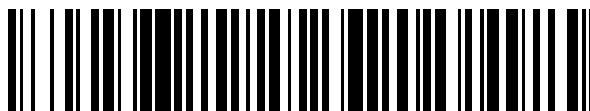


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 302**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2014** **PCT/EP2014/071227**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015** **WO15049369**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2014** **E 14786817 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019** **EP 3052504**

54 Título: **Inhibidores de PI3K y mTOR conformacionalmente restringidos**

30 Prioridad:

04.10.2013 EP 13187386

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2019

73 Titular/es:

UNIVERSITÄT BASEL (50.0%)
Vizerektorat Forschung, Petersgraben 35
4003 Basel, CH y
PIQUR THERAPEUTICS AG (50.0%)

72 Inventor/es:

CMILJANOVIC, VLADIMIR;
HEBEISEN, PAUL;
JACKSON, EILEEN;
BEAUFILS, FLORENT;
BOHNACKER, THOMAS y
WYMAN, MATTHIAS

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 721 302 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

Inhibidores de PI3K y mTOR conformacionalmente restringidos

5 Campo de la invención

La invención se refiere a las nuevas morfolino-dihidropirrolo-pirimidinas y a los compuestos relacionados como agentes terapéuticos y sondas de diagnóstico útiles para la modulación de las actividades celulares tales como la transducción de señal, proliferación, diferenciación, muerte celular programada, migración y secreción de citocinas.

- 10 Los compuestos de la invención modulan la actividad de la cinasa, en particular, la de fosfoinositida 3-cinasa (PI3K), diana de la actividad cinasa de rapamicina de mamífero (mTOR), y DNA-PK y ATM.

Antecedentes de la invención

- 15 Las proteínas cinasas participan en los eventos de señalización que controlan la activación, crecimiento, diferenciación, supervivencia y migración de las células en respuesta a los mediadores extracelulares o estímulos que incluyen los factores de crecimiento, citocinas o quimiocinas. En general, estas cinasas están clasificadas en dos grupos, las que fosforilan preferiblemente residuos de tirosina y las que fosforilan preferiblemente residuos de serina y/o treonina. Las tirosina cinasas incluyen receptores del factor de crecimiento que se encuentran en la
- 20 membrana, tal como, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y las cinasas citosólicas no receptoras, incluyendo las cinasas de la familia Src, las cinasas de la familia Syk y las cinasas de la familia Tec.

- La actividad inapropiadamente alta de la proteína cinasa está involucrada en muchas enfermedades incluyendo cáncer, enfermedades metabólicas, enfermedades inmunológicas y trastornos inflamatorios. Esto puede ser
- 25 causado ya sea de manera directa o indirecta, por el fallo de los mecanismos de control debido a la mutación, la sobreexpresión o a la activación inapropiada de la enzima.

- Las proteínas tirosina cinasas, tanto las tirosina cinasas receptoras, como las cinasas no receptoras, son esenciales para la activación y la proliferación de las células del sistema inmunitario. Entre los eventos de detección temprana
- 30 en la activación del inmunorreceptor en los mastocitos, linfocitos T y linfocitos B se encuentra la estimulación de las tirosina cinasas no receptoras.

- Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) se identificaron desde un inicio como cinasas lipídicas asociadas con los oncogenes virales [Whitman et al., Nature 315:239-242 (1985)], y, durante los últimos 20 años, la relación entre el
- 35 cáncer y las PI3K ha sido confirmada aún más [Wymann et al., Curr. Opin. Cell Biol. 17:141-149 (2005)]. Desde entonces las PI3K se han reconocido por regular una gama amplia de actividades celulares y por ser fundamentales para el crecimiento y el control metabólico. Ratones genéticamente modificados dirigidos a la ruta de la PI3K, y la elucidación de una enfermedad humana hereditaria como síndrome de Cowden, esclerosis tuberosa, ataxia telangiectasia, miopatía miotubular ligada al cromosoma X y neuropatía de Charcot-Marie-Tooth han proporcionado
- 40 una mayor comprensión de la función celular y sistémica de la *señalización* de fosfoinositidos. La desregulación de los niveles de fosfoinositidos y, en particular el producto de las PI3K clase I, PtdIns (3,4,5)P3 está involucrada en la patogénesis del cáncer, inflamación crónica, alergia, enfermedades metabólicas, diabetes y problemas cardiovasculares.

- 45 Las PI3K son una familia de enzimas que fosforilan la posición 3'-OH del anillo de inositol de los fosfoinositidos. Se dividieron en tres clases en base a sus características estructurales y especificidad del sustrato lipídico *in vitro* [Marone et al., Biochimica et Biophysica Acta 1784:159-185 (2008)]. Las PI3K clase I forman heterodímeros, que consisten en una de las cuatro subunidades catalíticas estrechamente relacionadas a aprox. 110 kDa, y a una subunidad reguladora asociada que pertenece a dos familias distintas. *In vitro* son capaces de convertir PtdIns en
- 50 PtdIns-3-P, PtdIns-4-P en PtdIns(3,4)P2, y PtdIns(4,5)P2 en PtdIns(3,4,5)P3, pero el sustrato *in vivo* es PtdIns(4,5)P2 [Cantley et al., Science 296:1655-1657 (2002)]. Las PI3K clase I se activan por una amplia diversidad de receptores de la superficie celular, que comprenden los receptores del factor de crecimiento, así como los receptores acoplados a la proteína G.

- 55 Las PI3K clase II son capaces de fosforilar las PtdIns y PtdIns-4-P *in vitro*, pero sus sustratos relevantes *in vivo* se encuentran todavía bajo investigación. Esta clase de enzimas grandes (170-200 kDa) tiene tres miembros, todos caracterizados por un dominio de homología C2 C-terminal. Hasta el momento no se han identificado moléculas adaptadoras para las PI3K clase II. Las PI3K clase III son las únicas capaces de fosforilar PtdIns y, por lo tanto, generan únicamente PtdIns-3-P. El único miembro de esta clase es Vps34, del que *S. cerevisiae* Vps34p (proteína

vacuolar de clasificación de proteína mutante 34) es el prototipo, y se ha demostrado que desempeña un papel esencial en el tráfico de proteínas recién sintetizadas a partir del aparato de Golgi hasta la vacuola de la levadura, un organelo equivalente a los lisosomas en los mamíferos [Schu et al., Science 260:88-91 (1993)].

- 5 Las fosfoinosítidos 4-cinasas (PI4K) fosforilan la posición 4'-OH del anillo de inositol de las PtdIns y de este modo generan las PtdIns-4-P. Después, este lípido puede fosforilarse adicionalmente por las PtdIns-4-P 5-cinasas para generar las PtdIns (4,5)P₂, que son la principal fuente de fosfolipasa C y la señalización de PI3K en la membrana plasmática. Se conocen cuatro isoformas de las PI4K: PI4KII α y β y PI4KIII α y β . Las PI4KIII están relacionadas más estrechamente con las PI3K.

10

La clase de proteínas relacionadas con las PI3K, denominada también PI3K clase IV, consiste en enzimas de alto peso molecular con un núcleo catalítico similar a las PI3K y PI4K e incluye el objetivo de rapamicina (mTOR, también conocido como FRAP), la proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PKcs), el producto génico mutado de la ataxia telangiectasia (ATM), relacionados con la ataxia telangiectasia (ATR), SMG-1 y la proteína asociada con el dominio

- 15 de transformación/transcripción (TRRAP). Los primeros cinco miembros son proteínas activas serina-treonina cinasas que están involucradas en el control del crecimiento celular y en la vigilancia del genoma/transcriptoma [Marone et al., Biochimica et Biophysica Acta 1784:159-185 (2008)]. Las DNA-PKc, ATM, ATR y SMG-1 están implicadas en las respuestas a las lesiones en el ADN. La única cinasa activa que no está involucrada en la lesión

- del ADN es mTOR, que es regulada por los factores de crecimiento y la disponibilidad de nutrientes y coordina la

- 20 síntesis proteica, el crecimiento y la proliferación celular. El *objetivo de rapamicina (mTOR)* forma los complejos 1 e

- integra la señalización del factor de crecimiento (a través de PI3K/PKB y la cascada Ras/MAPK), el estado de

- energía (LKB1 y AMPK) y la detección de nutrientes. El TOR está regulado de manera positiva por PKB/Akt, que

- fosforila el regulador negativo TSC2 en el complejo de la esclerosis tuberosa (TSC), dando como resultado la

- activación de los GTPase Rheb y mTOR. En paralelo, el mTOR estimula la traducción de las proteínas ribosomales

- 25 y, por lo tanto, la biogénesis de ribosomas a través de la activación [Wullschleger et al., Cell 124:471 (2006)]. La

- rapamicina, y sus derivados RAD001 y CCI-779 se ligan al FKBP12, y el complejo bloquea la actividad del complejo

- 1 de mTOR (mTORC1) de manera muy selectiva. Se iniciaron diversas pruebas clínicas utilizando rapamicina y

- derivados, principalmente en pacientes con tumores que mostraban una señalización de PI3K elevada y un mTOR

- hiperactivo.

- 30

La ruta de la PI3K es una cascada de transducción de señalización clave, que controla la regulación del crecimiento celular, la proliferación, la supervivencia, así como la migración celular. Las PI3K son activadas por una amplia

diversidad de estímulos diferentes incluyendo factores de crecimiento, mediadores inflamatorios, hormonas, neurotransmisores e inmunoglobulinas y antígenos [Wymann et al., Trends Pharmacol. Sci. 24:366-376 (2003)]. Las

- 35 isoformas de PI3K de clase IA PI3K α , β and δ , están todas unidas a una de las subunidades reguladoras

p85/p55/p50, que albergan dos dominios SH2 que se unen con alta afinidad a los motivos fosforilados Tyr-X-X-Met. Estos motivos están presentes en los receptores activados del factor de crecimiento, sus sustratos y numerosas

proteínas adaptadoras. Como se describe anteriormente, la activación de la cascada de señalización de PI3K/PKB tiene un efecto positivo en el crecimiento, la supervivencia y la proliferación celular. La regulación positiva

- 40 constitutiva de la señalización de PI3K puede tener un efecto perjudicial sobre las células que conduce a la

proliferación incontrolada, aumento de la migración y un crecimiento independiente de la adhesión. Estos eventos no solamente favorecen la formación de tumores malignos, sino también el desarrollo de enfermedades inflamatorias y

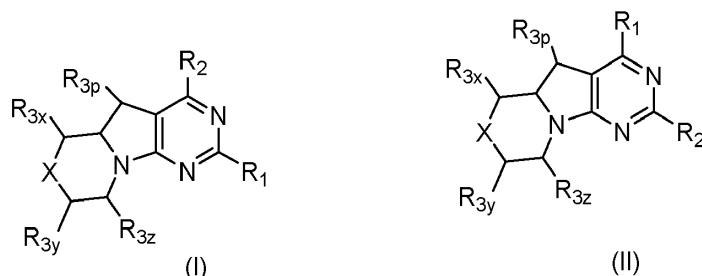
autoinmunes.

- 45

El documento de patente WO2012/167606 describe los compuestos de piridonaftiridina que tienen un doble efecto de inhibición de PI3K y mTOR, así como un método para preparar dichos compuestos y usos de los mismos.

Resumen de la invención

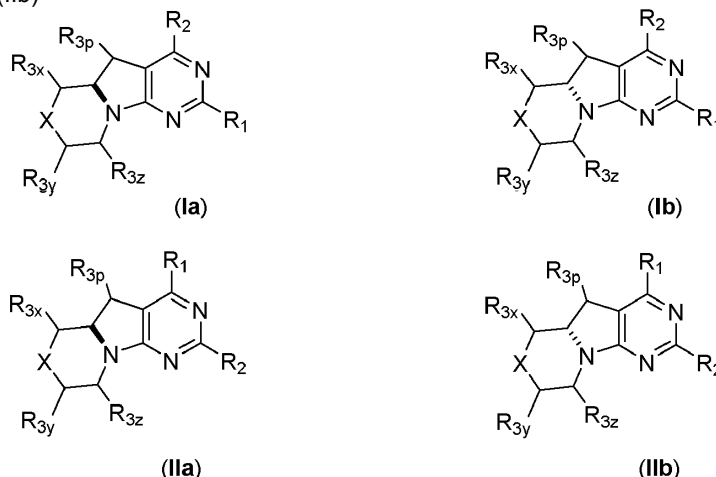
- 50 La invención se refiere a compuestos conformacionalmente restringidos de fórmula (I) o (II)



composiciones farmacéuticas que comprenden estos, y su uso como agentes terapéuticos y sondas de diagnóstico. La invención se refiere además al uso de estos compuestos como inhibidores de la cinasa y a sondas de diagnóstico de cinasa, en particular, como fosfoinositida 3-cinasa (PI3K) y compuestos inhibidores del objetivo de rapamicina de mamífero (mTOR) con actividad anticancerosa. Los compuestos de la invención son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos que se regulan por las PI3K y mTOR cinasas. Los compuestos inhiben el crecimiento de tumores en los mamíferos, muestran actividad anticancerosa, actividad antiinflamatoria, propiedades inmunorreguladoras y propiedades beneficiosas en condiciones patológicas asociadas.

- 10 También se describen métodos para usar los compuestos para diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* o el tratamiento de células de mamíferos y organismos, en particular de pacientes humanos con cáncer.

Más específicamente, la invención proporciona compuestos de pirimidina enantioméricamente enriquecidos de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb)



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los sustituyentes R₁, R₂ y R₃ se describen a continuación en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I) o (II), en particular de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, factores neurotróficos, agentes para tratar trastornos de la sangre, agentes para tratar la diabetes y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

En el presente documento también se describe un método para inhibir la actividad de la PI3 cinasa, que comprende poner en contacto una PI3 cinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), en particular de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se describe un método para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por la PI3 cinasa, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), en particular de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb), o un estereoisómero,

isómero geométrico, tautómero, solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de dichas enfermedades, afecciones y trastornos incluyen, pero sin limitación, trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, cáncer, incluido melanoma y otros cánceres de la piel), neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña, enfermedades neurotraumáticas, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con las hormonas, afecciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedades hepáticas, afecciones inmunes patológicas que implican la activación de linfocitos T, y trastornos del SNC.

En el presente documento también se describe un método para prevenir o tratar un trastorno hiperproliferativo, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), en particular de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solitario o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anti-hiperproliferativas. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para usar un compuesto de esta invención para tratar una enfermedad o afección modulada por la PI3 cinasa y/o mTOR en un mamífero.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección modulada por la PI3 cinasa en un mamífero.

Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (II), en particular, de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un recipiente y, opcionalmente, un prospecto o etiqueta que indique un tratamiento.

Otro aspecto de la invención incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de compuestos de fórmula (I) o (II), en particular de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), y nuevos intermedios útiles para preparar compuestos de fórmula (I) o (II), en particular de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb).

Descripción detallada de la invención

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas formas de realización de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las formas de realización enumeradas, se entenderá que no pretende limitar la invención a estas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende incluir todas las alternativas y modificaciones que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ninguna manera a los métodos y materiales descritos en el presente documento.

Definiciones

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono (C_1 - C_{12}), en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de realización, un grupo alquilo es de uno a ocho átomos de carbono (C_1 - C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (i-propilo), 1-butilo (n-butilo), 2-metil-1-propilo (i-butilo), 2-butilo (s-butilo), 2-metil-2-propilo (t-butilo), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp^2 , en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa,

orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_8$) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

10 El término "halógeno" (o halo) representa preferiblemente cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene 3 a 12 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$) como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados tal como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclododecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo monovalente aromático de 6-20 átomos de carbono ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más enlaces dobles y/o triples dentro del anillo) de 3 a 20 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo anular es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo los átomos anulares restantes átomos de carbono, en el que uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros anulares (de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros anulares (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo, un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular, los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclos se fusionan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrothienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo [3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]octanilo, 3H-indolilo, y quinolizinilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (= O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterocíclicos en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 miembros, e incluye sistemas anulares fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5 a 20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo

(incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, 5 benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los grupos heterocíclicos o heteroarilo pueden unirse a través de carbono (ligado al carbono), o nitrógeno (ligado a nitrógeno) cuando sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a 10 carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina, o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

15 A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o 13-carbolina.

20 El término "heteroarilo monocíclico" se refiere a un radical heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, no sustituido o sustituido, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, O y S. Los radicales heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, y 2-tetrazolilo. El heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

30 Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en las que el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno patológico no deseado, tal como el desarrollo o la diseminación del cáncer. Para el propósito de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, el retraso o la desaceleración 35 del avance de la enfermedad, la mejora o la paliación de la patología, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o el trastorno, así como los que son propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se debe prevenir la afección o trastorno.

40 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describen en el presente documento. En el caso del cáncer, la 45 cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas 50 existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta el avance de la enfermedad (TIP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los 55 ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer

gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o útero, carcinoma de glándula salival, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, cáncer del conducto biliar, linfoma de células del manto, linfoma del SNC, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen trastuzumab, pertuzumab, erlotinib (TARCEVA®, Genentech/Roche/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), finasunato (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafernib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR, Bayer Labs), y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; alquilulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilaminasas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas; una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas; dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammal 1 y caliqueamicina omegal 1; dinemicina, incluyendo dinemicina A; bifosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos del antibiótico enediina de la cromoproteína relacionada), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazol-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK®; razoxana; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; tricotecenos; uretano; indesina; dacarbazona; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel modificadas por albúmina, y TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); cloranbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido; ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatraxato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CP-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometil-ornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables; ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como anti-estrógenos y moduladores anti-estrógenos y selectivos de receptor (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, y FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de la aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, tal como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, MEGASE® (acetato de megestrol); AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrazol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (ii) anti-

andrógenos tales como flutamida, nilutamida; (iv) inhibidores de proteína cinasa; (v) inhibidores de la lipido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf I y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rll-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECANE®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tal como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech/Roche); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

- 10 El término "profármaco", como se usa en esta solicitud, se refiere a un precursor o forma derivada de un compuesto de la invención que puede ser menos citotóxico para las células en comparación con el compuesto precursor o fármaco y puede activarse enzimática o hidrolíticamente o convertirse en la forma parental más activa. Los profármacos de esta invención incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con O-aminoácido, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivarse en una forma de profármaco para su uso en esta invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos tales como los descritos anteriormente.

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades se determinan mediante pruebas como las que se describen en el presente documento.

- 25 Dichos productos pueden ser resultado, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Los metabolitos de los compuestos de la invención incluyen compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

- 30 Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta por diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo, que es útil para administrar un fármaco (tal como los inhibidores de PI3K y mTOR cinasa descritos en el presente y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen comúnmente en una formación bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

- 35 El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

- 40 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse en el compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular.

- El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o los grupos en el espacio.

- 50 El "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad en el que los compuestos *no* son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades químicas y biológicas. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

- Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

- 55 Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento generalmente son de acuerdo con S.P. Parker, Ed., *McRaw-Hiff Dictionary of Chemical Terms* (1984), McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., *"Stereochemistry of Organic Compounds"*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto, existen en diferentes

- formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de luz polarizada en el plano. En la
- 5 descripción de un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos D y L, o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrórotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico
- 10 puede denominarse también enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías, que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina.
- 15 La frase "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato,
- 20 maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que
- 25 múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.
- Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un
- 30 ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa hidroxilo, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal
- 35 como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.
- Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u
- 40 orgánica, tal como una amina, un hidróxido de metal alcalino, o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.
- 45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se trata con la misma.
- 50 Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.
- 55 El término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular durante la reacción de otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). Para una descripción general de grupos protectores y su

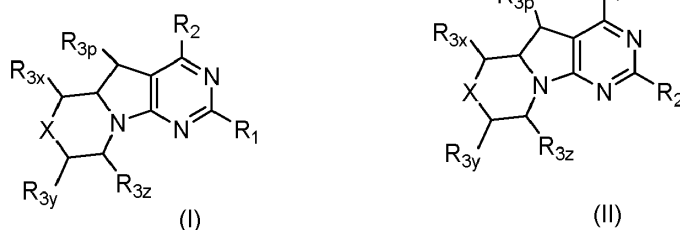
uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los términos "compuesto de esta invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de fórmula (I) o (II)" o "compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb)" incluyen estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "mamífero" incluye, pero sin limitación, seres humanos, ratones, ratas, cobayas, cerdos, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

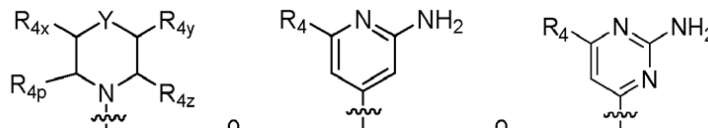
10 La presente invención proporciona nuevas morfolino-dihidropirrol-pirimidinas y compuestos relacionados, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles como agentes terapéuticos y nuevas sondas de diagnóstico. Además, estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por proteína cinasas y cinasas lipídicas.

15 Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y (II),



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que

20 R_1 es



X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $C(R_8)_2$, O, S, SO, SO₂, y NR₇;

R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} , R_{3p} y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, D (es decir, deuterio), F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquileo C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquileo C₁-C₁₂)-C(=O)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀) y -(alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo que tiene 5-20 átomos en el anillo), -C(alquil C₁-C₆)₂NR₅R₆, -(CR₈R₉)_tNR₅R₆, -(CR₈R₉)_nNR₇C(=Z)R₈, (CR₈R₉)_nNR₇S(O)₂R₅, -CH(OR₅)R₆, -(CR₈R₉)_nOR₅, -(CR₈R₉)_nS(O)₂R₅, -(CR₈R₉)_nS(O)₂NR₅R₆, -C(=Z)R₅, -C(=Z)OR₅, C(=Z)NR₅R₆, -C(=Z)NR₇OR₅, -C(=O)NR₇S(O)₂R₅, -C(=O)NR₇(CR₈R₉)_m-NR₅R₆, -NO₂, -NHR₇, -NR₇C(=Z)R₅, -NR₇C(=Z)OR₅, -NR₇C(=Z)NR₅R₆, -NR₇S(O)₂R₅, -NR₇SO₂NR₅R₆, -S(O)₂R₅, -S(O)₂NR₅R₆, -SC(=Z)R₅, -SC(=Z)OR₅, C₃-C₁₂carbociclilo, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y C₁-C=NR₇, OR₅, -OC(=Z)R₅, -OC(=Z)OR₅, -OC(=Z)NR₅R₆, y -OS(O)₂(OR₅);

R_{4x} , R_{4y} , R_{4z} y R_{4p} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, D, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, o uno o dos de R_{4x} , R_{4y} , R_{4z} y R_{4p} son dos sustituyentes geminales metilo y los demás son hidrógeno, o R_{4x} y R_{4p} , o R_{4y} y R_{4z} forman juntos un anillo de carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cinco o seis miembros anular, o R_{4x} y R_{4y} forman juntos etileno o metileno puenteado, R_{4p} y R_{4z} forman juntos etileno o metileno puenteado, o R_{4y} y R_{4p} forman juntos etileno o metileno puenteado;

en las que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NO₂, oxo, -C(=Z)R₅, -C(=Z)OR₅, -C(=Z)NR₅R₆, -(CR₈R₉)_nNR₅R₆, -(CR₈R₉)_nC(=Z)NR₅R₆, -(CR₈R₉)_nC(=Z)OR₅, -(CR₈R₉)_nNR₇SO₂R₅, -(CR₈R₉)_nOR₅, -(CR₈R₉)_nR₅, -(CR₈R₉)_nSO₂R₅, -NR₅R₆, -NR₇C(=Z)R₅, -NR₇C(=Z)OR₅, -NR₇C(=Z)NR₅R₆, -NR₇SO₂R₅, -OP(OR₅)(OR₆), SR₅, -S(O)R₅, -S(O)₂R₅, -S(O)₂NR₅R₆, -S(O)(OR₅), -S(O)₂(OR₅), -SC(=Z)R₅, -SC(=Z)OR₅, -SC(=Z)NR₅R₆, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, carbociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₂₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo

C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido;

R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, D, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₃-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico C₃-C₂₀ que contiene opcionalmente uno o más átomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O o S, en las que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, CF₃, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀;

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, D, alquilo C₁-C₁₂, y -(CH₂)_n-arilo, o R₈ y R₉ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

t es 2, 3, 4, 5 o 6; y

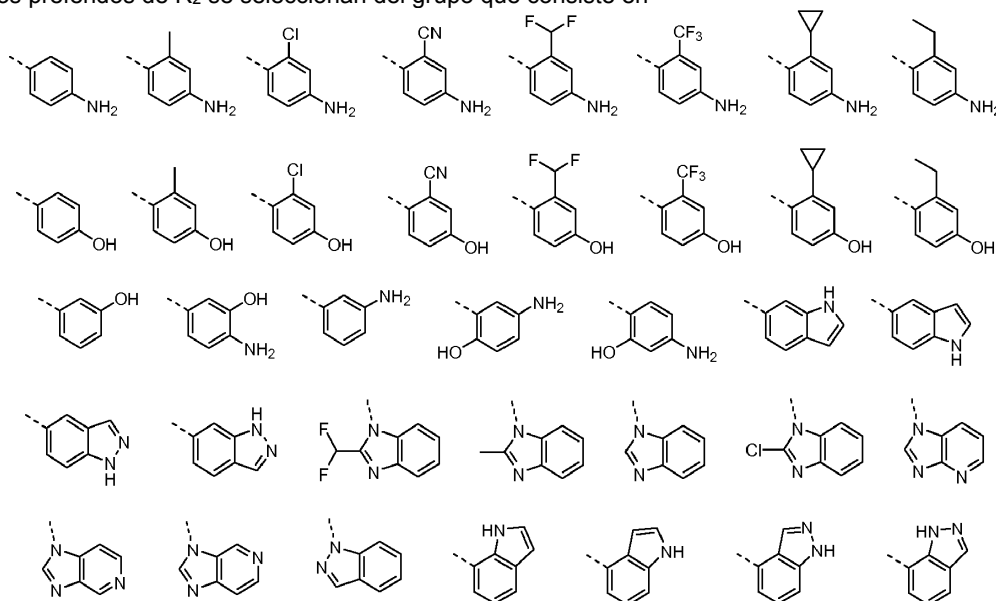
R₂ se selecciona independientemente de los grupos que consisten en un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico con 1-6 heteroátomos seleccionados de O, N, S, con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, D, F, Cl, Br, I, -OR₅, -COOH, COOR₅, -CONR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, CN, CF₃, CHF₂, CFH₂, OCF₃, OCOR₅, NR₇COR₅, NR₇SO₂R₅, NR₅R₆, SO₂R₅, SOR₅, y SR₅.

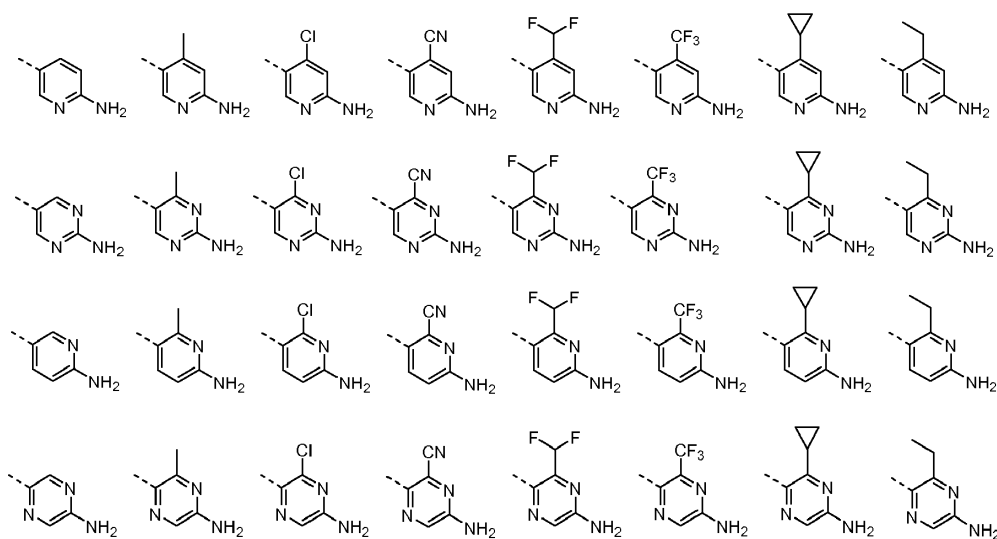
R₂ con el significado de arilo monocíclico es preferiblemente fenilo, fenilo meta- o para-sustituido o fenilo 2,4-, 3,4- o 3,5-disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, o amino opcionalmente alquilado C₁-C₆ o acilado C₁-C₂₀.

R₂ con el significado de heteroarilo se selecciona preferiblemente de piridinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo, pirimidinilo, furilo, indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, oxadiazolilo, y tiadiazolilo, en el que los sustituyentes se seleccionan de alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, piridilo, aminopiridilo, amino o acilamino C₁-C₈, en el que acilo C₁-C₈ es un alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, alqueno C₂-C₇, un grupo piridilo o aminopiridilo conectado a carbonilo, oxicarbonilo tal como metoxicarbonilo, o aminocarbonilo tal como metilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, [4-(4-dimetilaminopiperidino)-carbonilfenil]aminocarbonilo; y combinaciones de los mismos.

Más preferiblemente, R₂ con el significado de heteroarilo es piridinilo o pirimidinilo, en el que los sustituyentes se seleccionan de alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, piridilo, aminopiridilo, amino o acilamino C₁-C₈, en el que acilo C₁-C₈ es un alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, alqueno C₂-C₇, un grupo piridilo o aminopiridilo conectado a carbonilo, oxicarbonilo tal como metoxicarbonilo, o aminocarbonilo tal como metilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos preferidos de R₂ se seleccionan del grupo que consiste en



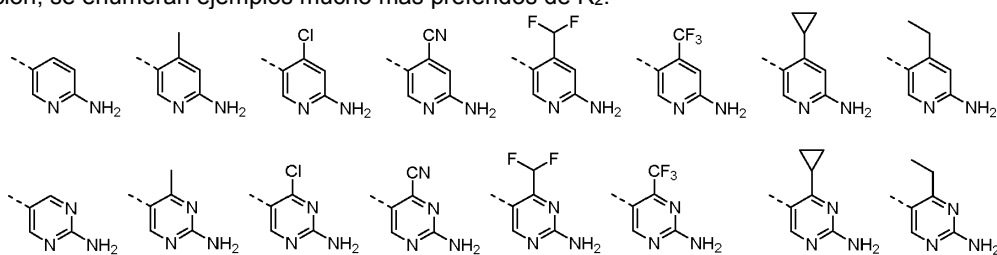


5

en los que la línea de puntos indica el punto de unión de R_2 . En dichos grupos R_2 preferido, la función amino puede estar sustituida adicionalmente con acilo C-1-C₈, oxycarbonilo o aminocarbonilo como se define anteriormente.

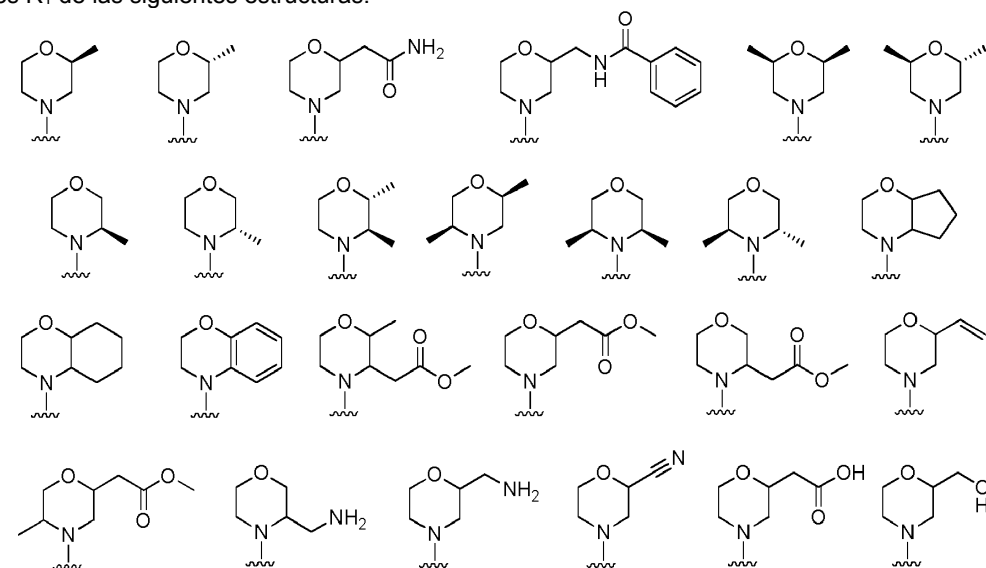
10

A continuación, se enumeran ejemplos mucho más preferidos de R_2 :



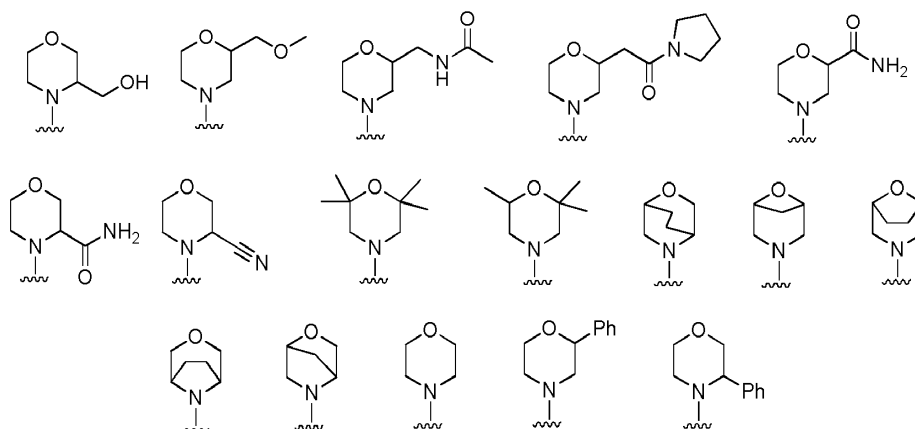
15

Preferiblemente, Y es O (siendo el anillo que contiene Y morfolina). En dichas morfolinas preferidas, los sustituyentes R_{4x} , R_{4y} , R_{4z} y R_{4p} se eligen preferiblemente de tal forma que las morfolinas corresponden a sustituyentes R_1 de las siguientes estructuras:



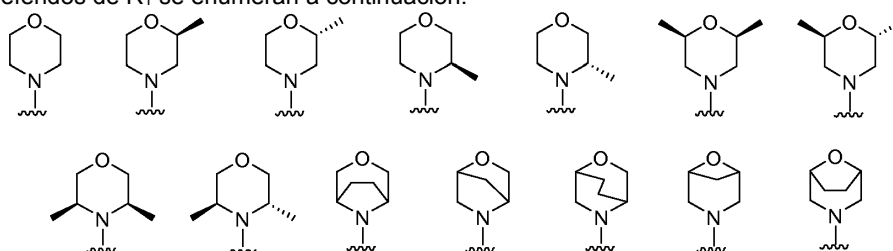
20

25



- 5 opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de D, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)F, -C(CH₃)F₂, -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, y -CH₂S(O)₂CH₃;
- 10 en los que la línea ondulada indica la unión de R₁ al anillo de pirimidina.

- 15 Los ejemplos preferidos de R₁ se enumeran a continuación:

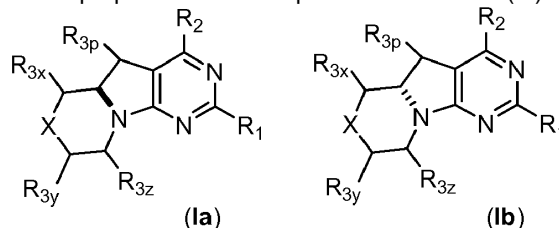


- 20 Un ejemplo mucho más preferido de R₁ es morfolino.

Preferiblemente, X es O o S (siendo el anillo que contiene X una morfolina o tiomorfolina anular, respectivamente). Mucho más preferiblemente, X es O.

- 25 Mucho más preferiblemente, R_{3x} es H. Mucho más preferiblemente, R_{3y} es H. Mucho más preferiblemente, R_{3z} es H. Mucho más preferiblemente, R_{3p} es H. Mucho más preferiblemente, R₄ es H. Mucho más preferiblemente, R_{4x} es H. Mucho más preferiblemente, R_{4y} es H. Mucho más preferiblemente, R_{4z} es H. Mucho más preferiblemente, R_{4p} es H. Mucho más preferiblemente, R₅ es H. Mucho más preferiblemente, R₆ es H. Mucho más preferiblemente, R₇ es H.
- 30 Mucho más preferiblemente, R₈ es H. Mucho más preferiblemente, R₉ es H. Mucho más preferiblemente, m es 1. Mucho más preferiblemente, n es 1. Mucho más preferiblemente, t es 1.

Preferiblemente, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (Ia) e (Ib):



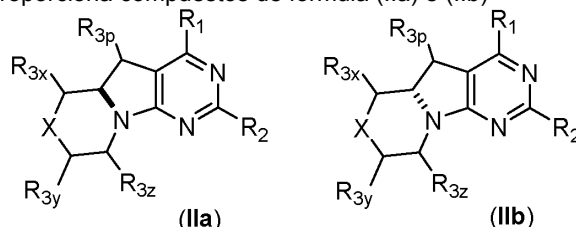
- 35 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos, en las que R_1 , R_2 , R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} , y R_{3p} son como se definen anteriormente para la fórmula (I).

Las preferencias, aspectos particulares y formas de realización que se exponen anteriormente para R_1 , R_2 , R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} , y R_{3p} en la fórmula (I) se aplican asimismo a estas estructuras en la fórmula (Ia) e (Ib).

5

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (IIa) e (IIb)



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R_1 , R_2 , R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} , R_{3p} son como se definen anteriormente para la fórmula (II).

10

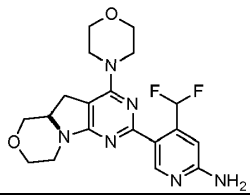
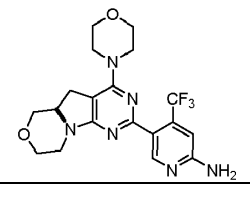
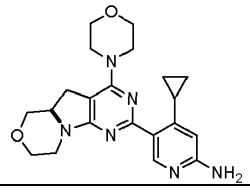
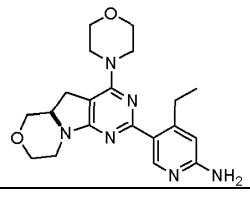
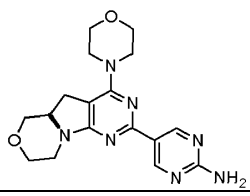
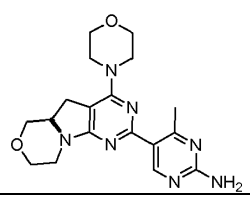
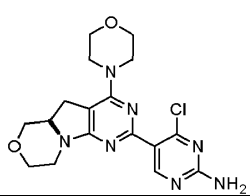
Las preferencias, aspectos particulares y formas de realización que se exponen anteriormente para R_1 , R_2 , R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} , y R_{3p} en la fórmula (II) se aplican asimismo a estas estructuras en la fórmula (IIa) e (IIb).

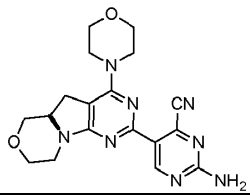
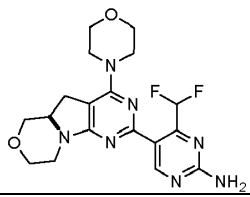
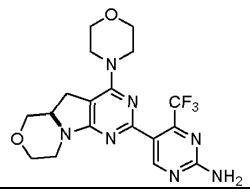
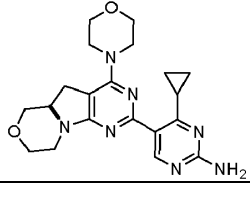
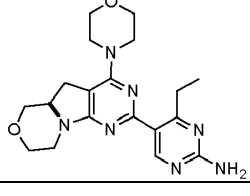
Se describen ejemplos mucho más preferidos en las Tablas 1 a 4.

15

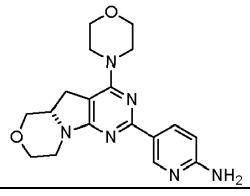
La Tabla 1 proporciona las estructuras y los nombres correspondientes de IUPAC (utilizando ChemDraw Ultra, Versión 13.0.1, así como versiones de software inferiores y superiores del mismo, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) de compuestos ejemplares (Comp.) N.º 1-16 de fórmula (Ia).

Comp. N.º	Estructura	Nombre
1		(R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
2		(R)-4-metil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
3		(R)-4-cloro-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
4		(R)-2-amino-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)isonicotinonitrilo

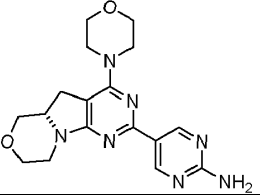
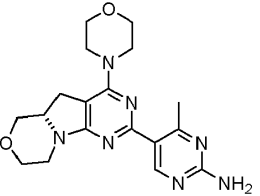
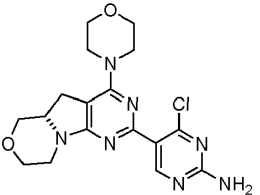
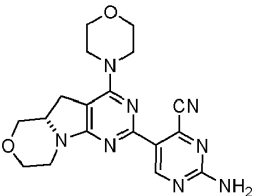
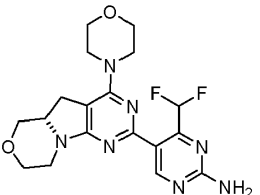
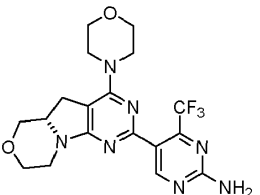
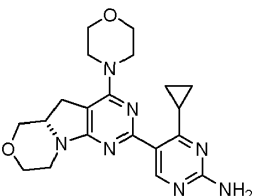
5		(R)-4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
6		(R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
7		(R)-4-ciclopropil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
8		(R)-4-etil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
9		(R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
10		(R)-4-metil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
11		(R)-4-cloro-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina

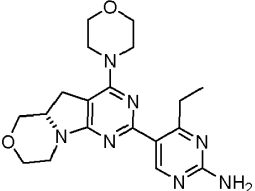
12		(R)-2-amino-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-4-carbonitrilo
13		(R)-4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
14		(R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
15		(R)-4-ciclopropil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
16		(R)-4-etil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina

La Tabla 2 proporciona las estructuras y los nombres correspondientes de IUPAC (utilizando ChemDraw Ultra, Versión 13.0.1, así como versiones de software inferiores y superiores del mismo, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) de compuestos ejemplares (Comp.) N.º 17-32 de fórmula (Ib).

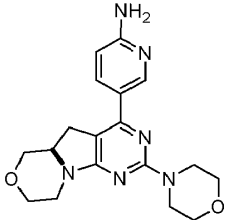
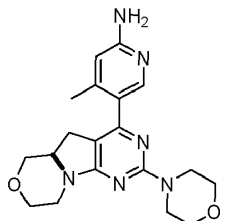
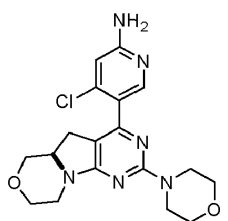
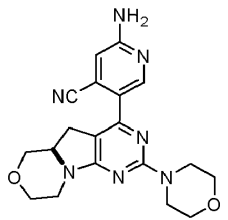
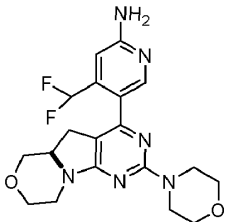
Comp. N.º	Estructura	Nombre
17		(S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina

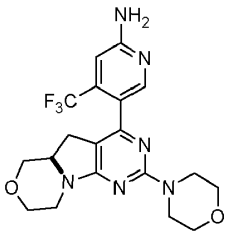
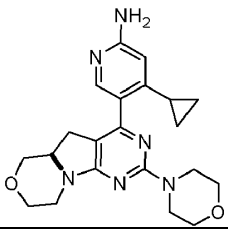
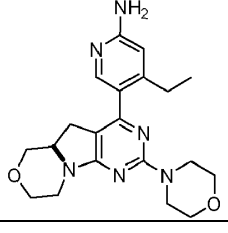
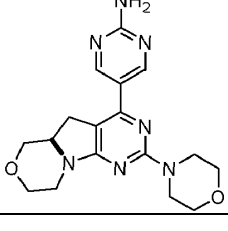
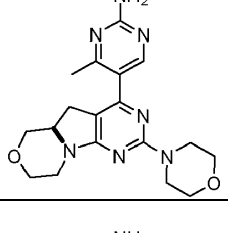
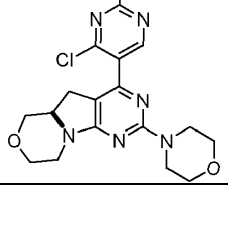
18		(S)-4-metil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
19		(S)-4-cloro-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
20		(S)-2-amino-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)isonicotinonitrilo
21		(S)-4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
22		(S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
23		(S)-4-ciclopropil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
24		(S)-4-etil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina

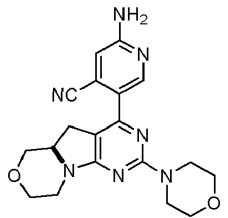
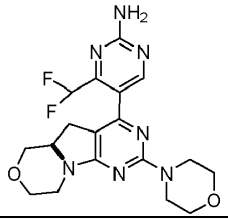
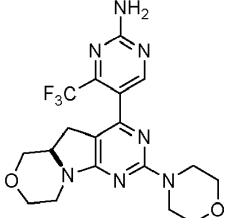
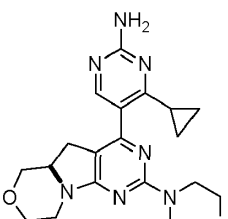
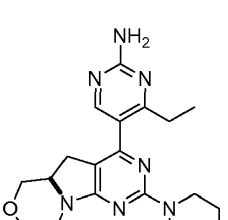
25		(S)-5-(4-morfolino-5a ,6,8, 9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
26		(S)-4-metil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
27		(S)-4-cloro-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
28		(S)-2-amino-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-4-carbonitrilo
29		(S)-4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
30		(S)-5-(4-morfolino-5a ,6,8, 9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
31		(S)-4-ciclopropil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina

32		(S)-4-etil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
----	---	--

La Tabla 3 proporciona las estructuras y los nombres correspondientes de IUPAC (utilizando ChemDraw Ultra, Versión 13.0.1, así como versiones de software inferiores y superiores del mismo, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) de compuestos ejemplares (Comp.) N.º 33-48 de fórmula (IIa).

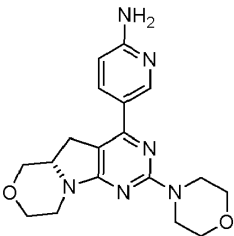
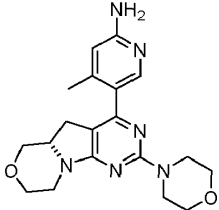
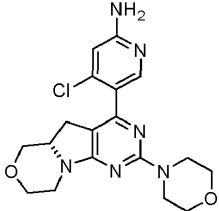
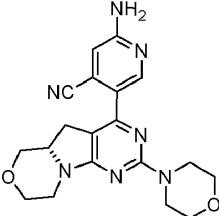
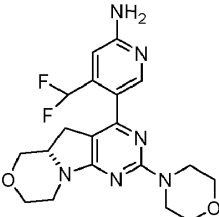
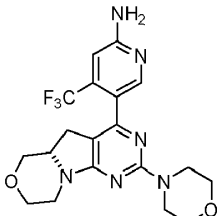
Comp. N.º	Estructura	Nombre
33		(R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
34		(R)-4-metil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
35		(R)-4-cloro-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
36		(R)-2-amino-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)isonicotinonitrilo
37		(R)-4-(difluorometil)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina

38		(R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
39		(R)-4-ciclopropil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
40		(R)-4-etil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
41		(R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
42		(R)-4-metil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
43		(R)-4-cloro-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina

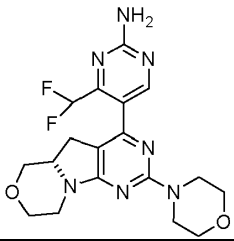
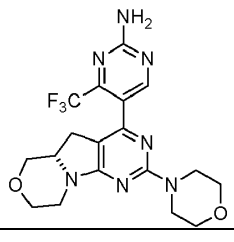
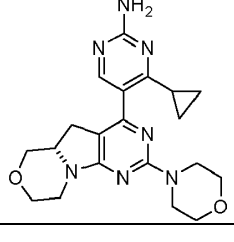
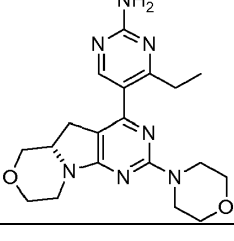
44		(R)-2-amino-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)isonicotinonitrilo
45		(R)-4-(difluorometil)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
46		(R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
47		(R)-4-ciclopropil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
48		(R)-4-etil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina

La Tabla 4 proporciona las estructuras y los nombres correspondientes de IUPAC (utilizando ChemDraw Ultra, Versión 13.0.1, así como versiones de software inferiores y superiores del mismo, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) de compuestos ejemplares (Comp.) N.º 49-64 de fórmula (Iib).

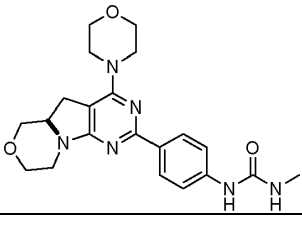
Comp. N.º	Estructura	Nombre
-----------	------------	--------

49		(S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
50		(S)-4-metil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
51		(S)-4-cloro-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
52		(S)-2-amino-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)isonicotinonitrilo
53		(S)-4-(difluorometil)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
54		(S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

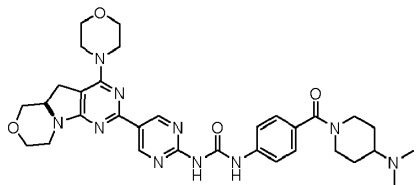
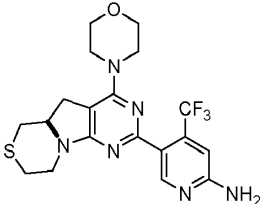
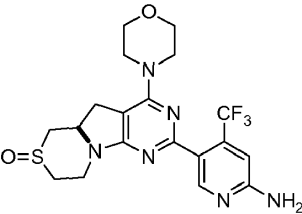
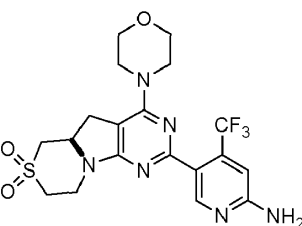
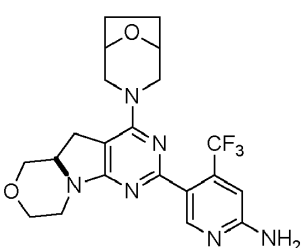
55		(S)-4-ciclopropil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
56		(S)-4-etil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
57		(S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
58		(S)-4-metil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
59		(S)-4-cloro-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
60		(S)-2-amino-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)isonicotinonitrilo

61		(S)-4-(difluorometil)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
62		(S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
63		(S)-4-ciclopropil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
64		(S)-4-etil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina

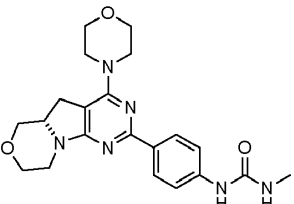
La Tabla 5 proporciona las estructuras y los nombres correspondientes de IUPAC (utilizando ChemDraw Ultra, Versión 13.0.1, así como versiones de software inferiores y superiores del mismo, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) de compuestos ejemplares (Comp.) N.º 65-77 de fórmula (Ia).

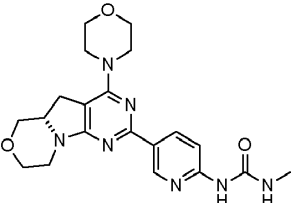
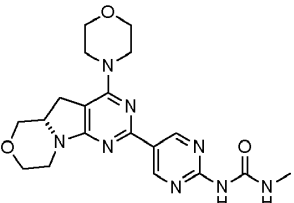
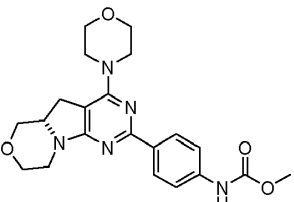
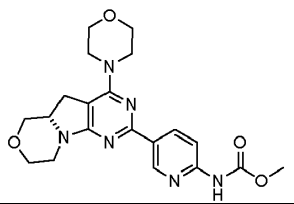
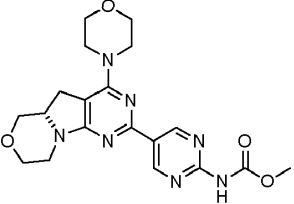
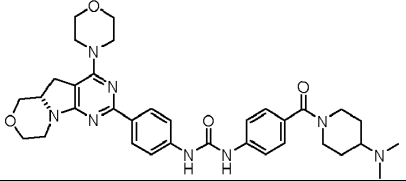
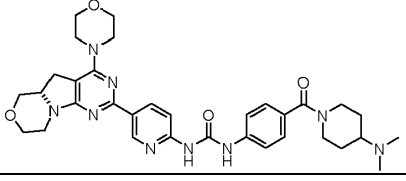
Comp. N.º	Estructura	Nombre
65		(R)-1-metil-3-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)fenil)urea

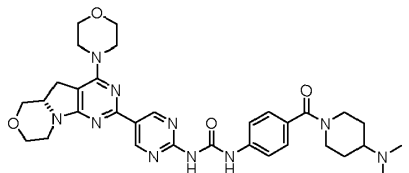
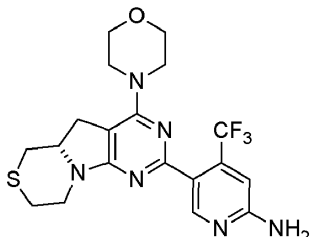
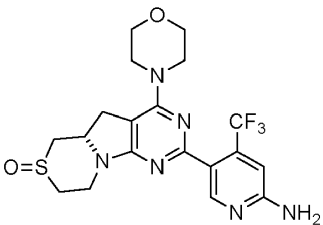
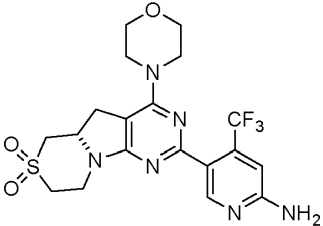
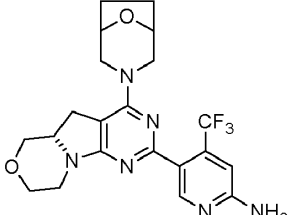
66		(R)-1-metil-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)urea
67		(R)-1-metil-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)urea
68		(R)-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)fenil)carbamato de metilo
69		(R)-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo
70		(R)-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo
71		(R)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)fenil)urea
72		(R)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)urea

73		(R)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)urea
74		(R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
75		7-óxido de (5aR)-2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina
76		7,7-dióxido de (R)-2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina
77		5-((5aR)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

La Tabla 6 proporciona las estructuras y los nombres correspondientes de IUPAC (utilizando ChemDraw Ultra, Versión 13.0.1, así como versiones de software inferiores y superiores del mismo, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) de compuestos ejemplares (Comp.) N.º 78-90 de fórmula (Ib).

Comp. N.º	Estructura	Nombre
78		(S)-1-metil-3-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)fenil)urea

79		(S)-1-metil-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)urea
80		(S)-1-metil-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)urea
81		(S)-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)fenil)carbamato de metilo
82		(S)-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo
83		(S)-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo
84		(S)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)fenil)urea
85		(S)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)urea

86		(S)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)urea
87		(S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
88		7-óxido de (5aS)-2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina
89		7,7-dióxido de (S)-2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina
90		5-((5aS)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

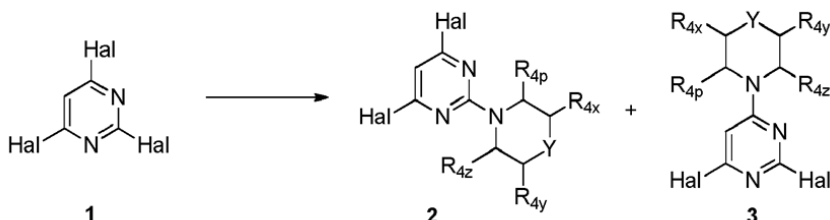
Preparación de compuestos de la invención

Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los ya conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles en general a partir de fuentes comerciales, tal como Aldrich Chemicals, o se preparan fácilmente usando métodos ya conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo complementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein). En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención pueden prepararse fácilmente usando procedimientos bien conocidos para preparar pirimidinas y otros heterociclos, que se describen en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky y Rees, Pergamon Press, 1984.

Los compuestos de la invención se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo, de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos.

- Las bibliotecas de compuestos de la invención pueden prepararse mediante un enfoque combinatorio de "fraccionamiento y mezcla" o mediante múltiples síntesis paralelas utilizando química en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Para fines ilustrativos, los Esquemas 1-6 muestran métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para obtener una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véanse los Ejemplos en el presente documento a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y los reactivos específicos se representan en los Esquemas y se analizan a continuación, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta descripción usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.
- En la preparación de los compuestos de la invención, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Esquema 1



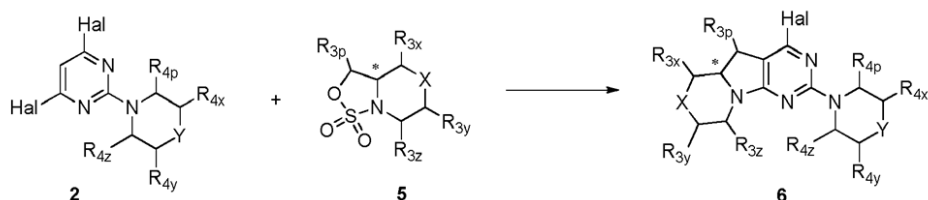
El Esquema 1 muestra un método general para la preparación de los intermedios de pirimidina 2 y 3 a partir del reactivo de 2,4,6-trihalo-1,3,5-pirimidina (1), en el que Hal es Cl, Br o I; e Y, R_{4p}, R_{4x}, R_{4y} y R_{4z} son como se definen anteriormente.

Esquema 2



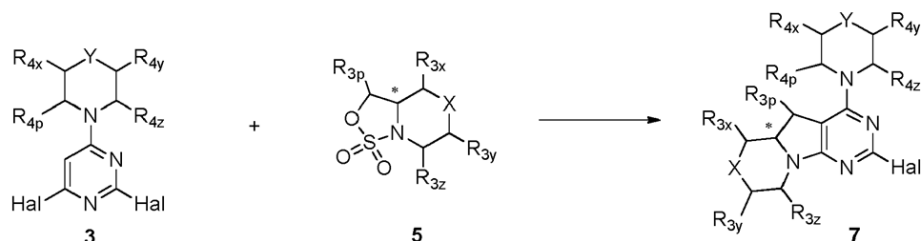
El Esquema 2 muestra un método general para la preparación del intermedio de sulfamidato 5 a partir de (R) o (S) 3-hidroximetil morfolina funcionalizada (4).

Esquema 3



El Esquema 3 muestra un método general para la preparación de morfolino pirimidina fusionada 6 a partir del intermedio 2.

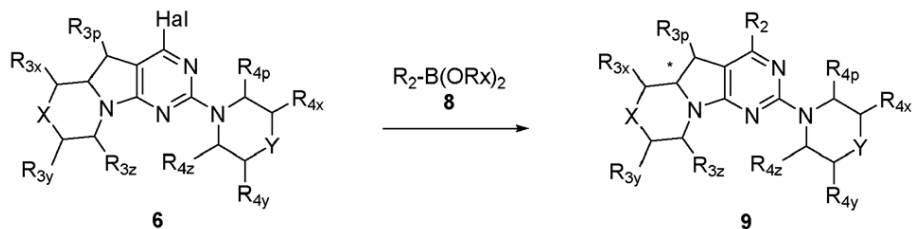
Esquema 4



5

El Esquema 4 muestra un método general para la preparación de morfolino pirimidina fusionada 7 a partir del intermedio 3.

Esquema 5

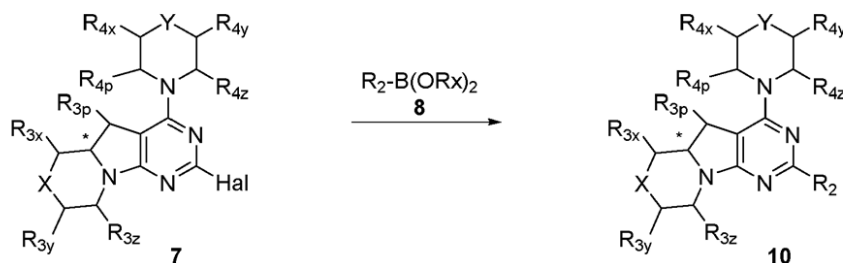


10

El Esquema 5 muestra un método general para el acoplamiento de tipo Suzuki de un intermedio de 4-halo pirimidina 6 con un reactivo de ácido heteroaril boronato cíclico ($R_x = H$) o éster ($R_x = \text{alquilo}$) 8 para preparar los compuestos heteroaril cíclico (R_1) (9) de fórmula Ia-Ib, en el que Hal es Cl, Br o I; y los residuos R_2 son como se definen para los compuestos de fórmula Ia-Ib, o precursores de los mismos. Para revisiones de la reacción de Suzuki, véanse:

- 15 Miyaura et al. (1995) Chem. Rev. 95:2457-2483; Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576:147-168; The palladium catalyst may be any that is typically used for Suzuki-type cross-couplings, such as $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Pt-Bu}_3$ (Owens et al. (2003), Bioorganic & Med. Chem. Letters 13:4143-4145; Molander et al. (2002), Organic Letters 4(11):1867-1870; documento US 6.448.433).

Esquema 6



El Esquema 6 muestra un método general para el acoplamiento de tipo Suzuki de un intermedio de 2-halo morfolino pirimidina 7 con un reactivo de ácido heteroaril boronato cíclico (Rx = H) o éster (Rx = alquilo) 8 para preparar los 5 compuestos heteroarilo cíclico (R₁) (10) de fórmula IIa-IIb, en el que Hal es Cl, Br o I; y los residuos R₁ son como se definen para los compuestos de fórmula II, o precursores de los mismos.

Métodos de separación

- 10 En los métodos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (en lo sucesivo en el presente documento se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, dichas separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La 15 cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: de fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.
- 20 Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o hacer de otro modo separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de 25 unión, quelantes selectivos, tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similar.

La selección de métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados, por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos 30 funcionales polares en la cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción multifásica, y similares. Un experto en la técnica aplicará técnicas más probables para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía y/o 35 cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se 40 consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando 45 agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas

racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diastereómeros, y la conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

En el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, etricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que llevan una funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar lugar a la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la fabricación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-)-mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y el análisis del espectro de ^1H RMN para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos.

Los diastereoisómeros estables de compuestos atropisómeros se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase quiral estacionaria ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990), 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

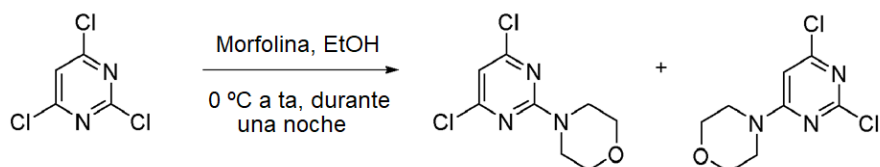
35 Ejemplos

Las reacciones químicas descritas en los Ejemplos pueden adaptarse fácilmente para preparar una serie de otros inhibidores de la lipido cinasa de la invención, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo adecuadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$). Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Fluorochem, Acros, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (excepto que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con un tapón de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringuilla. La cristalería se secó al horno y/o se secó con calor. La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice Merck. Los espectros de ^1H RMN se registraron en un instrumento Bruker que funcionaba a 400 MHz, 500 MHz y 600 MHz. Los espectros de ^1H RMN se obtuvieron en soluciones deuteradas de CDCl_3 , D_6 -DMSO, CD_3OD o D_6 -acetona (indicadas en ppm), utilizando cloroformo como estándar de referencia (7,25 ppm) o TMS (0 ppm). Cuando se indican multiplicidades de picos, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en hercios (Hz).

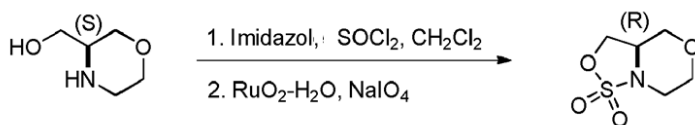
Abreviaturas: h (horas), min (minutos), s (segundos), FC (cromatografía ultrarrápida), ta (temperatura ambiente), DCM (diclorometano), ACN (acetonitrilo), DMF (dimetilformamida), EtOAc (etilo) acetato), EtOH (etanol), Cycl (ciclohexano), MeOH (metanol), THF (tetrahydrofurano), DIPEA (N, N-diisopropiletilamina).

5 **Ejemplo 1: 4-(4,6-Dicloropirimidin-2-il)morfolina y 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina**



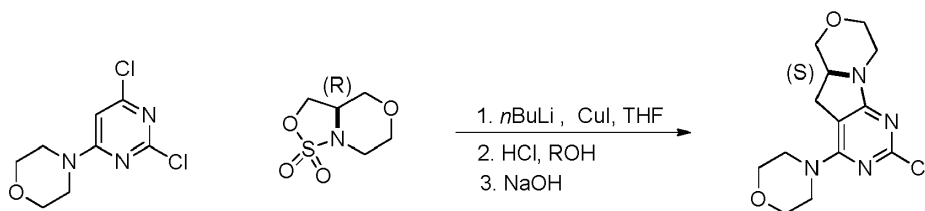
- Una solución de morfolina (22,4 ml, 512,4 mmol, 4,2 equiv.) en EtOH (100 ml) se añade gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 2,4,6-tricloropirimidina (14 ml, 122 mmol, 1 equiv.) en EtOH (200 ml). La mezcla se agita a ta durante una noche. La mezcla en bruto se vierte sobre una solución saturada de NaHSO₄ (1 l), y el precipitado resultante se recoge por filtración. El sólido se disuelve de nuevo en una cantidad mínima de DCM y se adsorbe sobre gel de sílice. La FC (AcOEt/Cycl, 1:3 → 1:1) da los compuestos deseados 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (20% de rendimiento) y 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (65% de rendimiento).
- 15 **4-(4,6-Dicloropirimidin-2-il)morfolina:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,53 (s, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,71 (m, 4H). ¹³C RMN (100,6 MHz, CDCl₃): δ 161,6, 160,4, 108,2, 66,5, 44,3.
- 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,34 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,58 (m, 4H). ¹³C RMN (100,6 MHz, CDCl₃): δ 162,9, 160,3, 159,5, 99,6, 66,9, 44,3.

20 **Ejemplo 2: 1,1-Dióxido de (R)-tetrahidro-3H-[1,2,3]oxatiazolo[4,3-c][1,4]oxazina**



- Una solución de SOCl₂ (0,82 ml, 11,3 mmol) en DCM (0,8 ml) se añade gota a gota a una solución enfriada (-5°C) de imidazol (2,38 g, 34,9 mmol) en DCM (15 ml), y la temperatura se mantuvo a -5°C. El baño de refrigeración se retira y la mezcla de reacción se agita durante 45 min, mientras se deja calentar hasta ta. La mezcla se enfría a -10°C. Una solución de (S)-morfolin-3-ilmetanol (0,68 g, 5,8 mmol) en DCM (5,8 ml) se añade gota a gota mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente -10°C. La mezcla se agita a -5°C durante 2 h, y después a +5°C durante 1 h. Se añade agua (15 ml) y las capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera semiconcentrada (15 ml), y se enfría a 0°C. Se añade una solución de NaIO₄ (3,73 g, 17,4 mmol) en agua (40 ml) seguido de Ru₂O-H₂O (8 mg). El baño se retira después de 15 min, y la mezcla de reacción oscura se agita durante una noche. Las capas se separan, y la capa orgánica se filtra a través de una columna sobre gel de sílice eluyendo con un exceso de DCM hasta que no se observó más producto por TLC.
- 35 El enantiómero (S) correspondiente se sintetiza de la misma manera.
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,71 - 4,51 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,68 (m, 3H), 3,61 (dd, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 3,37 (dt, J = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 1H).
- Enantiómero R: [α]_D = - 42,8 (CHCl₃, c = 0,65)
- Enantiómero S: [α]_D = + 53,8 (CHCl₃, c = 0,75)

40 **Ejemplo 3: (S)-2-Cloro-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazina**



Una solución 1,6 M de *n*-BuLi (1,4 ml) se enfría a -78°C , y se añade gota a gota una solución de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (435 mg, 1,86 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agita a -78°C durante 35 min. Se añaden Cul (14 mg, 0,07 mmol) y una solución de 1,1-dióxido de (R)-tetrahydro-3H-[1,2,3]oxatiazolo[4,3-c][1,4]oxazina (333 mg, 1,86 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agita a -78°C , después se deja calentar a ta, y después se agita durante 16 h. La reacción se interrumpe mediante la adición de agua (1 ml). Se añaden HCl al 15% (10 ml) y metanol (5 ml), y la mezcla se calienta a 60°C durante 5 h. Los disolventes orgánicos se eliminan por evaporación rotatoria y la capa acuosa restante se diluye con NaOH 2 M (5 ml). Se usan gránulos de NaOH para ajustar el pH a 11. Se añade AcOEt (10 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. El producto se precipita en forma de un sólido de color pardo (530 mg, 96%), y se usa sin purificación adicional.

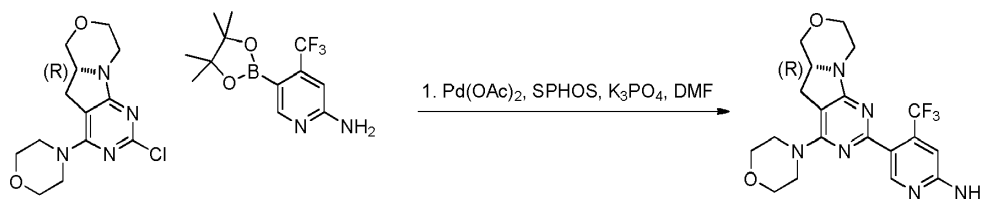
15 El enantiómero (R) correspondiente se sintetiza de la misma manera.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,01 (dd, $J = 13,6, 2,8$ Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61 - 3,47 (m, 4H), 3,38 (td, $J = 11,7, 2,9$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,50 (dd, $J = 15,0, 5,1$ Hz, 1H).

Enantiómero R: $[\alpha]_D = -3,3$ (CHCl_3 , $c = 1,5$)

20 Enantiómero S: $[\alpha]_D = +4,0$ (CHCl_3 , $c = 1,2$)

Ejemplo 4: (R)-5-(4-Morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



25

Se colocan pirimidina (147 mg, 0,495 mmol), boronato (255 mg, 0,74 mmol), K_3PO_4 (250 mg, 1,18 mmol), SPHOS (25 mg, 0,06 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mg, 0,03 mmol) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno. Se añade DMF (3 ml), y el nitrógeno se burbujea a través de la mezcla durante 15 min. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 18 h, se enfría a ta, se diluye con AcOEt (10 ml) y se vierte en NH_4Cl saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna (1:1 $\rightarrow$ 1:3 $\rightarrow$ 0:1, Cycl: AcOEt). El producto se obtiene en forma de un sólido (77 mg, 37%).

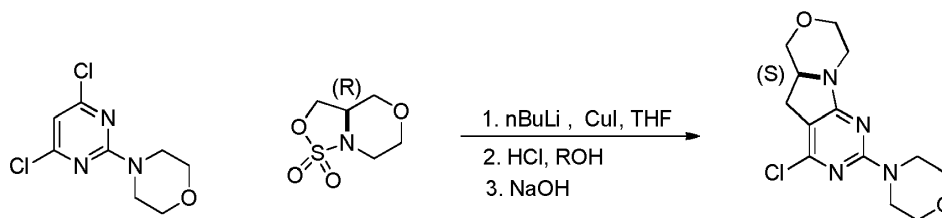
35 El enantiómero (S) correspondiente se sintetiza de la misma manera.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 6H), 3,72 - 3,56 (m, 6H), 3,47 (td, $J = 11,7, 2,9$ Hz, 1H), 3,35 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,31 - 3,11 (m, 2H), 2,62 (dd, $J = 15,0, 4,9$ Hz, 1H).

Enantiómero R: $[\alpha]_D = +13,5$ (CHCl_3 , $c = 1,6$)

40 Enantiómero S: $[\alpha]_D = -13,2$ (CHCl_3 , $c = 2,0$)

Ejemplo 5: (S)-4-cloro-2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[5',4':4,5] pirrolo[2,1-c][1,4]oxazina



Se pusieron n-BuLi (1,6 M, 1 ml) y THF (1 ml) en un matraz de fondo redondo seco en una atmósfera de nitrógeno y se enfriaron a -78°C . Una solución de la pirimidina (298 mg, 1,27 mmol) en THF (3,5 ml) se añade lentamente, y la mezcla de reacción se agita a -78°C durante 30 min. Se añaden CuI (12 mg, 0,06 mmol) y una solución de sulfamidato (228 mg, 1,27 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agita a -78°C durante 15 min y después se deja calentar hasta a -78°C y se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de agua (0,5 ml). Se añade una solución de HCl 12 M (5 ml) y EtOH (5 ml), y la mezcla se calienta a 70°C durante 1,5 h. Los disolventes orgánicos se eliminan, el residuo se diluye con NaOH 2 M, y se añade NaOH sólido para ajustar el pH a 11. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se agita a 70°C durante 1,5 h. El disolvente se elimina, y el residuo se disuelve de nuevo en EtOH (7 ml) y se acidifica con HCl 12 M hasta pH 1, después se agita a 70°C durante 18 h. La mezcla se enfría, y se añade lentamente NaOH hasta pH 11, después se agita durante 2 h y se diluye con AcOEt. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con AcOEt (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, y se purifican por FC (2:1 $\rightarrow$ 1:1, cycl: AcOEt). El producto deseado se obtiene en forma de un sólido de color blanco (286 mg, 76%).

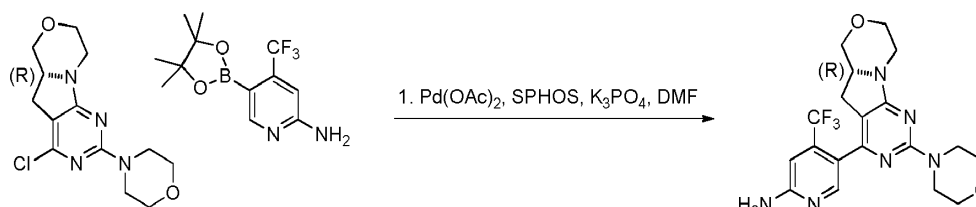
El enantiómero (R) correspondiente se sintetiza de la misma manera.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,04 - 3,90 (m, 2H), 3,87 (dt, $J = 11,3, 4,4$ Hz, 2H), 3,79 - 3,65 (m, 8H), 3,44 (td, $J = 11,7, 2,9$ Hz, 1H), 3,32 - 3,14 (m, 2H), 2,99 (dd, $J = 16,1, 9,4$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 16,1, 5,0$ Hz, 1H).

Enantiómero R: $[\alpha]_D = +56,2$ (CHCl_3 , $c = 1,4$)

Enantiómero S: $[\alpha]_D = -61,0$ (CHCl_3 , $c = 1,1$)

Ejemplo 6: (R)-5-(2-Morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se colocan pirimidina (94 mg, 0,32 mmol), boronato (141 mg, 0,41 mmol), K_3PO_4 (134 mg, 0,64 mmol), SPHOS (14 mg, 0,035 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0,016 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se añade DMF (2 ml), y la solución se lava abundantemente con nitrógeno durante 10 min, y después se calienta a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfría a 70°C y se diluye con AcOEt. Se añade NH_4Cl saturado (10 ml) y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra y se purifica por FC (1:1 $\rightarrow$ 1:3, Cycl: AcOEt $\rightarrow$ 100 % de AcOEt $\rightarrow$ 2 % de MeOH/AcOEt). El producto deseado se obtiene en forma de un sólido (70 mg, 52% de rendimiento).

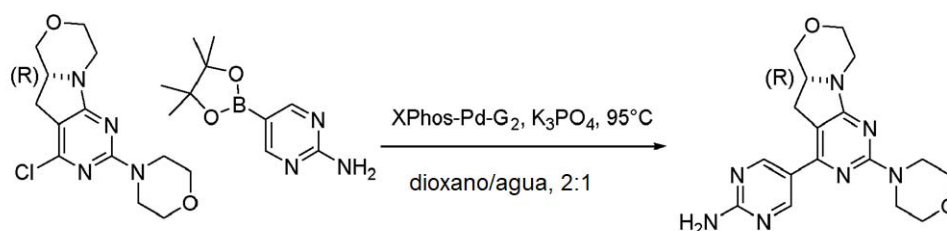
El enantiómero (S) correspondiente se sintetiza de la misma manera.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,04 (dd, $J = 13,3, 2,9$ Hz, 1H), 4,00 - 3,78 (m, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 9H), 3,50 (td, $J = 11,6, 3,0$ Hz, 1H), 3,36 - 3,12 (m, 2H), 2,91 (dd, $J = 15,8, 9,1$ Hz, 1H), 2,32 (dd, $J = 15,8, 5,2$ Hz, 1H).

Enantiómero R: $[\alpha]_D = +20,5$ (CHCl_3 , $c = 1,5$)

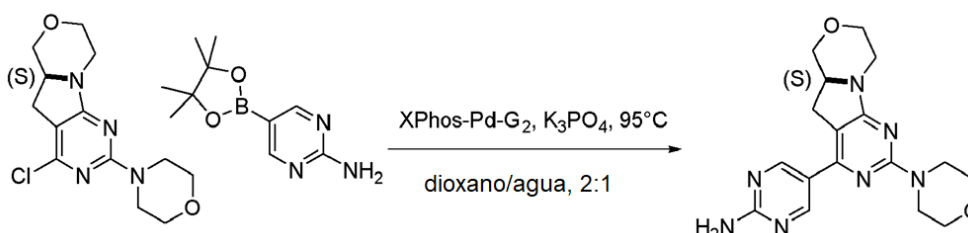
Enantiómero S: $[\alpha]_D = -18,9$ (CHCl_3 , $c = 1,1$)

Ejemplo 7: (R)-5-(2-Morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina



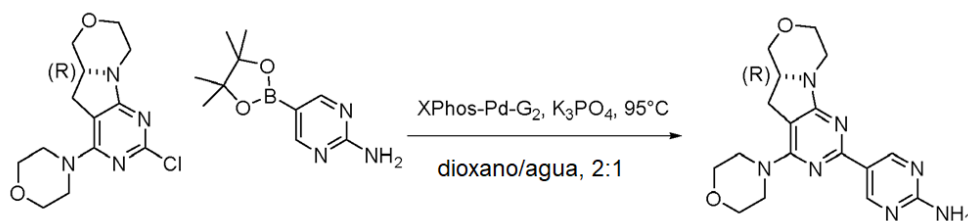
Se ponen (R)-4-cloro-2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazina (40 mg, 0,135 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina (45 mg, 0,2 mmol), K₃PO₄ (57 mg, 0,27 mmol), XPhos-Pd-G2 (cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)) (5,3 mg, 0,007 mmol) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno. Se añade dioxano (3 ml) seguido de agua (1,5 ml), y el nitrógeno se burbujea a través de la mezcla durante 15 min. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (10 ml) y se vierte en NH₄Cl saturado (10 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido (44 mg, 92%).
¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8,73 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,66 - 3,63 (m, 8H), 3,31 - 3,11 (m, 4H), 2,67-2,62 (dd, J = 16,0, 4,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, D₆-DMSO) δ 166,8, 163,3, 161,2, 157,3, 150,7, 120,3, 102,9, 70,2, 66,1, 65,6, 57,0, 44,3, 41,3, 27,3. MS (MALDI): 356 (M+H).

Ejemplo 8: (S)-5-(2-Morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina



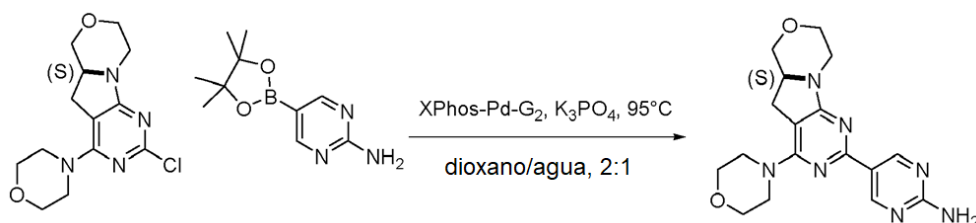
Se ponen (S)-4-cloro-2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazina (40 mg, 0,135 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina (45 mg, 0,2 mmol), K₃PO₄ (57 mg, 0,27 mmol), XPhos-Pd-G2 (cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)) (5,3 mg, 0,007 mmol) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno. Se añade dioxano (3 ml) seguido de agua (1,5 ml), y el nitrógeno se burbujea a través de la mezcla durante 15 min. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (10 ml) y se vierte en NH₄Cl saturado (10 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido (42 mg, 88%).
¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8,73 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,66 - 3,63 (m, 8H), 3,31 - 3,11 (m, 4H), 2,67-2,62 (dd, J = 16,0, 4,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, D₆-DMSO) δ 166,8, 163,3, 161,2, 157,3, 150,7, 120,3, 102,9, 70,2, 66,1, 65,6, 57,0, 44,3, 41,3, 27,3. MS (MALDI): 356 (M+H).

Ejemplo 9: (R)-5-(4-Morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina



Se ponen (R)-2-cloro-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazina (40 mg, 0,135 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina (45 mg, 0,2 mmol), K₃PO₄ (57 mg, 0,27 mmol), XPhos-Pd-G2 (cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)) (5,3 mg, 0,007 mmol) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno. Se añade dioxano (3 ml) seguido de agua (1,5 ml), y el nitrógeno se burbujea a través de la mezcla durante 15 min. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (10 ml) y se vierte en NH₄Cl saturado (10 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido (46 mg, 96%).
¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 9,0 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,06-4,02 (dd, J = 13,4, 2,6 Hz, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 8H), 3,31 - 3,09 (m, 4H), 2,66-2,61 (dd, J = 15,4, 4,6 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, D₆-DMSO) δ 167,1, 164,0, 158,8, 158,0, 157,7, 120,2, 93,5, 70,2, 69,6, 66,2, 65,7, 56,4, 45,4, 41,6, 28,7. MS (MALDI): 356 (M+H).

Ejemplo 10: (S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina



20

Se ponen (S)-2-cloro-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazina (40 mg, 0,135 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina (45 mg, 0,2 mmol), K₃PO₄ (57 mg, 0,27 mmol), XPhos-Pd-G2 (cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)) (5,3 mg, 0,007 mmol) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno. Se añade dioxano (3 ml) seguido de agua (1,5 ml), y el nitrógeno se burbujea a través de la mezcla durante 15 min. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 2 h, se enfría a ta, se diluye con AcOEt (10 ml) y se vierte en NH₄Cl saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido (32 mg, 67%).
¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 9,0 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,06-4,02 (dd, J = 13,4, 2,6 Hz, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 8H), 3,31 - 3,09 (m, 4H), 2,66-2,61 (dd, J = 15,4, 4,6 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, D₆-DMSO) δ 167,1, 164,0, 158,8, 158,0, 157,7, 120,2, 93,5, 70,2, 69,6, 66,2, 65,7, 56,4, 45,4, 41,6, 28,7. MS (MALDI): 356 (M+H).

35

Transferencia Western en células

Se pusieron en placas células A2058 a 20.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos (Perkin Elmer, Cat. N.º 6005558) y 24 h más tarde se trataron con diferentes compuestos durante 1 h. Para cada compuesto, se aplicaron 7 concentraciones diferentes en las células (5 µM, 1,25 µM, 0,625 µM, 0,3125 µM, 0,155 µM, 0,08 µM y 0,04 µM). Las células se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 30 min a TA, se lavaron 2 veces con BSA al 1% en PBS, se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,1% en PBS/BSA al 1% durante 30 min a ta y se bloquearon con suero de cabra al 5% en PBS/BSA al 1%/Triton X-100 al 0,1% durante 30 minutos a ta. Las células se tiñeron con anticuerpo

40

primario o con anti-pPKB de conejo S473 (1:500; Cell Signaling Technology, Cat. N.º 4058) en combinación con anti- α -tubulina de ratón (1:2000; utilizada para la normalización; Sigma, Cat. N.º T9026) o con anti-pS6 de conejo S235/S236 (1:500; Cell Signaling Technology, Cat. N.º 4856) en combinación con anti- α -tubulina de ratón (1:2000; utilizada para la normalización) durante una noche a 4°C. Después de 3 minutos, se lavaron durante 5 min con PBS/BSA al 1%/Triton al 0,1% y las células se trataron con los anticuerpos secundarios IRDye680 de cabra anti-ratón (LICOR, Cat. N.º 926-68070) y IRDye800 anti-conejo de cabra (LICOR, 926-32211) (cada uno diluido 1:500 en PBS/BSA al 1%/Triton al 0,1%) durante 1 h mientras se mantuvieron en la oscuridad. Las células se lavaron 3 veces 5 minutos con PBS/BSA al 1%/Triton al 0,1% y la placa se exploró con el sistema de exploración por infrarrojos Odyssey utilizando canales tanto de 700 como de 800 nm. Como control para una inhibición al 0%, se añadió vehículo (DMSO al 0,2%) a las células. Para corregir la tinción de fondo en el análisis de datos, los pocillos se trataron solo con anticuerpos secundarios.

Para el análisis de datos, la señal de fondo media de los canales de 700 nm y 800 nm se restó de cada señal en el canal de 700 nm y 800 nm, respectivamente. Las señales en cada canal se normalizaron con respecto a la inhibición al 0% y después se realizó una relación de señal de 800 nm sobre 700 nm para obtener los valores de pPKB S473 o pS6 S235/S236 normalizados con respecto a α -tubulina.

Los valores de CI_{50} de cada compuesto se determinaron mediante el trazado de las señales normalizadas de pPKB S473 y pS6 S235/S236, respectivamente, frente a las concentraciones de compuesto (en escala logarítmica) y después ajustando una curva de dosis-respuesta sigmoidea con una pendiente variable con respecto a los datos utilizando GraphPad™ Prism.

Ensayo de unión a PI3K alfa in vitro

Se adquirieron PI3K alfa marcada con His en el extremo N-terminal (Cat. N.º PV4789; 0,49 mg/ml), trazador 314 de cinasa marcado con Alexa Fluor® 647 (Cat. N.º PV6087), anticuerpo anti-His Tag de biotina (Cat. N.º PV6089) y Eu-Estreptavidina LanthaScreen® (Cat. N.º PV5899) en Life Technologies. El tampón de cinasa A 1x consiste en HEPES 50 mM a pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, y Brij-35 al 0,01% (v/v) (Sigma Cat. N.º B4184-100ML).

Se preparó una dilución en serie de 4 veces de cada compuesto a ensayar en DMSO (dilución maestra) en una placa de poliestireno de 96 pocillos (Falcon Cat. N.º 353072, fondo plano) con la concentración más alta a 1000 μ M y más baja a 0,004 μ M. Las series de dilución maestra se diluyeron 33,3 veces más en tampón de cinasa A transfiriendo 5 μ l de cada concentración de compuesto diluido a 162 μ l de tampón de cinasa A en una nueva placa de 96 pocillos, lo que dio como resultado una dilución del compuesto de 3 veces en serie. Sobre la base de un experimento de valoración de Trazador 314, se eligió una concentración de trabajo de 20 nM. Por lo tanto, se preparó una solución 60 nM de Trazador 314 en tampón de cinasa A, dando como resultado una solución concentrada 3 veces. Se preparó una solución de cinasa/anticuerpo concentrada 3 veces en cinasa 15 nM, anticuerpo 6 nM y Eu-estreptavidina 6 nM en un tampón de cinasa A. Se dispensaron cinco μ l de cada compuesto diluido 3 veces en serie en una placa de 384 pocillos por duplicado. Después, en cada pocillo se añadieron 5 μ l de mezcla 3x de cinasa/anticuerpo, seguido de la adición de 5 μ l de solución de trazador 314 3x. Después de 1 h de incubación a ta, se midió la FRET de tiempo resuelto con un lector de microplacas multimodo Synergy 4 (Biotek Instruments) utilizando los siguientes ajustes: 100 μ s de retardo antes de la recopilación de datos, 200 μ s de tiempo para la recopilación de datos, 10 mediciones por punto de datos. Filtro de emisión: 665 nm/8 nm con sensibilidad ajustada a 163 y 620 nm/10 nm con sensibilidad ajustada a 135; Filtro de excitación: 340 nm/30 nm; Espejo dicróico 400 nm.

Para el análisis de datos, la relación de emisión se calculó dividiendo la señal emitida a 665 nm desde el aceptor (Trazador 314 marcado con Alexa Fluor® 647) por la señal emitida a 620 nm del donante (anticuerpo marcado con Eu). Los valores de CI_{50} de cada compuesto se determinaron trazando la relación de emisión frente a las concentraciones del compuesto (en escala logarítmica) y después ajustando una curva de dosis-respuesta sigmoidea con pendiente variable con respecto a los datos utilizando GraphPad™ Prism.

Resultados

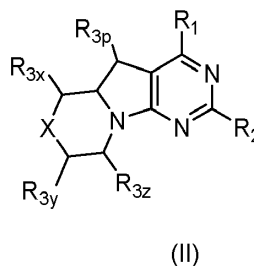
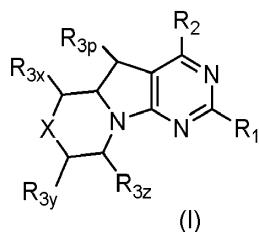
Compuesto	Transferencia Western en células		unión a PI3K alfa <i>in vitro</i>	
	CI_{50} de pPKB S473 [nM]	CI_{50} de pS6 S235/236 [nM]	CI_{50} de p110 α [nM]	Ki de p110 α [nM]
6	425,4	695,9	390,4	n.d.
9	145	65	411	42
22	428,5	1088	98,1	n.d.

ES 2 721 302 T3

25	154	98	76	8
38	5909	9080	2623	n.d.
41	575	574	231	23
54	833	2111	383,1	n.d.
57	1261	594	1637	166
n.d. = no determinado				

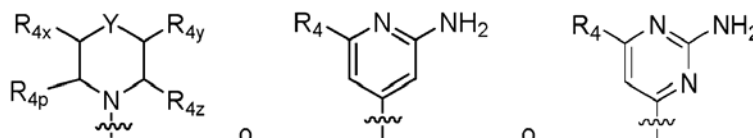
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I) e (II),



5 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que

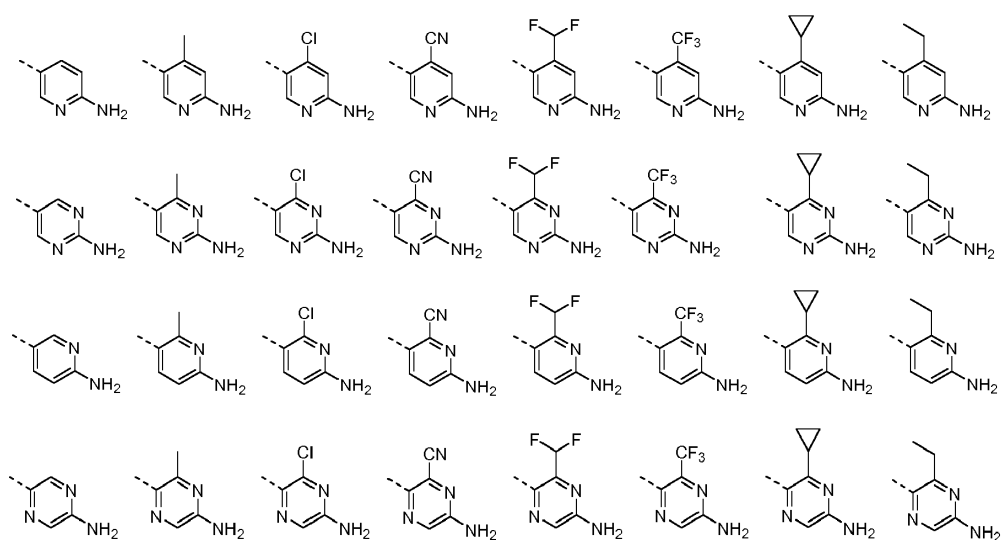
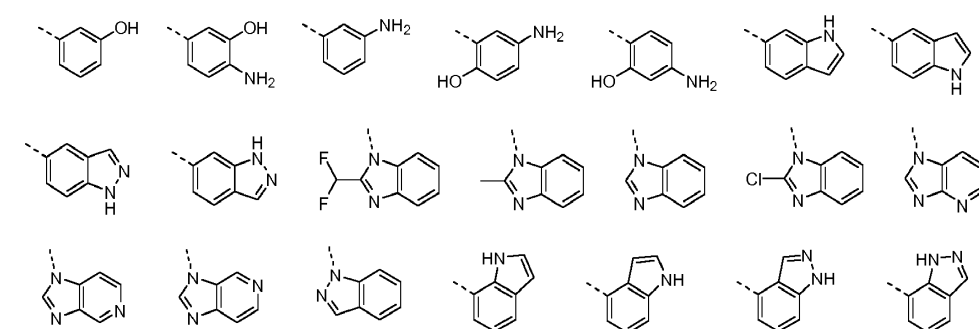
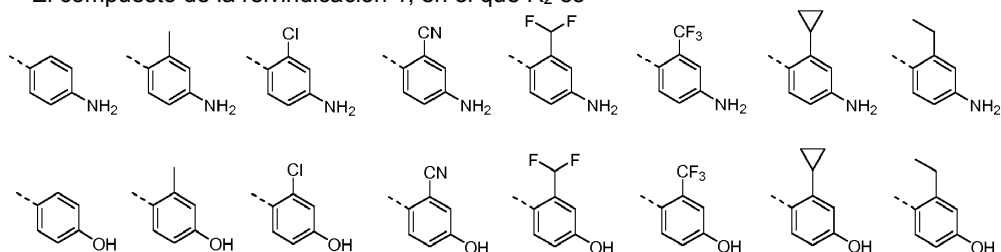
R₁ es



- 10 X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C(R₈)₂, O, S, SO, SO₂, y NR₇; R_{3x}, R_{3y}, R_{3z}, R_{3p} y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, D, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-C(=O)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀) y -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heteroarilo que tiene 5-20 átomos en el anillo), -C(alquil C₁-C₆)₂NR₅R₆, -(CR₈R₉)_nNR₅R₆, -(CR₈R₉)_nNR₇C(=Z)R₈, (CR₈R₉)_nNR₇S(O)₂R₅, -CH(OR₅)R₆, -(CR₈R₉)_nOR₅, -(CR₈R₉)_nS(O)₂R₅, -(CR₈R₉)_nS(O)₂NR₅R₆, -C(=Z)R₅, -C(=Z)OR₅, C(=Z)NR₅R₆, -C(=Z)NR₇OR₅, -C(=O)NR₇S(O)₂R₅, -C(=O)NR₇(CR₈R₉)_mNR₅R₆, -NO₂, -NHR₇, -NR₇C(=Z)R₅, -NR₇C(=Z)OR₅, -NR₇C(=Z)NR₅R₆, -NR₇S(O)₂R₅, -NR₇SO₂NR₅R₆, -S(O)₂R₅, -S(O)₂NR₅R₆, -SC(=Z)R₅, -SC(=Z)OR₅, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y C₁-C=NR₇, OR₅, -OC(=Z)R₅, -OC(=Z)OR₅, -OC(=Z)NR₅R₆, y -OS(O)₂(OR₅);
- 20 R_{4x}, R_{4y}, R_{4z}, y R_{4p} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, D, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, o uno o dos de R_{4x}, R_{4y}, R_{4z}, y R_{4p} son dos sustituyentes geminales metilo y los demás son hidrógeno, o R_{4x} y R_{4y}, o R_{4z} y R_{4p} forman juntos un anillo de carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cinco o seis miembros anular, o R_{4x} y R_{4y} forman juntos etileno o metileno puenteado, R_{4p} y R_{4z} forman juntos etileno o metileno puenteado, o R_{4y} y R_{4p} forman juntos etileno o metileno puenteado;
- 25 en las que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NO₂, oxo, -C(=Z)R₅, -C(=Z)OR₅, -C(=Z)NR₅R₆, -(CR₈R₉)_nNR₅R₆, -(CR₈R₉)_nC(=Z)NR₅R₆, -(CR₈R₉)_nC(=Z)OR₅, -(CR₈R₉)_nNR₇SO₂R₅, -(CR₈R₉)_nOR₅, -(CR₈R₉)_nR₅, -(CR₈R₉)_nSO₂R₅, -NR₅R₆, -NR₇C(=Z)R₅, -NR₇C(=Z)OR₅, -NR₇C(=Z)NR₅R₆, -NR₇SO₂R₅, -OP(OR₅)(OR₆), SR₅, -S(O)R₅, -S(O)₂R₅, -S(O)₂NR₅R₆, -S(O)(OR₅), -S(O)₂(OR₅), -SC(=Z)R₅, -SC(=Z)OR₅, -SC(=Z)NR₅R₆, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀;
- 30 R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, D, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₃-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico C₃-C₂₀ que contiene opcionalmente uno o más átomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O o S, en las que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, CF₃, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀;
- 35 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, D, alquilo C₁-C₁₂, y -(CH₂)_n-arilo, o R₈ y R₉ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6; t es 2, 3, 4, 5 o 6; y
- 40 R₂ se selecciona independientemente de los grupos que consisten en un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico con 1-6 heteroátomos seleccionados de O, N, S, con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-

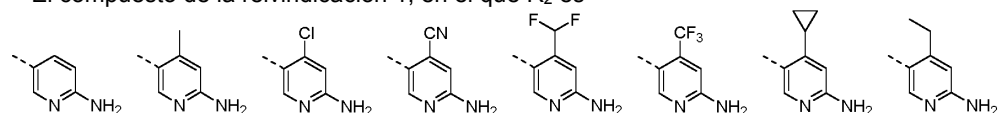
C₄, D, F, Cl, Br, I, -OR₅, -COOH, COOR₅, -CONR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, CN, CF₃, CHF₂, CFH₂, OCF₃, OCOR₅, NR₇COR₅, NR₇SO₂R₅, NR₅R₆, SO₂R₅, SOR₅, y SR₅.

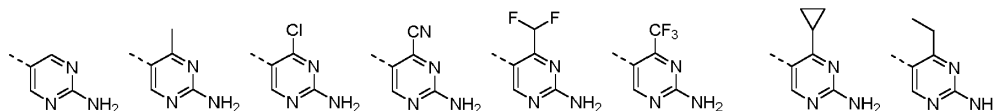
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es



En las que la línea de puntos indica el punto de unión de R₂, la función amino puede estar sustituida adicionalmente con acilo C₁-C₈, oxicarbonilo o aminocarbonilo, y los demás sustituyentes tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es

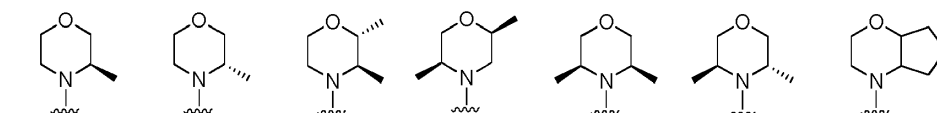
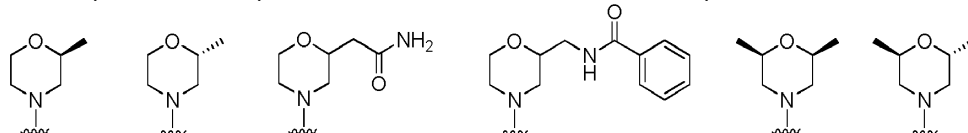




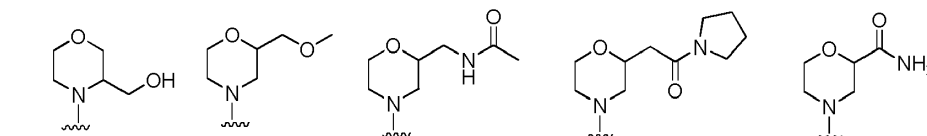
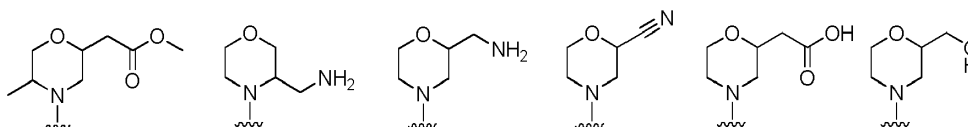
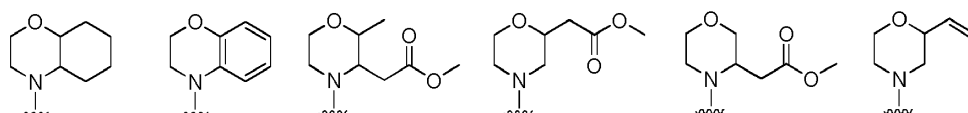
en las que la línea de puntos indica el punto de unión de R₂, la función amino puede estar sustituida adicionalmente con acilo C₁-C₈, oxicarbonilo o aminocarbonilo, y los demás sustituyentes tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

5

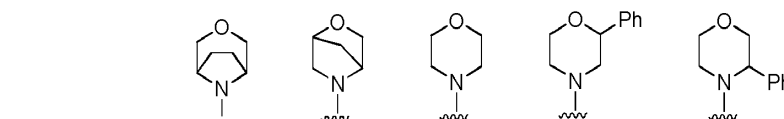
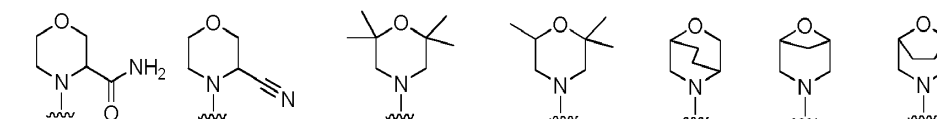
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ es



10



15

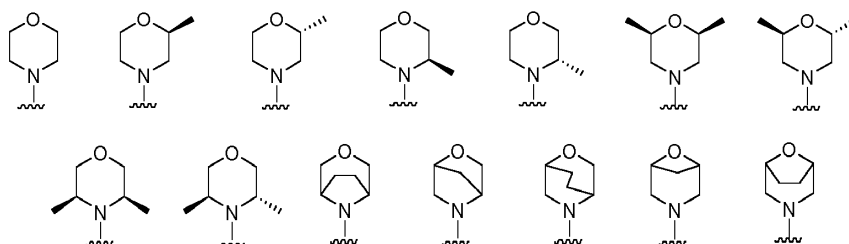


20 opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de D, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)F, -C(CH₃)F₂, -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, y -CH₂S(O)₂CH₃;

25 en las que la línea de puntos indica el punto de unión de R₁, y los demás sustituyentes tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

30

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ es



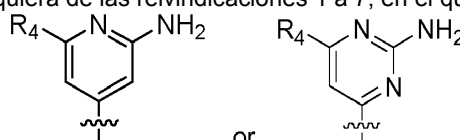
en las que la línea de puntos indica el punto de unión de R₁, y los demás sustituyentes tienen los significados 5 indicados en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ es morfolino; y los demás sustituyentes tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

10 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X es O o S.

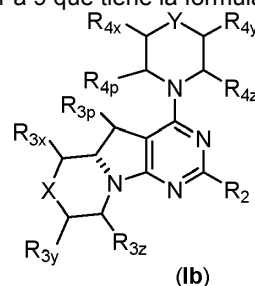
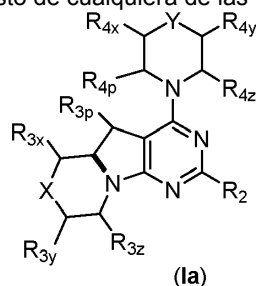
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_{3x}, R_{3y}, R_{3z}, y R_{3p} son H.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₁ es

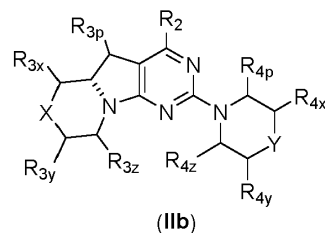
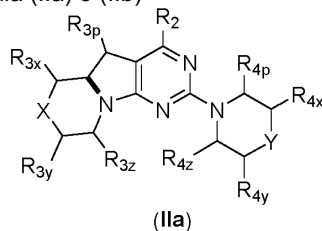


15

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que tiene la fórmula (Ia) o (Ib)



o que tiene la fórmula (IIa) o (IIb)



20

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que los sustituyentes son como se definen en las reivindicaciones 1 a 9.

11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

25

- (R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
- (R)-4-metil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
- (R)-4-cloro-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
- (R)-2-amino-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)isonicotinonitrilo
- (R)-4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-2-

30

- il)piridin-2-amina
- (R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
 - 5 - (R)-4-ciclopropil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
 - (R)-4-etil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
 - (R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - 10 - (R)-4-metil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (R)-4-cloro-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (R)-2-amino-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-4-carbonitrilo
 - 15 - (R)-4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
 - 20 - (R)-4-ciclopropil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (R)-4-etil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
 - 25 - (S)-4-metil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
 - (S)-4-cloro-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
 - (S)-2-amino-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)isonicotinonitrilo
 - 30 - (S)-4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
 - (S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
 - 35 - (S)-4-ciclopropil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
 - (S)-4-etil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-amina
 - (S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - 40 - (S)-4-metil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (S)-4-cloro-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (S)-2-amino-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-4-carbonitrilo
 - 45 - (S)-4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
 - 50 - (S)-4-ciclopropil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (S)-4-etil-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
 - 55 - (R)-4-metil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
 - (R)-4-cloro-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
 - (R)-2-amino-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)isonicotinonitrilo

- (R)-4-(difluorometil)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- (R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 5 - (R)-4-ciclopropil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- (R)-4-etil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- 10 - (R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (R)-4-metil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (R)-4-cloro-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- 15 - (R)-2-amino-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)isonicotinonitrilo
- (R)-4-(difluorometil)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
- 20 - (R)-4-ciclopropil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (R)-4-etil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- 25 - (S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- (S)-4-metil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- (S)-4-cloro-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- 30 - (S)-2-amino-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)isonicotinonitrilo
- (S)-4-(difluorometil)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- (S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 35 - (S)-4-ciclopropil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- (S)-4-etil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)piridin-2-amina
- 40 - (S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (S)-4-metil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (S)-4-cloro-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- 45 - (S)-2-amino-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)isonicotinonitrilo
- (S)-4-(difluorometil)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
- 50 - (S)-4-ciclopropil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina, - (S)-4-etil-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (R)-1-metil-3-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)fenil)urea
- 55 - (R)-1-metil-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)urea
- (R)-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)fenil)carbamato de metilo

- (R)-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo
- (R)-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo
- 5 - (R)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)urea
- 10 - (R)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)urea
- (R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 7-óxido de (5aR)-2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina
- 15 - 7,7-dióxido de (R)-2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina
- 5-((5aR)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 20 - (S)-1-metil-3-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-metil-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)urea
- (S)-1-metil-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)urea
- 25 - (S)-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)fenil)carbamato de metilo
- (S)-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo
- (S)-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo
- 30 - (S)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)urea
- (S)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)fenil)-3-(5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-il)urea
- 35 - (S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 7-óxido de (5aS)-2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina
- 40 - 7,7-dióxido de (S)-2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina
- 5-((5aS)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 45 12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en
- (R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina,
- (S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina,
- 50 - (R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, y
- (S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina.
- 55 13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en
- (R)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina
- (S)-5-(2-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)pirimidin-2-amina

- (R)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina
- (S)-5-(4-morfolino-5a,6,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)pirimidin-2-amina

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento del cáncer.