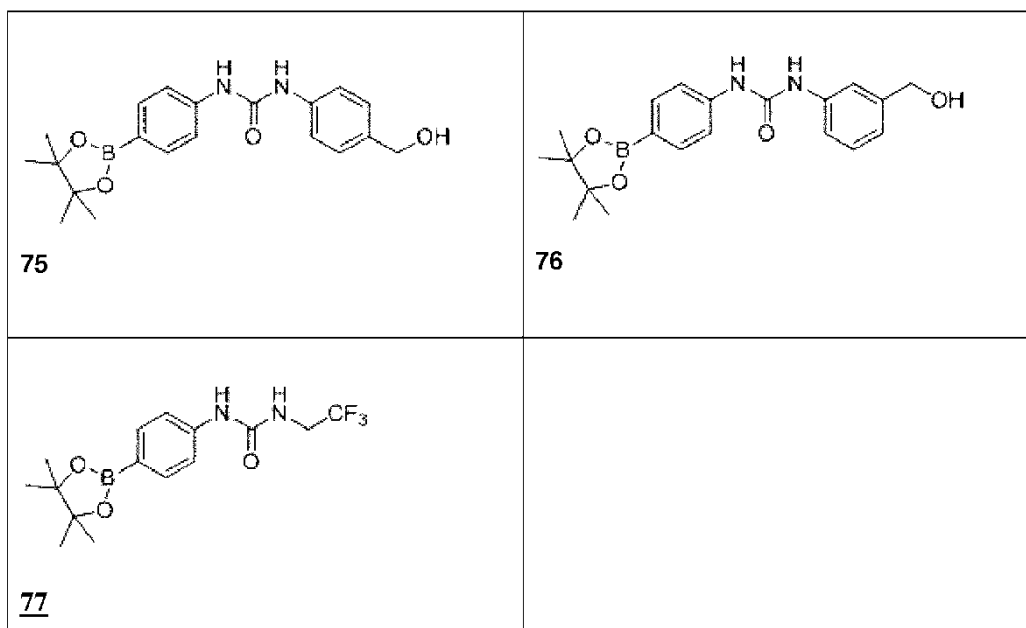
**75-77**

Bajo atmósfera inerte, en un matraz redondo de 10 ml, 1,2 eq de 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se disolvieron en 5 ml de THF. A 0°C, se añadió 1 eq de trifosgeno y 10 eq de trietilamina. Al cabo de una hora a 0°C, se añadieron 1,87 eq de amina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se diluyó en acetato de etilo (30 ml) y en agua (20 ml). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. Los compuestos se aislaron después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión.

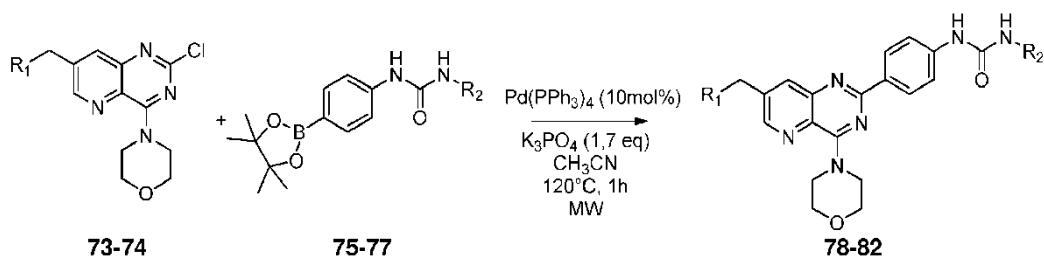
1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea (75): El compuesto (75) se sintetizó a partir de 4-(aminofenil)metanol (87 mg, 0,71 mmol) siguiendo el procedimiento general para dar un sólido de color amarillento con un rendimiento del 60 %. PF: 184 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) ν : 3261, 3114, 2980, 1597, 1531, 1483, 1438, 1230, 1107, 968, 858, 739; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,28 (s, 12H, 4xCH₃), 4,42(d, 2H, *J* = 5,6 Hz, CH₂), 5,05 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, OH), 7,23 (m, 2H, H_{arom}), 7,43 (m, 4H, H_{arom}), 7,60 (m, 2H, H_{arom}), 8,65 (s, 1H, NH), 8,75 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 25,2 (4xCH₃), 63,1 (CH₂), 83,8 (Cq), 117,47 (2xCH_{arom}), 118,5 (2xCH_{arom}), 127,6 (2xCH_{arom}), 135,6 (2xCH_{arom}), 136,6 (Cq), 138,6 (Cq), 143,2 (Cq), 152,8 (Cq); RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 20,0 (s, B); HRMS (EI-MS): C₂₀H₂₆BN₂O₄[M+H]⁺, m/z calculado 369,1986, m/z encontrado 369,1984.

1-[3-(hidroximetil)fenil]-3-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea (76): El compuesto (76) se sintetizó a partir de 3-(aminofenil)metanol (87 mg, 0,71 mmol) siguiendo el procedimiento general para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 43 %. PF: 190°C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) ν : 3261, 3114, 2980, 1597, 1531, 1483, 1438, 1230, 1107, 968, 858, 739; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,28 (s, 12H, 4xCH₃), 4,42 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz, CH₂), 5,20 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, OH), 6,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (m, 4H, H_{arom}), 7,60 (m, 2H, H_{arom}), 8,65 (s, 1H, NH), 8,75 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 25,2 (4xCH₃), 63,1 (CH₂), 83,4 (Cq), 116,7 (CH), 117,0 (CH), 117,47 (2xCH_{arom}), 120,0 (CH_{arom}), 128,6 (CH_{arom}), 135,9 (2xCH_{arom}), 139,8 (Cq), 143,2 (Cq), 143,7 (Cq), 152,8 (Cq); RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 20,0 (s, B); HRMS (EI-MS): C₂₀H₂₆BN₂O₄[M+H]⁺, m/z calculado 369,1986, m/z encontrado 369,1984.

1-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (77): El compuesto (77) se sintetizó a partir de 2,2,2-trifluoroetanamina (266 μ l, 1,53 mmol) siguiendo el procedimiento general para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 60 %. PF: 134 °C; Infrarrojo (Diamand ATR, cm⁻¹) ν : 3337, 1646, 1596, 1560, 1399, 1360, 1515, 1240, 1597, 1230, 1107, 968, 858, 739; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,28 (s, 12H, 4xCH₃), 4,42(d, 2H, *J* = 5,6 Hz, CH₂), 5,05 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, OH), 7,23 (m, 2H, H_{arom}), 7,43 (m, 4H, H_{arom}), 7,60 (m, 2H, H_{arom}), 8,65 (s, 1H, NH), 8,75 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 25,2 (4xCH₃), 41,8 (m, CH₂), 83,7 (Cq), 117,47 (2xCH_{arom}), 125,2 (d, *J* = 277 Hz, Cq), 135,6 (2xCH_{arom}), 143,2 (2xCq), 154,9 (Cq), 157,4 (Cq); RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 20,0 (s, B); RMN ³¹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ : -69,5 (t, 3F, CF₃), HRMS (EI-MS): C₃₀H₃₄N₇O₄[M+H]⁺, m/z calculado 345,1597, m/z encontrado 345,1596.



B.3. Introducción de la función urea en la posición 2



Procedimiento general: En atmósfera de argón, en un vial de 5 ml, 1,0 eq. de 4-[2-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (74) o 4-(2-cloro-7-[[4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (73) se puso en suspensión en acetonitrilo (CH₃CN), 1,7 eq. de fosfato de potasio (C = 1.27 M), 1,2 eq. de pinacol éster se añadieron al medio, así como 0,10 eq. de tetraquis(trifenilfosfino) paladio(0). La mezcla se irradió con microondas a 120 °C durante 1 h. A continuación, el medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (precipitación del producto) y se filtró al vacío. El precipitado se lavó con DCM, acetato de etilo y MeOH.

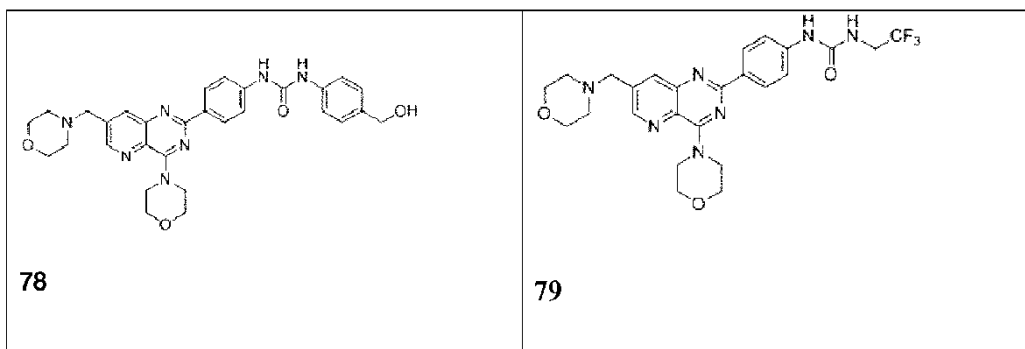
1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-{4-[4-(morfolin-4-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenil}urea (78): El compuesto (78) se sintetizó a partir de 4-[2-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (74) (66 mg, 0,19 mmol) siguiendo el procedimiento general anteriormente mencionado para obtener un sólido de color amarillento con un rendimiento del 56 %. PF >260 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 3338, 2856, 1597, 1531, 1483, 1438, 1230, 1107, 968, 858, 739; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,44 (t, 4H, *J* = 2,0 Hz, 2xCH₂(O)), 3,61 (t, 4H, *J* = 2,0 2xCH₂(N)), 3,70 (s, 2H, CH₂), 3,82 (t, 4H, *J* = 2,0 Hz, 2xCH₂(O)), 4,43 (s, 2H, CH₂) 4,51 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 7,23 (m,2H, H_{arom}), 7,43 (m,2H, H_{arom}), 7,60 (m,2H, H_{arom}), 8,03 (m, 1H, H₈), 8,36 (m,2H, H_{arom}), 8,61 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H₆); 9,00 (sa, 2H, 2xNH); RMN ¹³C (DEPT) (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 49,1 (2xCH₂), 53,6 (2xCH₂), 58,9 (CH₂), 63,2 (CH₂), 67,2 (2xCH₂), 67,3 (2xCH₂), 117,28 (2xCH_{arom}), 118,2 (2xCH_{arom}), 127,12 (2xCH_{arom}), 129,3 (2xCH_{arom}), 135,4 (CH), 147,8 (CH), HRMS (EI-MS): C₃₀H₃₄N₇O₄ [M+H]⁺, m/z calculado 556,2672, m/z encontrado 556,2667.

1-[4-[4-(morfolin-4-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (79): El compuesto (79) se sintetizó a partir de 4-[2-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (74) (45 mg, 0,13 mmol) siguiendo el procedimiento general anteriormente mencionado para dar un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 56 %. PF: 186-188 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm⁻¹): 3338, 3295, 1648, 1599, 1571, 1452, 1433, 1230, 1107, 1016, 968, 858, 739; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,44 (t, 4H, *J* = 2,0 Hz, 2xCH₂(O)), 3,61 (t, 4H, *J* = 2,0 2xCH₂(N)), 3,70 (s, 2H, CH₂), 3,82 (t, 4H, *J* = 2,0 Hz, 2xCH₂(O)), 4,43 (s, 2H, CH₂) 4,51 (sa, 4H, 2xCH₂(N)), 7,23 (m,2H, H_{arom}), 7,43 (m,2H, H_{arom}), 7,60 (m,2H, H_{arom}), 8,03 (m, 1H, H₈), 8,36 (m,2H, H_{arom}), 8,61 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H₆); 9,00 (sa, 2H, 2xNH); RMN ¹³C (DEPT) (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 49,1 (2xCH₂), 53,6 (2xCH₂), 58,9 (CH₂), 63,2 (CH₂), 67,2 (2xCH₂), 67,3 (2xCH₂), 117,28 (2xCH_{arom}), 118,2 (2xCH_{arom}), 127,12 (2xCH_{arom}), 129,3 (2xCH_{arom}), 135,4 (CH), 147,8 (CH), HRMS (EI-MS): C₃₀H₃₄N₇O₄ [M+H]⁺, m/z calculado 556,2672, m/z encontrado 556,2667.

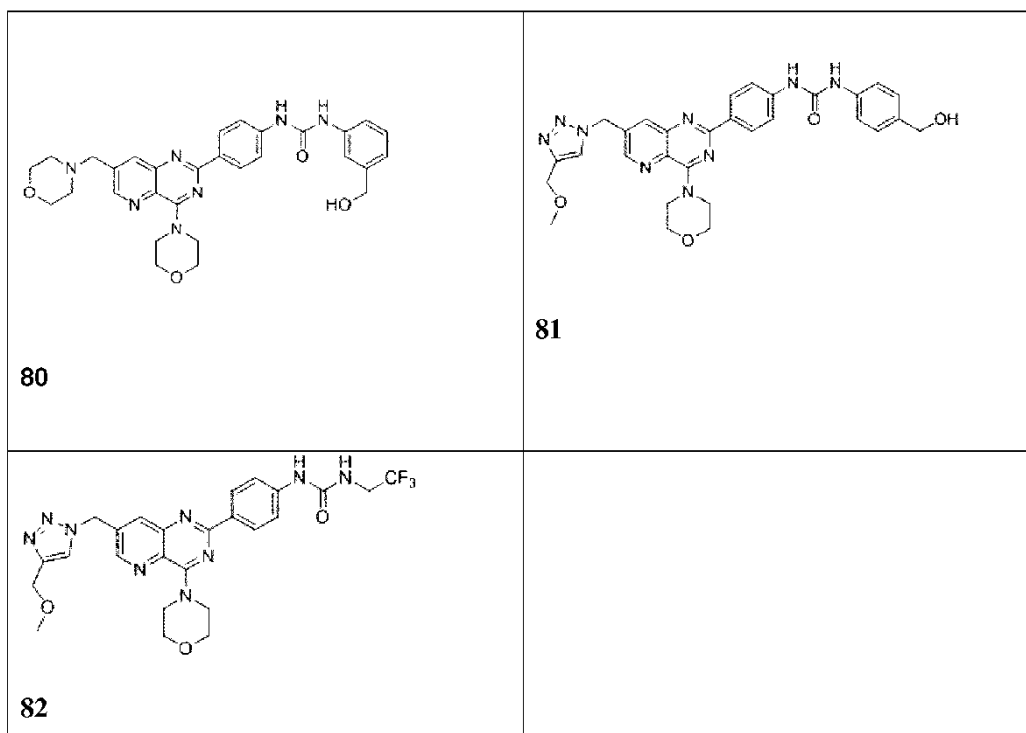
5 **1-[3-(hidroximetil)fenil]-3-[4-[4-(morfolin-4-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenil]urea (80):** El compuesto (80) se sintetizó a partir de 4-[2-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (74) (45 mg, 0,13 mmol) siguiendo el procedimiento general anteriormente mencionado para dar un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 34 %. PF: 200-202 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) u: 3338, 3281, 2857, 1699, 1596, 1483, 1438, 1230, 1107, 1029, 968, 858, 739; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,44 (t, 4H, $J = 2,0$ Hz, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 3,61 (t, 4H, $J = 2,0$ $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 3,70 (s, 2H, CH_2), 3,82 (t, 4H, $J = 2,0$ Hz, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 4,43 (s, 2H, CH_2) 4,51 (sa, 6H, CH_2 et $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 6,92 (m, 1H, H_{arom}), 7,23 (m, 1H, H_{arom}), 7,37 (m, 1H, H_{arom}), 7,47 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (m, 2H, H_{arom}), 8,04 (m, 1H, H_8), 8,36 (m, 2H, H_{arom}), 8,61 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H_6); 9,00 (sa, 2H, $2\times\text{NH}$); RMN ^{13}C (DEPT) (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 48,4 ($2\times\text{CH}_2$), 53,96 ($2\times\text{CH}_2$), 59,6 (CH_2), 65,6 (CH_2), 66,6 ($2\times\text{CH}_2$), 116,4 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 117,6 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 120,7 (CH_{arom}), 124,3 (CH_{arom}), 129,3 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 135,4 (CH), 147,8 (CH), HRMS (EI-MS): $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z calculado 556,2672, m/z encontrado 556,2667.

15 **1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[4-(7-[[4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenil]urea (81):** El compuesto (81) se sintetizó a partir de 4-(2-cloro-7-[[4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (73) (53 mg, 0,14 mmol) siguiendo el procedimiento general anteriormente mencionado para obtener un sólido de color amarillento con un rendimiento del 25 %. PF >260 °C; Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) u: 3193, 2856, 1696, 1596, 1506, 1435, 1438, 1230, 1107, 968, 858, 739; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,29 (s, 3H, CH_3), 3,82 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 4,48 (m, 8H, $2\times\text{CH}_2$ y $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 5,89 (s, 2H, CH_2), 7,23 (m, 2H, H_{arom}), 7,43 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (m, 2H, H_{arom}), 8,03 (m, 1H, H_8), 8,33 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 8,36 (m, 2H, H_{arom}), 8,61 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H_6); 9,00 (sa, 2H, $2\times\text{NH}$); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 47,6 ($2\times\text{CH}_2$), 57,8 (CH_3), 63,1 (CH_2), 65,4 ($2\times\text{CH}_2$), 50,7 (CH_2), 117,9 ($2\times\text{CH}$), 118,9 ($2\times\text{CH}$), 125,0 (CH), 127,6 ($2\times\text{CH}$), 129,5 ($2\times\text{CH}$), 131,3 (Cq), 132,2 (Cq), 134,5 (Cq), 136,2 (CH), 136,6 (Cq), 138,6 ($2\times\text{Cq}$), 142,7 (Cq), 144,8 (Cq), 148,0 (CH), 152,8 (Cq), 158,9 (Cq), 159,5 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_9\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z calculado 582,2577, m/z encontrado 582,2577.

25 **1-[4-(7-[[4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-4-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (82):** El compuesto (82) se sintetizó a partir de 4-(2-cloro-7-[[4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (73) (53 mg, 0,14 mmol) siguiendo el procedimiento general anteriormente mencionado para obtener un sólido de color amarillento con un rendimiento del 25 %. PF >260 °C Infrarrojo (Diamond ATR, cm^{-1}) u: 3361, 3021, 2820, 1600, 1556, 1513, 1483, 1438, 1230, 1107, 968, 858, 811, 739; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,29 (s, 3H, CH_3), 3,82 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2(\text{O})$), 3,93 (m, 2H, CH_2CF_3), 4,48 (sa, 6H, CH_2 y $2\times\text{CH}_2(\text{N})$), 5,88 (s, 2H, CH_2), 6,87 (t, 1H, $J = 7$ Hz, NH), 7,23 (m, 2H, H_{arom}), 7,43 (m, 2H, H_{arom}) 7,95 (m, 1H, H_8), 8,33 (s, 2H, H_{arom}), 8,36 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 8,71 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H_6); 9,05 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 47,6 ($2\times\text{CH}_2$), 57,8 (CH_3), 63,1 (CH_2), 65,4 ($2\times\text{CH}_2$), 50,7 (CH_2), 117,9 ($2\times\text{CH}$), 118,9 ($2\times\text{CH}$), 125,0 (CH), 127,6 ($2\times\text{CH}$), 129,5 ($2\times\text{CH}$), 131,3 (Cq), 132,2 (Cq), 134,5 (Cq), 136,2 (CH), 136,6 (Cq), 138,6 ($2\times\text{Cq}$), 142,7 (Cq), 144,8 (Cq), 148,0 (CH), 152,8 (Cq), 158,9 (Cq), 159,5 (Cq); HRMS (EI-MS): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z calculado 558,2189, m/z encontrado 582,2183.



35



C. Resultados biológicos

La actividad de la quinasa PI3K α se evaluó usando un heterodímero purificado (referencia: PV4788 de Invitrogen) compuesto por la subunidad p110 catalítica α (PIK3CA) y la subunidad p85 de regulación α (PIK3R1). La dosificación de la quinasa mediante el kit Adapta™ (referencia: PV5099 de Invitrogen) es un ensayo enzimático basado en la detección del ADP producido durante la reacción mediante la técnica de fluorescencia TR-FRET. Se lleva a cabo en una placa de 384 pocillos, y se ha podido dividir en dos fases: una fase de reacción enzimática, y una fase del nivel de detección del ADP.

Durante la fase de reacción enzimática, los siguientes componentes se mezclaron en 10 μ l de un mismo pocillo: 2,5 μ l de cada dilución en serie de los inhibidores, capturados en DMSO y posteriormente diluidos al 1/25^{ésimo} en tampón de reacción (250 mM HEPES pH 7,5, NaCl 500 mM, 0,15 % de CHAPS, EGTA 5 mM, 15 mM de MgCl₂ y 1 mM de DTT, ref: PV5101 de Invitrogen), 2,5 μ l de una solución que contenía PI3K de concentración óptima (concentración definida según la etapa de optimización descrita en las instrucciones de funcionamiento del kit) diluida en el mismo tampón de reacción y, finalmente, 5 μ l de una solución que contenía ATP 20 μ M y PIP2 100 μ M diluidos en el tampón de reacción. Para concentración de inhibidor, la reacción se realizó sobre tres ejemplares (triplicado). La reacción se incubó seguidamente durante 60 min a temperatura ambiente con agitación en la oscuridad.

Durante la fase de detección de ADP, 5 μ l de una solución de detección que contenía un anticuerpo dirigido ADP marcado con europio (6 nM), un trazador de tipo Alexa Fluor® 647 acoplado con ADP (30 nM), y EDTA (30 mM, para detener la reacción de la quinasa) se diluyeron en tampón de dilución (referencia: PV3574 de Invitrogen). Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente con agitación (40 rpm) en la oscuridad, las placas de 384 pocillos se leyeron en un lector de placas Victor V configurado para HTRF (Perkin Elmer). La excitación se realizó a 340 nm y la emisión se midió a 665 nm y 615 nm. A continuación se trazó la gráfica de inhibición según el cociente de emisión 665 nm/615 nm en función de la concentración de inhibidor.

Para obtener una respuesta lineal de la señal, se trazó una curva patrón ATP-ADP, correspondiente al % de conversión de ATP en ADP, variando estas dos especies manteniendo [ADP]+[ATP]=10 μ M. El cociente de emisión 665 nm/615 nm resultante (Y) se representó gráficamente en función del % de conversión de ATP en ADP (X). Los datos de esta curva se formatearon según un modelo de 3 parámetros hiperbólicos obtenidos de la ecuación siguiente:

$$Y = C + A * (1 - (X / (B + X)))$$

El programa informático GraphPad™ Prism® permite de esta forma el cálculo de los parámetros A, B et C. Un % de conversión corresponde a un cociente de emisión 665 nm/615 nm, este porcentaje se calcula utilizando la ecuación siguiente:

$$\% \text{ Conversión} = B * (C + A - \text{cociente}) / (\text{Cociente} - C)$$

Habiéndose definido los tres parámetros A, B y C mediante la ecuación anterior, el % de conversión se pudo trazar de esta forma en función de la concentración de inhibidor. La cantidad de inhibidor necesario para provocar una variación del 50% en la conversión del % de ATP en ADP corresponde al valor CI_{50} del inhibidor.

5 La actividad de la quinasa PI3K γ (PV4786 de Invitrogen) se evaluó con la subunidad catalítica p110 γ (PI3KCG) y la de la quinasa PI3K δ con el heterodímero purificado (PV5273) compuesto respectivamente por la subunidad p110 catalítica δ (PIK3CD) y la subunidad p85 de regulación α (PIK3R1) siguiendo el mismo protocolo.

C.2. Actividad quinasa mTOR

10 La actividad de la quinasa mTOR se evaluó usando una proteína troncada en los aminoácidos 1-1359, purificada (referencia: PV4753 de Invitrogen). La dosificación de la actividad de la enzima se realizó con el kit LANCE® Ultra que en un ensayo enzimático basado en la detección de un péptido fosforilado producido durante la reacción, usando la técnica de fluorescencia TR-FRET. Se lleva a cabo en una placa de 384 pocillos, y se ha podido dividido en dos fases: una fase de reacción enzimática, y una fase del nivel de detección del péptido fosforilado.

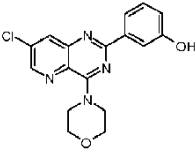
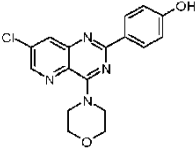
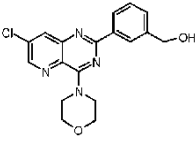
15 Durante la fase de reacción enzimática, los siguientes componentes se mezclaron en 10 μ l de un mismo pocillo: 5 μ l de cada dilución en serie de inhibidores capturados en DMSO y posteriormente diluidos al 1/25^{ésimo} en tampón de reacción (HEPES 50 mM pH 7,5, 0,1 % de Tween-20, 1 mM EGTA, 10 mM de $MnCl_2$, 3 mM $MgCl_2$ y 2 mM de DTT), 2,5 μ l de una solución que contenía mTOR a la concentración óptima (concentración definida según la etapa de optimización descrita en las instrucciones de funcionamiento del kit) diluido en el mismo tampón de reacción, y finalmente 2,5 μ l de una solución que contenía ATP 40 μ M y 200 μ M de péptido no fosforilado diluidos en tampón de reacción. Para concentración de inhibidor, la reacción se realizó sobre tres ejemplares (triplicado). La reacción se incubó seguidamente durante 120 min a temperatura ambiente con agitación en la oscuridad.

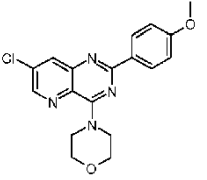
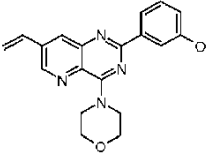
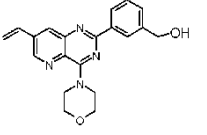
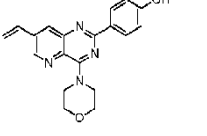
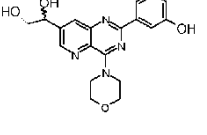
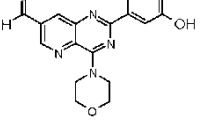
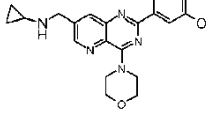
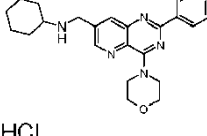
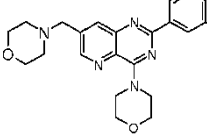
25 Durante la fase de detección del péptido fosforilado, 5 μ l de una solución de EDTA (32 mM) diluido en el tampón de dilución (ref: CR97-100 de Perkin Elmer) se inyectaron en cada pocillo. Después de 5 min de incubación con agitación, 5 μ l de una solución de anticuerpos dirigidos contra el péptido fosforilado marcados con europio (8 nM) y diluidos en el mismo tampón de dilución se añadió a cada pocillo. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente con agitación (40 rpm) en la oscuridad, las placas de 384 pocillos se leyeron en un lector de placas Victor V configurado para HTRF (Perkin Elmer). La excitación se realizó a 340 nm y la emisión se midió a 665 nm. A continuación se trazó la gráfica de inhibición según el valor de intensidad de fluorescencia a 665 nm en función de la concentración de inhibidor.

30 La cantidad de inhibidor necesario para provocar una variación del 50% en la intensidad de la señal corresponde al valor CI_{50} del inhibidor.

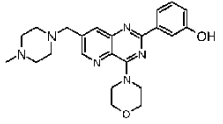
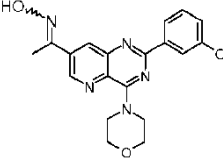
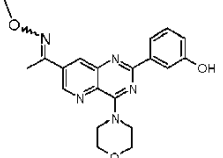
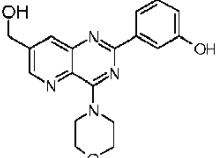
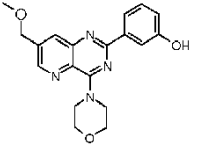
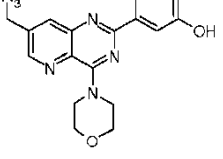
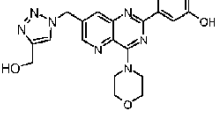
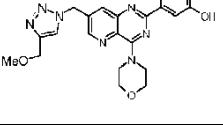
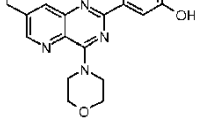
C.3. Resultados

Los resultados obtenidos se indican en las tablas siguientes.

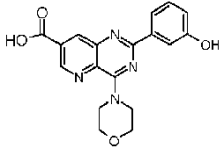
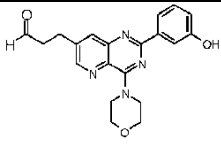
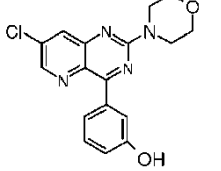
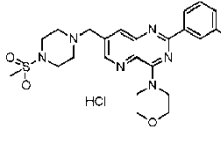
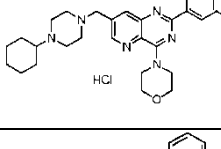
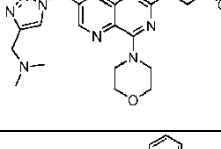
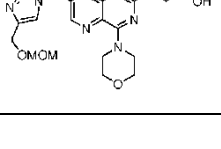
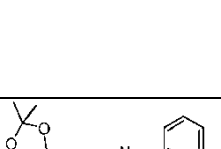
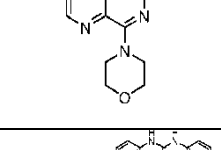
N.º	Especie	Quinasas (CI_{50} en μ M)			
		PI3K α	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
6		0,012	0,273	0,010	0,183
7		15,2	>50	1,5	0,184
8		0,032	0,431	0,016	>50

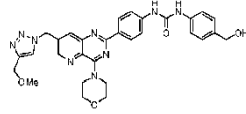
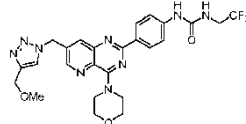
N.º	Especie	Quinasas (CI50 en µM)			
		PI3Kα	PI3Kγ	PI3Kδ	mTOR
9		6,2	3,1	0,363	> 50
14		0,098	0,196	0,011	0,109
17		0,021	0,248	0,008	0,37
16		1,6	1,7	2,1	0,37
22		0,082	0,344	0,041	0,46
20		0,047	>50	0,010	0,071
27	 HCl	0,109	0,428	0,011	0,249
28	 HCl	0,358	0,769	0,213	1,2
29	 HCl	0,043	1,3	0,041	0,286

ES 2 655 284 T3

N.º	Especie	Quinasas (CI50 en µM)			
		PI3Kα	PI3Kγ	PI3Kδ	mTOR
30	 HCl	0,391	0,244	0,157	2,2
31		0,050	0,039	0,047	0,064
32		0,0026	0,260	0,012	0,005
34		0,366	0,022	0,126	0,35
37		0,103	0,179	0,083	0,070
39		0,010	0,043	0,022	0,055
43		0,808	0,018	0,231	0,404
44		0,0098	0,081	0,033	0,256
41		0,051	0,127	0,34	0,82

ES 2 655 284 T3

N.º	Especie	Quinasas (CI50 en µM)			
		PI3Kα	PI3Kγ	PI3Kδ	mTOR
42		0,010	0,399	0,063	0,135
46		0,057	0,563	0,081	1,9
51		0,546	5,0	3,9	5,2
55		0,056	-	-	-
56		0,011	-	-	-
58		0,038	-	-	-
59		0,116	-	-	-
61		0,391	-	-	-
62		0,102	-	-	-
78		0,023	-	-	-

N.º	Especie	Quinasas (CI50 en µM)			
		PI3Kα	PI3Kγ	PI3Kδ	mTOR
81		0,003	-	-	-
82		0,018	-	-	-

Los compuestos según la invención también se estudiaron en las líneas celulares HuH7, CaCo-2, HCT116, PC3, NCI, HacaT y Fibroblastos. En líneas cancerosas, se evaluaron CI₅₀ que pueden llegar hasta 0,1 µM en las condiciones descritas (en 48 h).

- 5 Modo de operación: Las células se cultivaron según las recomendaciones ECACC. El ensayo de toxicidad de los compuestos sobre estas células se llevó a cabo de la siguiente forma: 4x10³ células/pocillo se sembraron en microplacas de 96 pocillos. 24 horas después de la siembra de las células, las células se expusieron a concentraciones aumentadas de los compuestos (0,1 µM-0,3 µM-0,9 µM-2,7 µM-8,3 µM-25 µM). Después de 48 horas de tratamiento, las células se lavaron en PBS y se fijaron en una mezcla fría etanol/ácido acético (90/5) durante 20 minutos. A continuación, los núcleos se colorearon con Hoechst 3342 (Sigma). La adquisición de imágenes y el análisis se llevó a cabo mediante un lector Cellomics ArrayScan VTI/ HCS (Thermo Scientific).

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla siguiente:

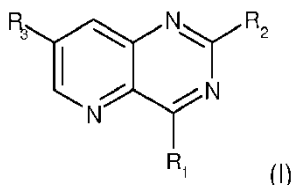
Compuestos	CI 50 µM							
	HUH7	CaCo2	MD A	HCT116	PC3	NCI	HacaT	Fibroblastos
5	>25	>25	>25	>25	>25	>25	-	>25
6	0,8	8	>25	9	>25	>25	4	>25
7	25	25	25	>25	25	>25	-	>25
8	25	3	20	5	20	>25	-	2
9	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
51	>25	20	>25	>25	>25	>25	>25	>25
14	20	1,5	20	5	20	20	-	>25
16	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
17	15	5	>25	6	25	>25	4	>25
20	20	4	20	6	25	>25	-	>25
22	>25	4	10	5	4	>25	-	>25
34	1	1,5	25	3	5	>25	-	25
37	1,5	1,5	20	4	4	10	3	>25
31	3	1.2	>25	2	2	>25	2	>25
32	4	3	20	5	5	6	4	0,8
30	5	2	20	10	7	15	8	>25
27	>25	3	>25	5	2	>25	>25	>25

ES 2 655 284 T3

Compuestos	CI 50 μ M							
	HUH7	CaCo2	MD A	HCT116	PC3	NCI	HacaT	Fibroblastos
28	15	10	>25	20	25	25	20	>25
29	>25	3	>25	5	2	>25	8	>25
39	4	2	>25	5	3	3	4	>25
44	4	1	15	3	4	4	2	>25
43	4	1	15	3	4	4	2	>25
56	6	6	12	7	8	11	8	10
78	2	12	3	1	2	3	2	>25
81	7	2	0.5	0,1	0,1	0,3	0,3	>25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) siguiente:



en donde:

- 5 - R₁ se selecciona del grupo que consiste en:
- . (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos, y
 - . grupos -NR_aR_b, R_a y R_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical SO₂ u otro heteroátomo seleccionado entre N, O, o S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido;
- 10 - R₂ se selecciona del grupo que consiste en:
- . átomos de halógeno seleccionados entre F, Br y I,
 - . arilos que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,
 - . grupos -NR_aR_b, R_a y R_b que forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que comprende de 5 a 30 átomos, que comprende opcionalmente un radical SO₂ u otro heteroátomo seleccionado entre N, O, o S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido; y
- 15 - R₃ se selecciona del grupo que consiste en:
- . átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl y I,
 - . alquenilos que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos,
 - . grupos -C(O)R_c, seleccionando R_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,
 - . grupos -C(O)OR'_c, seleccionando R'_c del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido,
 - . grupos -C(R_e)=N-(OR_d), seleccionando R_d y R_e independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono,
- 25 . heterocicloalquilos que comprenden de 3 a 20 átomos, opcionalmente sustituidos,
- . alquilos, que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente;

con la condición de que al menos uno de R₁ y R₂ represente respectivamente un grupo -NR_aR_b o un grupo -NR'_aR'_b, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos, diastereoisómeros o enantiómeros,

- 30 estando los radicales "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquenilo", "heterociclo", "heterocicloalquilo" y "cicloalquilo" opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre los grupos siguientes: -N₃, CHO, amino, amina, hidroxilo, halógeno, carboxilo, alquilo (opcionalmente sustituido tal como por un halógeno), CH₂OH, CH₂F, CF₃, SO₂alquilo, CH₂OMe, alcarilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilo (opcionalmente sustituido), aminocarbonilo, alquilcarboxilo, alquilamino, -NH-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido por un grupo Me, SO₂Me ciclohexilo o fenilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido por un grupo -CH₂NMe₂, CH₂F, CH₂OCH₂OMe o CH₂OMe), ariloxi, arilalcoxi, ciano, trifluorometilo, -NHC(O)NH-arilo (con arilo opcionalmente sustituido por -CH₂OH), -NHC(O)NH-alquilo (con alquilo opcionalmente sustituido por halógeno), carboxialquilo, alcoxialcoxi y nitro.

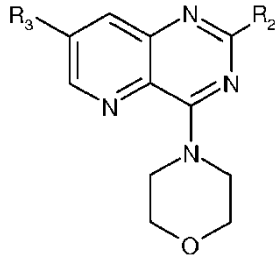
2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- . arilos que comprenden de 5 a 30 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos, y
- 40 . grupos -NR'_aR'_b, siendo R'_a y R'_b como se definió en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

- . (hetero)arilos que comprenden de 5 a 30 átomos, opcionalmente sustituidos, y
- . grupos -NR_aR_b, siendo R_a y R_b como se definió en la reivindicación 1.

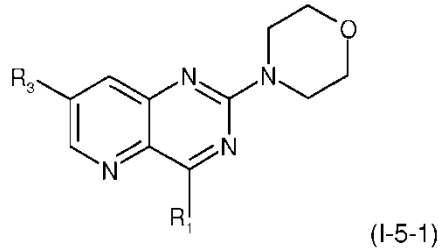
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de fórmula (I-3-1) siguiente:



5

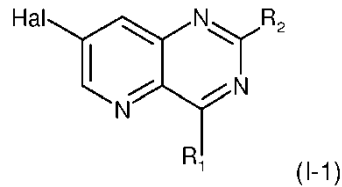
en donde R₂ y R₃ son como se definió en la reivindicación 1.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de fórmula (I-5-1) siguiente:



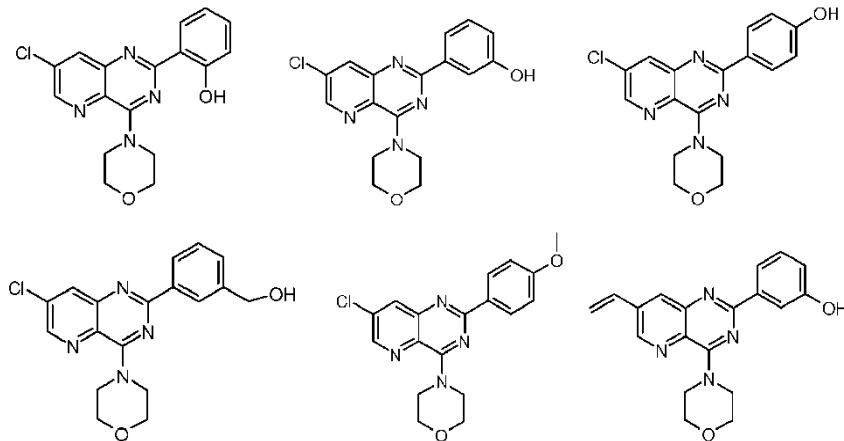
en donde R₁ y R₃ son como se definió en la reivindicación 1.

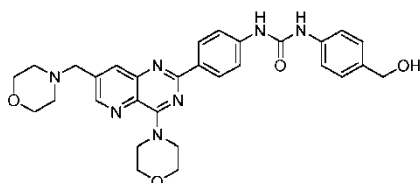
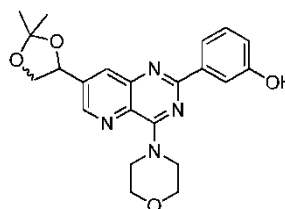
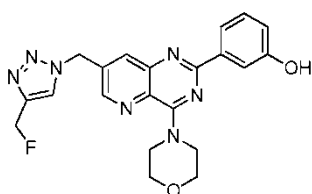
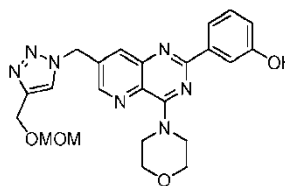
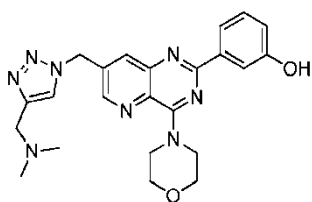
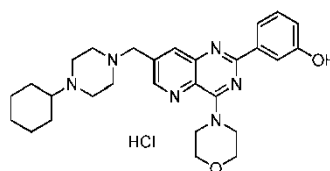
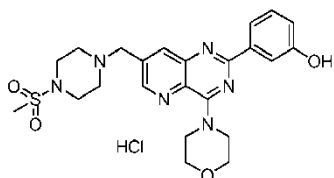
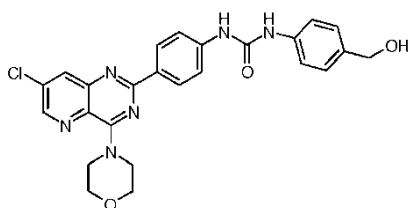
10 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de fórmula (I-1) siguiente:



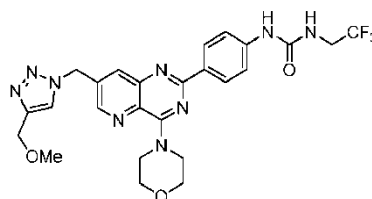
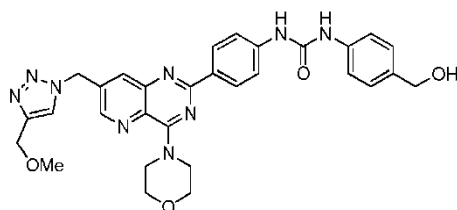
en donde Hal representa un halógeno seleccionado entre F, Cl y I, y R₁ y R₂ son como se definió según la reivindicación 1.

15 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos siguientes:





5



en forma libre o salificada, especialmente hidrocloreuro.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización como medicamento.

10 9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización como inhibidor de las enzimas PI3K y mTOR.

15 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en el marco del tratamiento o la prevención de enfermedades vinculadas a una desregulación de las enzimas PI3K y mTOR.

20 12. Compuesto, para su utilización según la reivindicación 11, en el marco del tratamiento o la prevención de patologías seleccionadas del grupo que consiste en cánceres, tales como los cánceres de pulmón, riñones, ovarios, páncreas, de piel, colon, próstata, leucemias, enfermedades no degenerativas, tales como artritis, inflamación, esclerosis, nefritis glomerulares, psoriasis, alergias, asma, diabetes, enfermedades tromboembólicas y enfermedades autoinmunitarias.