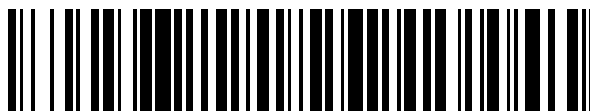


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 163**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 17162947 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3216793**

54 Título: **Compuestos de triazina como inhibidores de PI3 cinasa y mTOR**

30 Prioridad:

23.05.2008 US 55661 P

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

22.10.2019

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 728 163 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazina como inhibidores de PI3 cinasa y mTOR

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

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

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

50 El compuesto ZSTK474 (2-(2-difluorometilbenzoimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina) inhibe a PI3Ka y PI3Kg pero no a las enzimas mTOR con valores de CI_{50} de 16, 4,6 y >10.000 nM, respectivamente (Dexin Kong y Takao Yamori, ZSTK474 is an ATP-competitive inhibitor of class I phosphatidylinositol 3 kinase isoforms, Cancer Science, 2007, 98:10 1638-1642). La administración oral crónica de ZSTK474 en modelos de cáncer de xenoinjerto humano en ratones, inhibió completamente el crecimiento que se originaba a partir de un cáncer de pulmón no microcítico (A549), un cáncer de próstata (PC-3) y un cáncer de colon (WiDr) a una dosis de 400 mg/kg. (Yaguchi y col, Antitumor Activity of ZSTK474, a New Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor, J. Natl. Cancer I nst. 98: 545-556).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sumario de la invención

Esta invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, en la que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en las sales de acetato, aluminio, amsonato (4,4-diaminostilbene-2,2-disulfonato), benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismuto, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, de calcio, edetato de calcio, camsilato (alcanforsulfonato), carbonato, cloruro, colina, citrato, clavulariato, dietanolamina, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato (alcanforsulfonato), esilato (etanosulfonato), etilendiamina, fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glucuronato, glutamato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-bis(dehidroabietil)etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, yoduro, isotionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, laurato, lauril sulfato, litio, magnesio, malato, maleato, mandelato, meglumina (1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol), mesilato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina de amonio, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (4,4'-metilenobis-3-hidroxi-2-naftoato o embonato), pantotenato, fosfato, picrato, poligalacturonato, potasio, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculado, suramato, tanato, tartrato, teoclato (8-cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona), trietyoduro, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol), valerato y zinc.

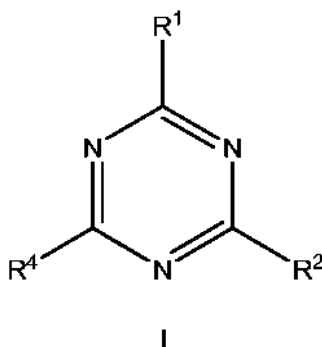
La presente invención proporciona además composiciones que contienen uno o más de los compuestos anteriormente mencionados, pudiendo contener estas composiciones un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

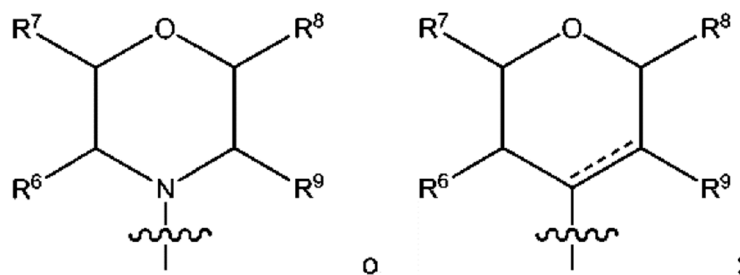
Se desvelan procedimientos para producir los compuestos de la invención, como se describe más adelante. También se desvelan procedimientos para usar la invención, por ejemplo: un procedimiento para inhibir a mTOR, un procedimiento para inhibir a una PI3 cinasa y procedimientos para tratar diversas formas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

En un aspecto, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, en la que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en las sales de acetato, aluminio, amsonato (4,4-diaminostilbene-2,2-disulfonato), benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismuto, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato (alcanforsulfonato), carbonato, cloruro, colina, citrato, clavulariato, dietanolamina, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato (alcanforsulfonato), esilato (etanosulfonato), etilendiamina, fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glucuronato, glutamato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-bis(dehidroabietil)etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, yoduro, isotionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, laurato, lauril sulfato, litio, magnesio, malato, maleato, mandelato, meglumina (1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol), mesilato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina de amonio, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (4,4'-metilenobis-3-hidroxi-2-naftoato o embonato), pantotenato, fosfato, picrato, poligalacturonato, potasio, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculado, suramate, tanato, tartrato, teoclato (8-cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona), trietyoduro, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol), valerato y zinc.

También se desvelan compuestos de fórmula I



45 en la que:
R¹ es



en las que:

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, y un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alqueno C₂-C₆, alcadieno C₄-C₆, alquino C₂-C₆ o alcadiinilo C₄-C₆;

o uno de R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo saturado o no saturado, de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1 o 2 átomos independientemente seleccionados entre O, NH y S;

la línea discontinua ----- representa un segundo enlace opcional;

R² está opcionalmente sustituido aril C₆-C₁₄-NH-COR³, heteroaril C₁-C₉-NH-COR³ opcionalmente sustituido, -CH=CHaril C₆-C₁₀-NH-COR³ o -CH=CH-heteroaril C₁-C₉-NH-COR³;

R³ es OR⁵, NR⁵R⁵ o NHR⁵;

R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo C₁-C₉ opcionalmente sustituido, hidroxilalquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀ mono o bicíclico, saturado o insaturado C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con OH, NR¹¹R¹¹ o heterociclilo C₁-C₆ de 3-7 miembros, y heterociclilo C₁-C₉ mono o bicíclico, saturado o insaturado de 3-10 miembros, con la condición de que los anillo de cicloalquilo y heterociclilo de tres miembros están saturados;

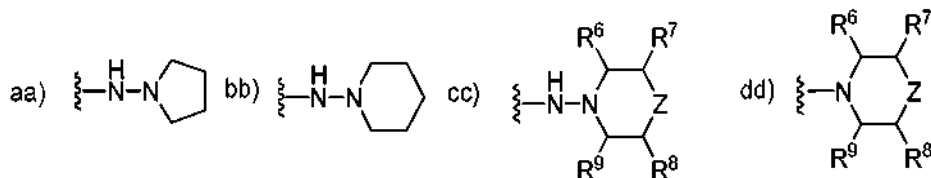
o dos grupos R⁵ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, anillo cuyo sistema está saturado o insaturado y tiene, además de dicho átomo de nitrógeno, de 0 a 2 miembros del anillo heteroátomo seleccionado entre O, S, S(O), S(O)₂ y NR¹⁰;

R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -COO(alquilo C₁-C₆), -CONH(alquilo C₁-C₆), -CON(alquilo C₁-C₆)₂, -CO(alquilo C₁-C₆) y -SO₂NHR¹¹;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OH, NR¹¹R¹¹ o un heterociclilo C₁-C₆ de 3-7 miembros, -CO(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₉ opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en: a) alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con: i) heterociclilo C₁-C₉ de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, ii) H₂N-, iii) (alquil C₁-C₆)NH-, iv) (alquil C₁-C₆)₂N-, v) NH(CH₂)_aN(alquil C₁-C₆)₂ en la que a es 2, 3 o 4, y vi) CHO, b) alqueno C₃-C₆, c) alquino C₃-C₆, d) -O-alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con -O-alquilo C₁-C₈, e) -O-alqueno C₃-C₈, f) -O-alquino C₃-C₆, g) cicloalquilo C₃-C₈ mono o bicíclico, saturado o insaturado, y h) -O-cicloalquilo C₃-C₁₂ mono o bicíclico, saturado o insaturado, todos los anteriores opcionalmente sustituidos con OH, NR¹¹R¹¹ o un heterociclilo C₁-C₆ de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆-, con la condición de que un OH o NR¹¹R¹¹ no está directamente unido a un átomo de carbono que tiene un doble o triple enlace unido a otro átomo de carbono; i) -CH=CH-arilo C₆-C₁₀; j) -CH=CH-heteroarilo C₁-C₉; k) arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; l) heteroarilo C₁-C₉ de 5-10 miembros opcionalmente sustituido unido al resto de triazina mediante un átomo de carbono; m) heterociclilo C₁-C₉ monocíclico, saturado o insaturado de 3-10 miembros unido al resto de triazina a través de un átomo de carbono o nitrógeno y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: OH, NR¹¹R¹¹, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amido-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, adamantilo, hidroxilalquil C₁-C₆-, (alquil C₁-C₆)amido-; o un heterociclilo C₁-C₆ de 3-7 miembros, con la condición de que el heterociclilo de 3 miembros está saturado y unido al resto de triazina a través de un átomo de nitrógeno, y el heterociclilo bicíclico de 5 miembros está saturado; n) -O-arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; o) -O-heteroarilo C₁-C₉ opcionalmente sustituido; p) -O-heterociclilo C₁-C₉(mono o bicíclico, saturado o insaturado de 3-12 miembros) opcionalmente sustituido con (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, H₂NS(O)₂-, o alquilo C₁-C₆ además opcionalmente sustituido con OH, NR¹¹R¹¹ o un heterociclilo C₁-C₆ de 3-7 miembros, con la condición de que el heterociclilo de tres miembros está saturado; q) -NHarilo C₆-C₁₀, r) -NHheteroarilo C₁-C₉, s) -NHNH₂, t) -NHNHalquilo C₁-C₆, u) -NHN(alquilo C₁-C₆)₂, v) -NHOH, w) -COOH, x) -COO-

alquilo C₁-C₆, y) -CONR¹²R¹³, z) -NR¹²R¹³,

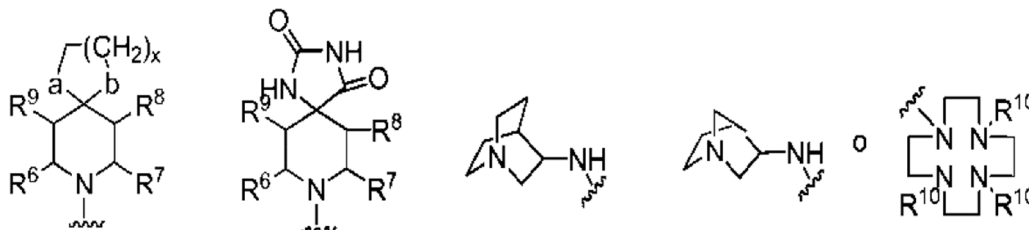


en las que Z es CH₂, O, S(O)_n o NR¹⁰ y n es 0, 1 o 2; ee) halógeno, ff) aril C₆-C₁₄-S(O)₂-NH-, gg) R¹¹NHC(O)NHO-

, y hh) heteroarilo C₁.C₄ monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido unido al resto de triazina a través de un átomo de nitrógeno;

R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁.C₈ opcionalmente mono o disustituido, alqueno C₃.C₈ opcionalmente sustituido y alquino C₃.C₈ opcionalmente sustituido, siendo los sustituyentes opcionales seleccionados entre alcoxi C₁.C₆, OH, NR¹¹R¹¹ y heterociclilo C₁.C₆ de 3-7 miembros, con la condición de que un OH o NR¹¹R¹¹ no está unido directamente a un átomo de carbono que tiene un doble o triple enlace unido a otro átomo de carbono;

o R¹² y R¹³ toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁.C₆, sistema cuyo anillo está saturado o insaturado y tiene, además de dicho átomo de nitrógeno, de 0 a 2 miembros del anillo heteroátomo seleccionado entre O, S(O)_n y NR¹⁰;



o R¹² y R¹³ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman en la que a y b son cada uno independientemente -CH₂-, O, S o NR¹⁰, y x es 1-3;

heteroarilo C₁.C₉ se refiere a un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene uno o más anillos y 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo seleccionados independientemente entre O, NR¹⁰ y S(O)_n;

heterociclilo C₁.C₉ se refiere a un sistema de anillo de 3-10 miembros que tiene uno o más anillos y 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo seleccionados independientemente entre O, NR¹⁰ y S(O)_n; y

los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados entre el grupo que consiste en: a) alquilo C₁.C₆ opcionalmente sustituido con OH, NH₂, NH(alquilo C₁.C₆), N(alquilo C₁.C₆)₂, -NH(CH₂)_wN(alquilo C₁.C₆)₂ en la que w es heterociclilo C₁.C₉ de 2, 3 o 4, o 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes C₁.C₆ independientemente seleccionados; b) halógeno; c) hidroxilo;

d) NH₂; e) NO₂; f) SO₂NH₂; g) COOH; h) COO(alquilo C₁.C₆); i) NHCOO(alquilo C₁.C₆); j) NH(alquilo C₁.C₆); k) N(alquilo C₁.C₆)₂; l) C(O)NR^aR^b, en donde R^a es H o alquilo C₁.C₆, y R^b es H, alquilo C₁.C₆, (aril C₆.C₁₄)alquil- o (heteroarilo C₁.C₉)alquil-; m) -Y-Q, en la que Y es: i) O, ii) NH, iii) N(alquilo C₁.C₆), iv) NHSO₂, v) SO₂NH, vi) NHCONH, vii) NHCON(alquilo C₁.C₆), viii) S(O)_q, q es 0, 1 o 2, ix) -C(O)NH-, x) -NHC(O)- xi) C(O)N(CH₃)-, xii) C(O) o xiii) ausente, y Q se selecciona entre: i) arilo C₆.C₁₀, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: A) alcoxi C₁.C₆- opcionalmente sustituido con 1) H₂N-, 2) (alquil C₁.C₆)amino-, 3) di(alquil C₁.C₆)amino-, 4) heterociclil C₁.C₉-opcionalmente sustituido con alquil C₁.C₆-, o 5) hidroxilo, B) (alcoxi C₁.C₆)carbonil-, C) (alcoxi C₁.C₆)C(O)NH-, D) alquil C₁.C₆- opcionalmente sustituido con 1) H₂N-, 2) (alquil C₁.C₆)amino- o 3) di(alquil C₁.C₆)amino-, E) (alquil C₁.C₆)amino-, F) di(alquil C₁.C₆)amino-, G) (alquil C₁.C₆)amido- opcionalmente sustituido con 1) H₂N-, 2) (alquil C₁.C₆)amino- o 3) di(alquil C₁.C₆)amino-, H) (alquil C₁.C₆)carboxiamido-, I) heterociclil C₁.C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁.C₆- o hidroxilalquil C₁.C₆-, J) heterociclil(alquil C₁.C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁.C₆-, K) halógeno, L) hidroxilo, M) hidroxilalquil C₁.C₆-, N) perfluoro(alquil C₁.C₆)-, O) H₂N-, P) O₂N-, Q) H₂NSO₂-, R) HO₂C-, y S) NC-, ii) heteroarilo C₁.C₉ de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: A) alcoxi C₁.C₆- opcionalmente sustituido con 1) H₂N-, 2) (alquil C₁.C₆)amino-, 3) di(alquil C₁.C₆)amino-, 4) heterociclil C₁.C₉-opcionalmente sustituido con alquil C₁.C₆- o 5) hidroxilo, B) (alcoxi C₁.C₆)carbonil-, C) (alcoxi C₁.C₆)C(O)NH-, D) alquil C₁.C₆-opcionalmente sustituido con 1) H₂N-, 2) (alquil C₁.C₆)amino- o 3) di(alquil C₁.C₆)amino-, E) (alquil C₁.C₆)amino-, F) di(alquil C₁.C₆)amino-, G) (alquil C₁.C₆)amido- opcionalmente sustituido con 1) H₂N-, 2) (alquil C₁.C₆)amino- o 3) di(alquil C₁.C₆)amino-, H) (alquil C₁.C₆)carboxiamido-, I) heterociclil C₁.C₉- opcionalmente sustituido con alquil C₁.C₆- o hidroxilalquil C₁.C₆-, J) heterociclil(alquil C₁.C₆)- opcionalmente sustituido con alquil C₁.C₆-, K) halógeno, L) hidroxilo, M) hidroxilalquil C₁.C₆-, N) perfluoroalquil (C₁.C₆)-, O) H₂N-, P) O₂N-, Q) H₂NSO₂-, R) HO₂C-, y S) NC-, iii) heterociclilo C₁.C₉ de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: A) alquil C₁.C₆-, B) heterociclil(alquil C₁.C₆)-, C) (aril C₆.C₁₄)alquil-, D) acil C₁.C₈-, E) (alcoxi C₁.C₆)carbonil-, F) (alquil C₁.C₆)carboxil-, G) halógeno, H) haloalquil C₁.C₆-, I) hidroxilo, J) hidroxilalquil C₁.C₆-, K) H₂N-, L) (alquil C₁.C₆)amino-, M) di(alquil C₁.C₆)amino-, N) HO₂C-, O) (alcoxi C₁.C₆)carbonil-, P) (alquil C₁.C₆)carboxil-, Q) (alquil C₁.C₆)amido-, R) H₂NC(O)-, S) (alquil C₁.C₆)carboxiamido-, T) heteroarilo C₁.C₉ de 5-10 miembros, U) arilo C₆.C₁₄, V) cicloalquilo C₃.C₈ W) heterociclilo C₁.C₉ de 3-10 miembros, X) NC-; e Y) -NO₂; iv) cicloalquilo C₃.C₁₀, v) alquilo C₁.C₆, vi) alqueno C₂.C₆, vii) alquino C₂.C₆, viii) hidroxilalquil C₁.C₆-, ix) (CH₂)_vO(alquilo C₁.C₆), x) (CH₂)_vNH₂, xi) (CH₂)_vNH(alquilo C₁.C₆), xii) (CH₂)_vN(alquilo C₁.C₆)₂, xiii) O(CH₂)_vN(alquilo C₁.C₆)₂, xiv) (CH₂)_varilo C₆.C₁₀, xv) -CN, xvi) (CH₂)_vheteroarilo C₁.C₉ de 5-10 miembros, xvii) (CH₂)_vheterociclilo C₁.C₉ de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con alquil C₁.C₆-, en la que v es 1, 2, 3 o 4, y xviii) perfluoroalquil C₁.C₆-, y n) C(O)R^c en el que R^c es: i) H, ii) alquilo C₁.C₆, o iii) cicloalquilo C₃.C y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye compuestos de fórmula I cuando se proporciona en forma

de una sal hidratada farmacéuticamente aceptable o mezclas de las mismas.

En otros aspectos, la invención proporciona un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración oral y la composición comprende una forma de dosificación oral.

5 En otros aspectos, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención, un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de MEK 1/2, un inhibidor de HSP90, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, Idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas de nitrógeno, BCNU, 10 carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mesilato de imatinib, Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina cinasa, trifostinas, herbimicina A, genisteína, erbatina, hidroxizina, glatirámico acetato, interferón beta-1a, interferón beta-1b, naltuzumab y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En otros aspectos, el segundo compuesto es Avastin.

En otros aspectos, la invención proporciona además compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PI3K o un trastorno relacionado con mTOR, en el que el trastorno relacionado con PI3K o el trastorno relacionado con mTOR se selecciona entre restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos 20 inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.

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

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

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

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

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

35 En otros aspectos, la invención proporciona además compuestos de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PI3K o un trastorno relacionado con mTOR, en el que el trastorno relacionado con PI3K o el trastorno relacionado con mTOR se selecciona entre restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.

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

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

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

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

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

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

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

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

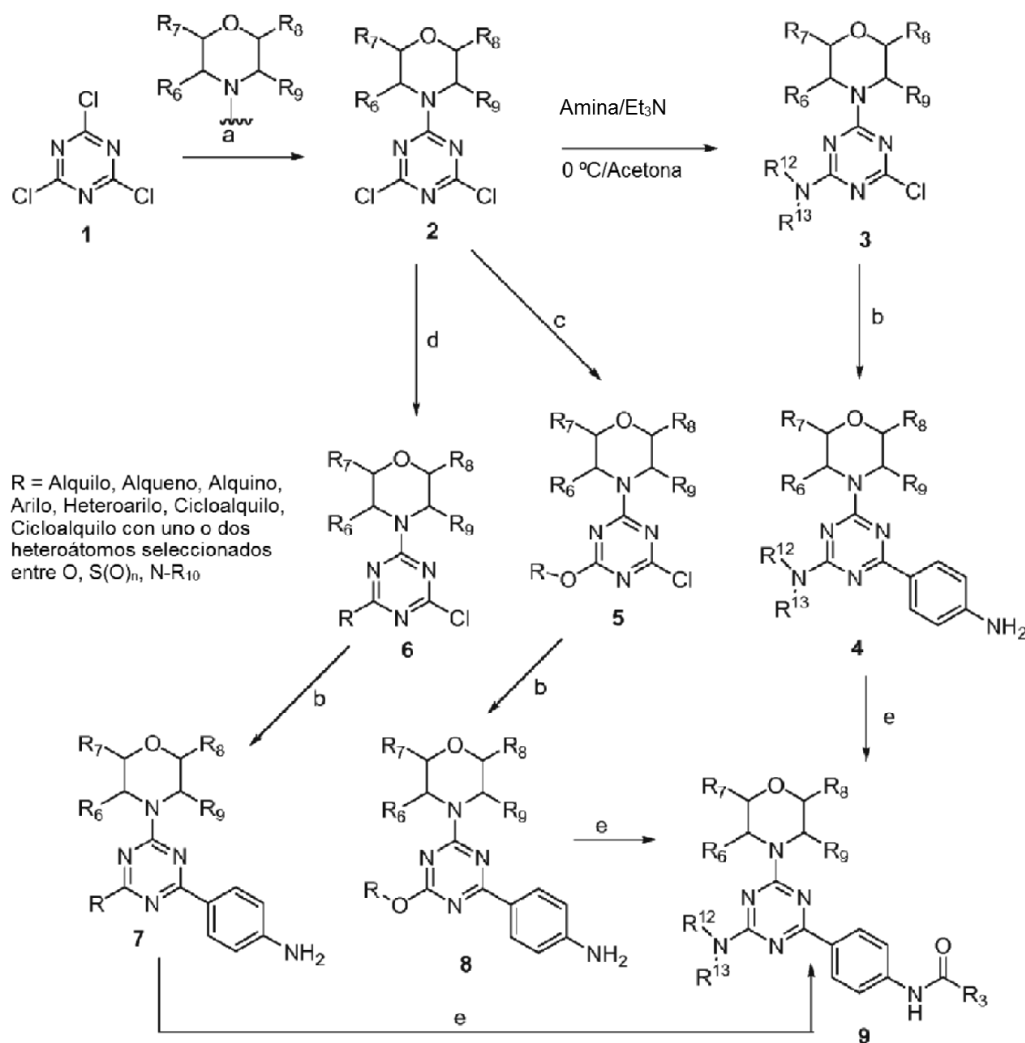
También se desvela un procedimiento para tratar la leucemia linfoblástica aguda, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar la leucemia linfoblástica aguda.

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

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

15 También se desvela un procedimiento para tratar un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de cerebro, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una composición que comprende un compuesto de la invención; un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de MEK 1/2, un
20 inhibidor de HSP90, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiaurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campotecinas, bleomicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas de nitrógeno, BCNU, carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mesilato de imatinib,
25 Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina cinasa, trifostinas, herbimicina A, genisteína, erstatina y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para tratar el cáncer.

Esquema 1

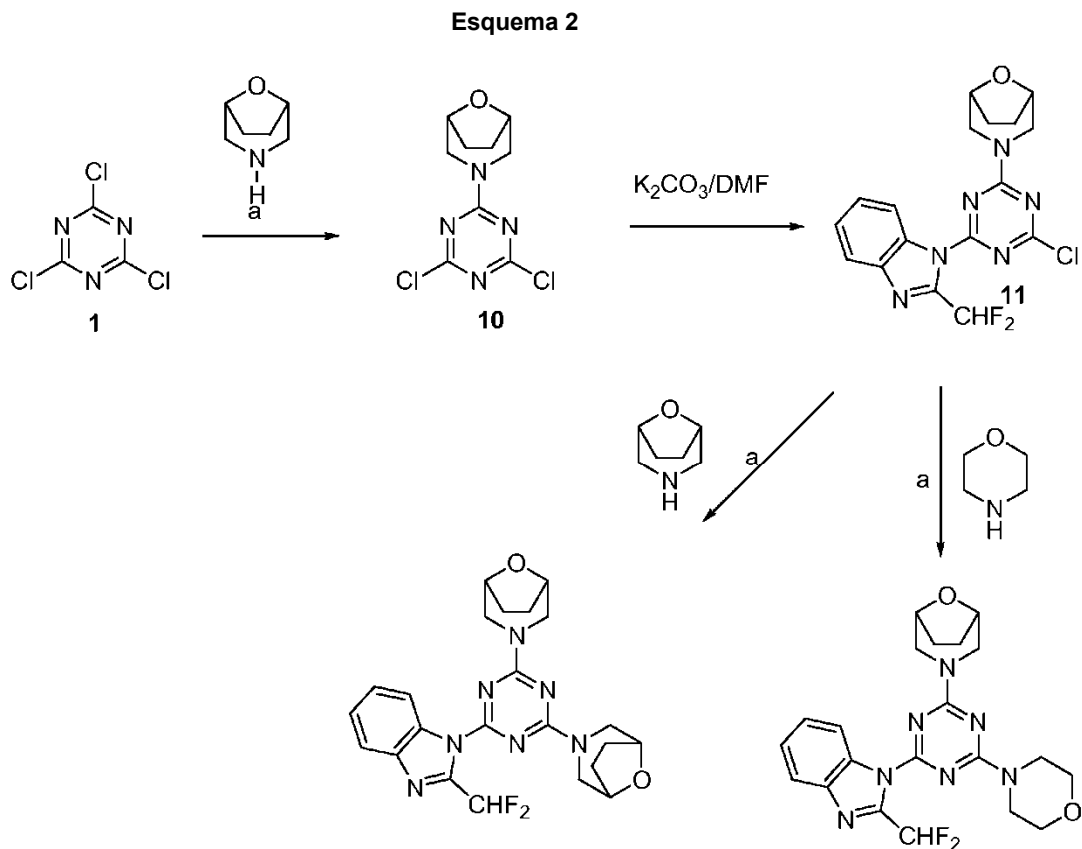


(a) Acetona/ H₂O/ Et₃N/ -10 °C; (b) ácido 4-aminofenil borónico/ (Ph₃)₄P(Pd)/ Na₂CO₃/ DME/ Reflujo u onda m (c) Alcohol correspondiente/ n-BuLi o NaH/ THF/ TA o Reflujo; (d) Cuando R = alquil RMgBr/ Pd (0)/ THF; cuando R = Alqueno o cicloalquilo con uno o dos heteroátomos, la transformación es a través de vinil estannano/ Pd(O)/ Disolvente orgánico/ Reflujo (acoplamiento de Stille); Cuando R = arilo o heteroarilo, la transformación es mediante un boronato de arilo/ (Ph₃)₄P(Pd)/ Na₂CO₃/ DME/ Reflujo u onda m (acoplamiento de Suzuki); (e) Cuando R₃ es -OR₅, DCM/ CICOOR₅/ Et₃N/ 0 °C-TA; Cuando R₅ es NHR₅, DMAP/ DCM/ R₅NCO o (COCl₂)₃/ Et₃N/R₅NH₂

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

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

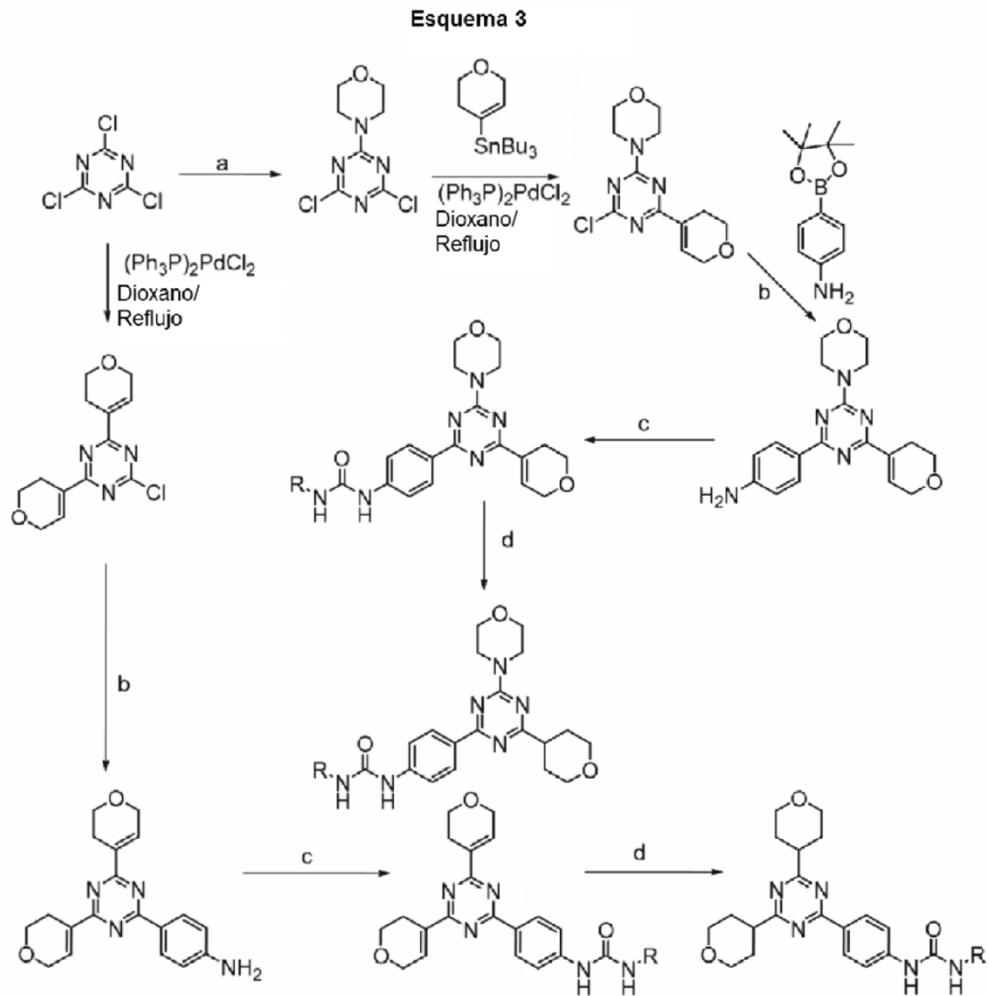
Esquema 2



10

Determinados compuestos de fórmula I se prepararon por los procedimientos indicados en el Esquema 2.

Esquema 3

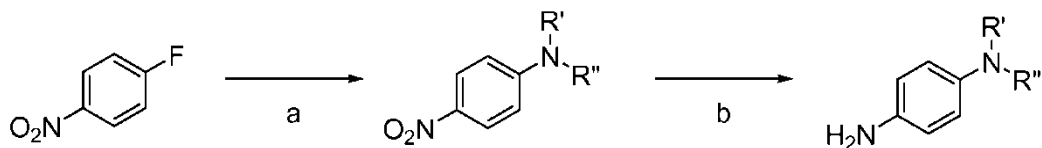


(a) 1 Equiv. de morfolina/ Et₃N/ Acetona/ Agua/ -20 °C; (b) (Ph₃P)₄Pd, DME, Na₂CO₃, Reflujo;
 (c) RNCO, CH₂Cl₂, TA o (COCl₂)₃, RNH₂, Et₃N, CHCl₃; (d) H₂/ Pd (O)

5 Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 3.

Esquema 4

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

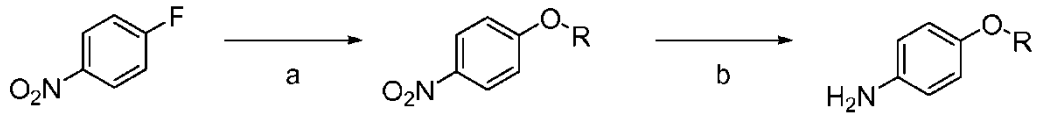


(a) NHR'R''V tolueno; (b) H₂/paladio sobre carbono, acetato de etilo, metanol.

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

la amina apropiada como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 5



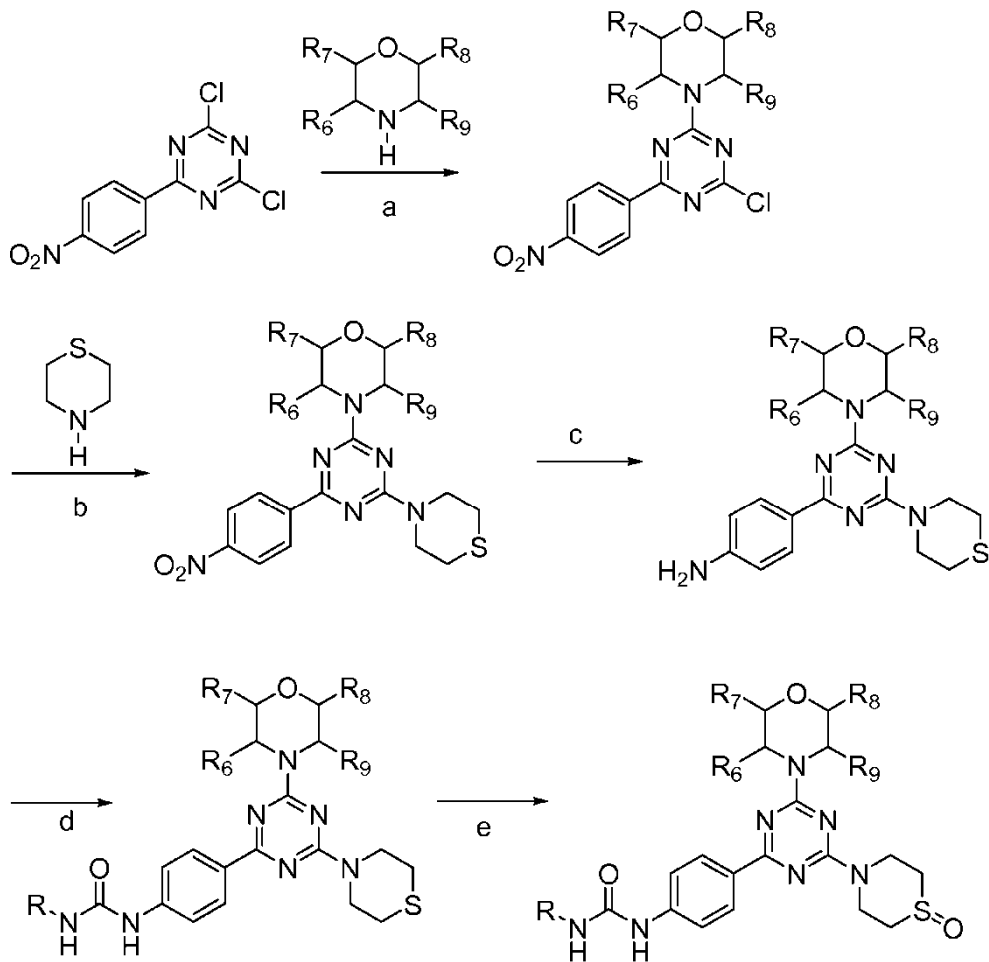
(a) ROH/ NaH/ tolueno; (b) H₂/paladio sobre carbono, acetato de etilo, metanol.

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

5

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

Esquema 6



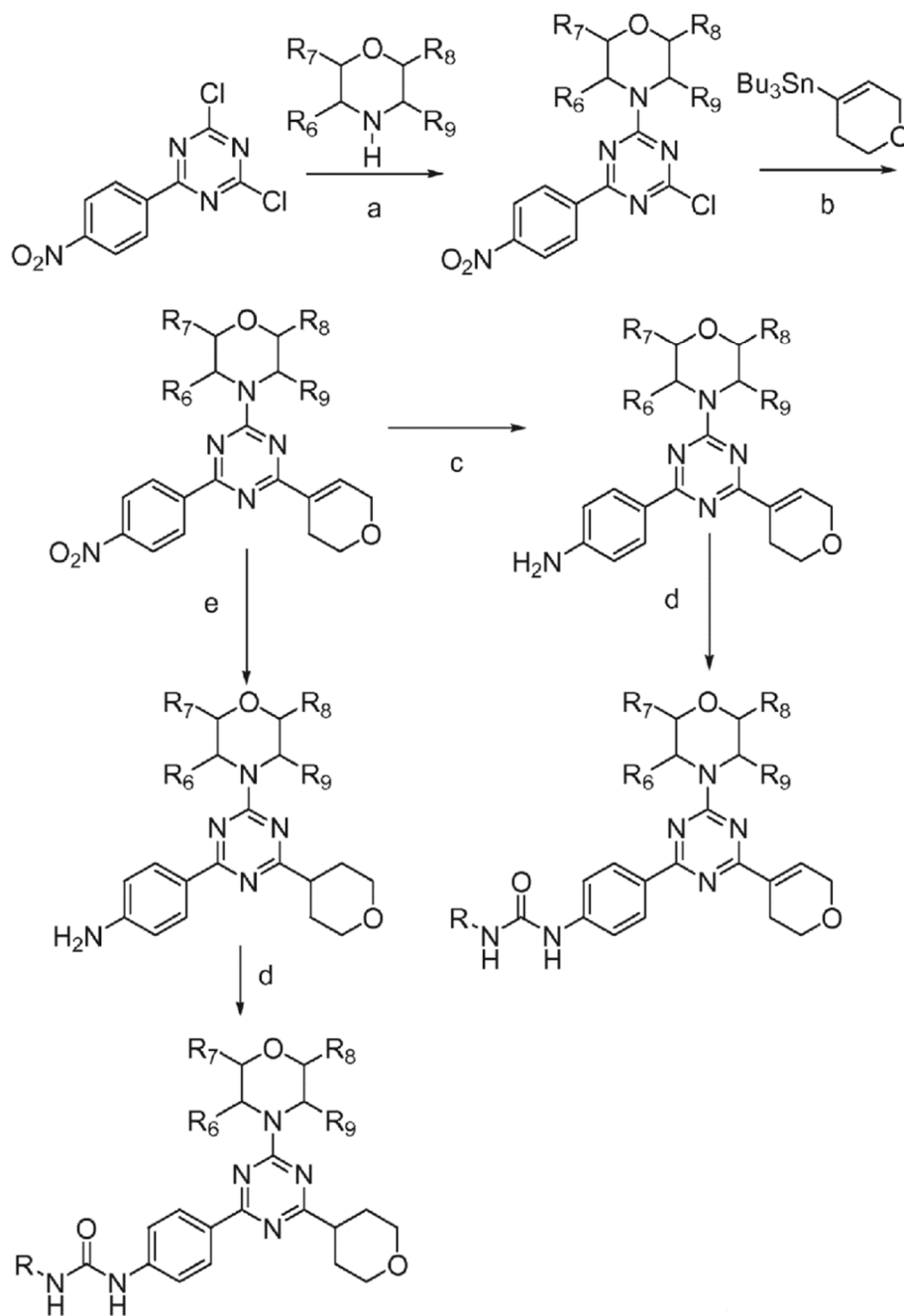
10

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

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

15

Esquema 7

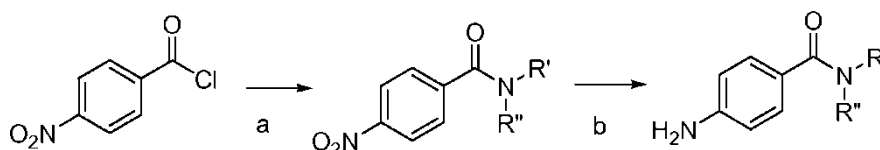


- (a) Na₂CO₃, acetona, agua; (b) Pd(PPh₃)₄, tolueno
 (c) Fe, ácido acético, acetato de etilo, agua
 (d) trifosgeno, Et₃N, CH₂Cl₂, después RNH₂
 (e) H₂/Pd-C, acetato de etilo, cloruro de metileno, metanol.

5

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

Esquema 8



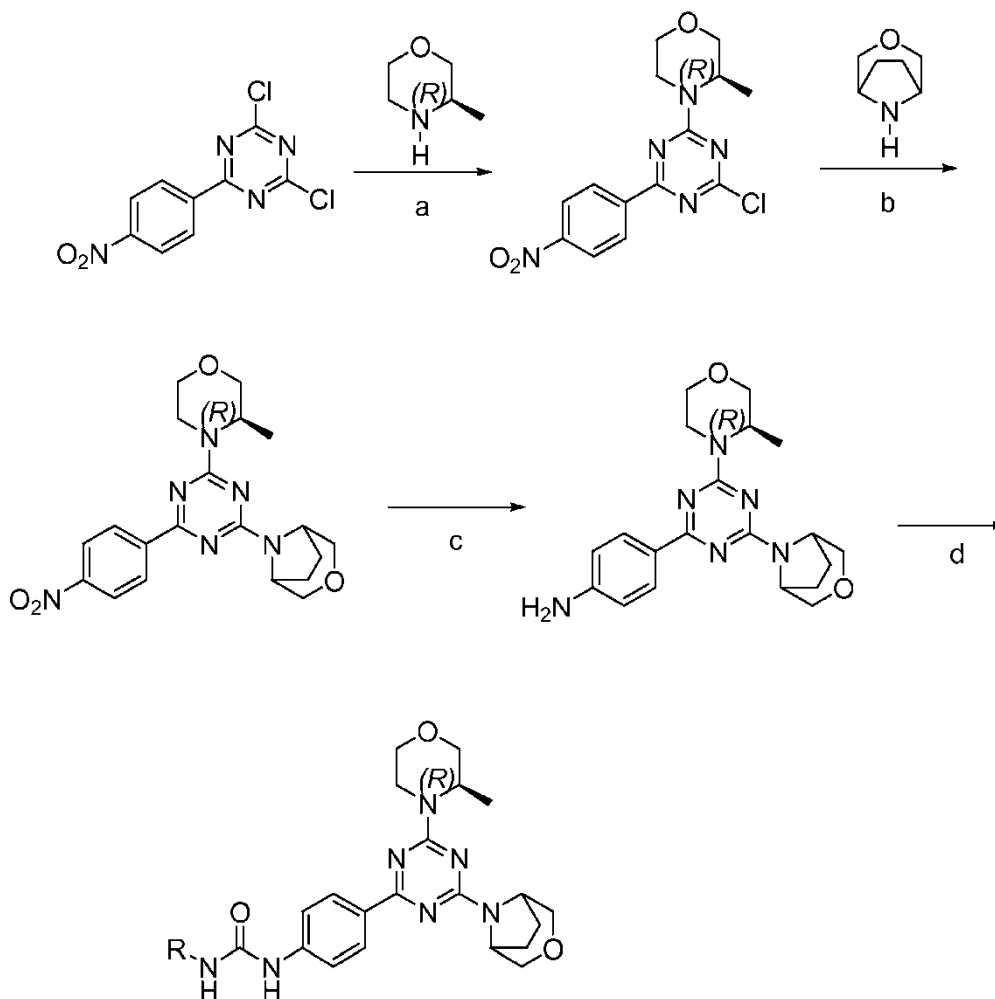
(a) $\text{NHR}'\text{R}''$, Et_3N , CH_2Cl_2

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

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

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

Esquema 9



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

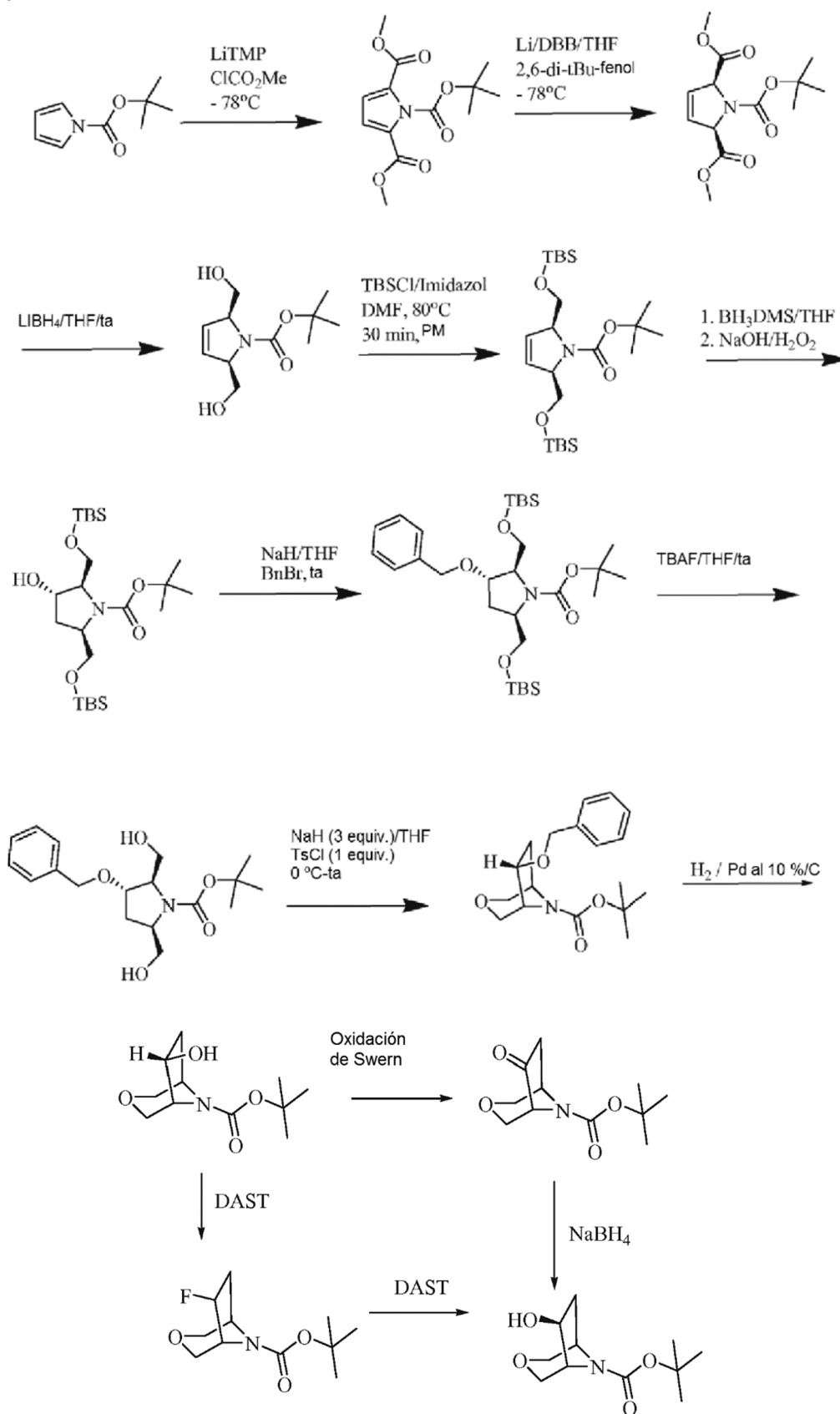
(c) H_2 -Pd-C, acetato de etilo, cloruro de metileno, metanol

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

10

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

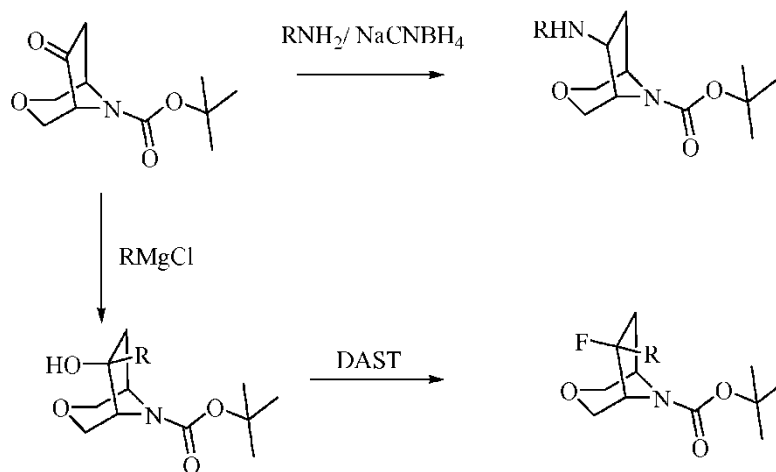
Esquema 10



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

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

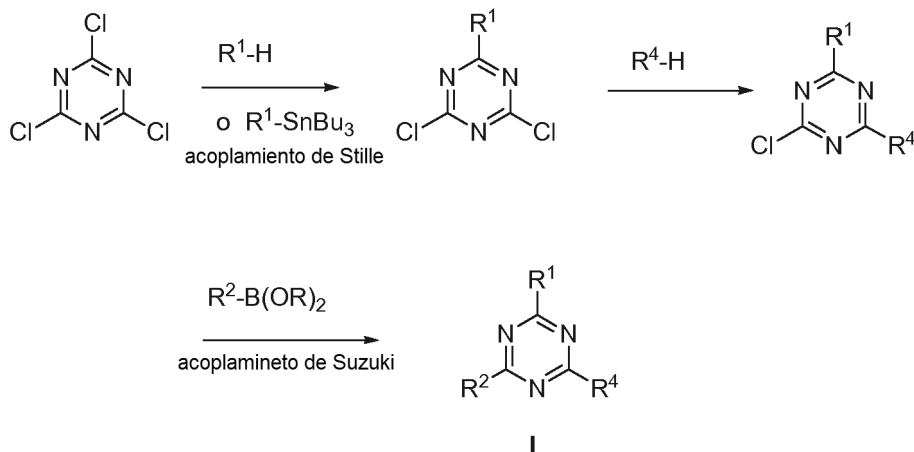
Esquema 11



R = Alquilo, arilo o heteroarilo

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

Esquema 12



10

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

Definiciones

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

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

a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo. Tales grupos pueden ser saturados o insaturados, alifáticos o aromáticos y carbocíclicos o heterocíclicos. Los ejemplos de un grupo acilo C₁-C₈ incluyen acetil-, benzoil-, nicotinoil-, propionil-, isobutiril-, oxalil- y similares. Acilo inferior se refiere a grupos acilo que contienen de uno a cuatro carbonos. Un grupo acilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₈-.

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

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

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

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

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

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

"(Alcoxi)carbonil-" se refiere al grupo alquil-O-C(O)-. Los grupos (alcoxi C₁-C₆)carbonil- ejemplares incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, *n*-propoxi, 1-propoxi, *n*-butoxi y *t*-butoxi. Un grupo (alcoxi)carbonilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, alcoxi C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"Di(alquil)amino-" se refiere a un átomo de nitrógeno unido a dos grupos alquilo, como se ha definido anteriormente. Cada grupo alquilo puede seleccionarse independientemente. Los ejemplos representativos de un grupo di(alquil C₁-C₆)amino- incluyen, pero no se limitan a, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH(CH₃)₂)₂, -N(CH(CH₃)₂)(CH₃), -N(CH₂CH(CH₃)₂)₂, -NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)₂, -N(C(CH₃)₃)₂, -N(C(CH₃)₃)(CH₃) y -N(CH₃)(CH₂CH₃). Los dos grupos alquilo en el átomo de nitrógeno, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 3- a 7- miembros en el que hasta dos átomos de carbono del heterociclo pueden reemplazarse con -N(H)-, -N(alquil C₁-C₆)-, -N(cicloalquil C₃-C₈)-, -N(aril C-C₁₄)-, -N(heteroaril C₁-C₆)-, -N(amino(alquil C₁-C₆))-, -N(arilamino C₆-C₁₄)-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-.
15

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

"Haloalquil C₁-C₆-" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ se han reemplazado con -F, -Cl, -Br o -I. Cada sustitución puede seleccionarse independientemente de -F, -Cl, -Br o -I. Los ejemplos representativos de un grupo haloalquil C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, -CH₂F, -CCl₃, -CF₃, CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH(Br)CH₃, -CH₂CH(Cl)CH₂CH₃, -CH(F)CH₂CH₃ y -C(CH₃)₂(CH₂Cl).
25

"Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático, monocíclico, bicíclico o policíclico, que contiene al menos un átomo de anillo seleccionado entre los heteroátomos de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo C₁-C₆ incluyen furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, bencisoxazol, bencimidazol, N-metilbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolina, quinolina e isoquinolina. Los grupos heteroarilo C₁-C₆ bicíclicos incluyen aquellos en los que un anillo de fenilo, piridina, pirimidina o piridazina se condensa a un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, un átomo de nitrógeno junto con un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, o un átomo de anillo O o S. Los ejemplos de grupos heteroarilo C₁-C₄ monocíclicos incluyen 2H-tetrazol, 3H-1,2,4-triazol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol y pirrol. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluye: alquil C₁-C₆, halo, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C₁-C₆)-, -NH₂, aminoalquil-, dialquilamino-, -COOH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), N-alquilamido-, -C(O)NH₂, (alquil C₁-C₆)amido- o -NO₂.
30
35

40 "(Heteroaril)alquil-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con un grupo heteroaril- como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de restos de (heteroaril C₁-C₆)alquil- incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiofeniletilo, 3-piridilpropilo, 2-quinolinilmetilo, 2-indolilmetilo y similares. Un grupo (heteroaril)alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, H₂N-, hidroxilo, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₈-, haloalquil C₁-C₆-, amino(alquil C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)carboxil-, carboxiamidoalquil C₁-C₆- u O₂N-.
45

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

50 "Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a grupos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos en el que al menos un átomo de anillo es heteroátomo. Un heterociclo puede ser saturado o parcialmente saturado. Los grupos heterociclilo C₁-C₆ ejemplares incluyen, pero no se limitan a aziridina, oxirano, oxireno, tiirano, pirrolina, pirrolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, ditiolano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiino, piperazina, oxazina, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 7-oxa-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2,7-dioxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3,6-dioxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 5,7-dioxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano, 6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilo, 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 7-
55

- metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, 3-oxa-g-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, tiazina, ditiano y dioxano. Los anillos o sistemas de anillo de heterociclo contemplados tienen un mínimo de 3 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, los radicales de heterocicliil C₁- incluirán, pero sin limitarse a oxaziranilo, diaziridinilo y diazirinilo. Los radicales de heterocicliil C₂- incluyen, pero no se limitan a aziridinilo, oxiranilo y diazetidinilo, los radicales de C₆heterocicliil- incluyen, pero no se limitan a azecanilo, tetrahidroquinolinilo y perhidroisoquinolinilo. Un grupo heterocicliilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluye: alquil C₁-C₆-, halo, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C₁-C₆)-, -NH₂, aminoalquil-, dialquilamino-, -COOH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), N-alquilamido-, -C(O)NH₂, (alquil C₁-C₆)amido- o -NO₂.
- "Heterocicliil(alquil)-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con un grupo heterociclo como se ha definido anteriormente. Los restos heterocicliil(alquil C₁-C₆)- incluyen 2-piridilmetilo, 1-piperaziniletilo, 4-morfolinilpropilo, 6-piperazinilhexilo y similares. Un grupo heterocicliil(alquilo) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, H₂N-, (alquil C₁-C₆)amino-, di(alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)C(O)N(alquil C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₆)carboxiamido-, HC(O)NH-, H₂NC(O)-, (alquil C₁-C₆)NHC(O)-, di(alquil C₁-C₆)NC(O)-, NC-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, HO₂C-, (alcoxi C₁-C₆)carbonil-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros, aril C₆-C₁₄-, heteroaril C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₈-.
- "Hidroxilalquil-" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con grupos hidroxilo. Los ejemplos de los restos de hidroxilalquil C₁-C₆- incluyen, por ejemplo, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH(CH₃)CH₂OH y homólogos superiores.
- "Heterocicliilo monocíclico" se refiere a grupos monocíclicos en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo. Un heterociclo puede ser saturado o parcialmente saturado. Los grupos heterocicliil C₁-C₆- monocíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitarse a aziridina, oxirano, oxireno, tiirano, pirrolina, pirrolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, ditiolano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiino, piperazina, oxazina, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, tiazina, ditiano y dioxano. Los sistemas de anillo heterociclo contemplados tienen un mínimo de 3 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, los radicales de heterocicliil C₁- incluirán, pero sin limitarse a oxaziranilo, diaziridinilo y diazirinilo. Los radicales de heterocicliil C₂- incluyen, pero no se limitan a aziridinilo, oxiranilo y diazetidinilo, los radicales de heterocicliil C₆- incluyen, pero no se limitan a azecanilo. Un grupo heterocicliilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos, que incluye: alquil C₁-C₆-, halo, haloalquil-, hidroxilo, hidroxil(alquil C₁-C₆)-, -NH₂, aminoalquil-, dialquilamino-, -COOH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), N-alquilamido-, -C(O)NH₂, (alquil C₁-C₆)amido- o -NO₂.
- "Perfluoroalquil-" se refiere a un grupo alquilo, definido anteriormente, que tiene dos o más átomos de flúor. Los ejemplos de un grupo perfluoroalquil C₁-C₆- incluyen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃ y CH(CF₃)₂.
- Un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, un ratón, una rata, una cobaya, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo o un primate no humano, tal como un mono, chimpancés, un babuino o un gorila.
- La expresión "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento, se refiere a que al menos a un átomo de hidrógeno del grupo opcionalmente sustituido se ha sustituido con halógeno, -NH₂, -NH(alquil C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₃)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NH C(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₄-, heteroarilo C₁-C₆- o cicloalquilo C₃-C₈-.
- Una "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un compuesto de la presente invención, es una cantidad eficaz para inhibir a mTOR o a PI3K en un sujeto. Algunos compuestos dentro de la presente invención poseen uno o más centros quirales, y la presente invención incluye cada enantiómero separado de tales compuestos así como mezclas de los enantiómeros. Cuando existen múltiples centros quirales en los compuestos de la presente invención, la invención incluye cada combinación así como mezclas de las mismas. Se pretende que todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Es bien conocida en la materia, cómo preparar formas ópticamente activas, tales como resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos.
- Los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibidora de mTOR y por lo tanto, pueden utilizarse para inhibir el crecimiento celular anormal en el que está implicado mTOR. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento de trastornos en los que están asociadas las acciones de crecimiento celular anormal de mTOR, tales como restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, etc. En particular, los compuestos de la presente invención poseen excelentes efectos inhibidores del crecimiento de células cancerosas y son eficaces para tratar cánceres, preferentemente todos los tipos de cánceres sólidos y linfomas malignos y concretamente, leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, tumor cerebral, carcinoma de células renales avanzado, leucemia linfoblástica aguda,

melanoma maligno, sarcoma de tejidos blandos u óseo, etc.

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

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

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

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

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

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

La cantidad del compuesto de la presente invención que es eficaz para inhibir a mTOR o PI3K en un sujeto. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar en la identificación de intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se va a emplear también depende de la ruta de administración, la afección, la gravedad de la afección que se esté tratando, así como de los diversos factores físicos relacionados con el individuo

que se esté tratando y puede decidirse según el criterio de un profesional del cuidado de la salud. Pueden administrarse dosis equivalentes a lo largo de diversos periodos de tiempo incluyendo, pero sin limitación, aproximadamente cada 2 horas, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 36 horas, aproximadamente cada 48 horas, aproximadamente cada 72 horas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada mes y aproximadamente cada dos meses. El número y la frecuencia de las dosis correspondientes a un ciclo de terapia completo se determinarán según el criterio de un profesional del cuidado de la salud. Las cantidades de dosificación eficaces descritas en el presente documento se refieren a cantidades totales administradas; es decir, en caso de que se administre más de un compuesto de la presente invención, las cantidades de dosificación eficaces corresponden a la cantidad total administrada.

En una realización, el compuesto de la presente invención se administra concurrentemente con otro agente terapéutico.

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

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

Esquema 1:

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

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

Procedimientos

Los procedimientos siguientes, indican la síntesis de los compuestos de Fórmula I y ejemplos de referencia. Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se presentan para ilustrar determinadas realizaciones de la presente invención, pero no debe interpretarse como limitante del ámbito de esta invención.

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

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

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

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

Una mezcla de 2-cloro-4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (1,4 g, 4,9 mmol), una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 0,061 mmol), solución de carbonato sódico 2 M (3 ml), pinacol éster del

ácido 4-aminofenilborónico (1,6 g, 7,3 mmol) y DME (100 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de Celite™. El filtrado se lavó con agua (200 ml) y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. Este se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/hexanos (1:1) para dar 1,40 g, (rendimiento del 83 %) de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina en forma de un sólido amorfo. (M+H) 343.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (60 mg, 0,17 mmol) e isocianato de 2-tienilo (18 mg, 0,14 mmol), el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color gris después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con acetato de etilo al 5 % metanol. Rendimiento: 12 mg (14 %); (M+H) = 470.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 30 Una mezcla de 3-(4-cloro-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 3,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en una cantidad catalítica (70 mg, 0,061 mmol), solución de carbonato sódico 2 M (3 ml), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (0,97 g, 4,5 mmol), DME (100 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de Celite™. La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:1) como un eluyente, para dar 0,86 g, (rendimiento del 68 %) de *terc*-butil-3-4-(4-(4-aminofenil)-6-morfolin-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato. (M+H) 428

Etapas 4: Preparación de 3-[[4-(4-[[4-fluorofenil]carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 Una mezcla de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,23 mmol), 4-fluorofenilisocianato (63 mg, 0,46 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; Rendimiento de 40 mg (30 %); (M+H) 565,6

Ejemplo de referencia 14: Preparación de 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,32 mmol) fenilisocianato (58 mg, 0,49 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; Rendimiento de 40 mg (31 %); (M+H) 547,6

Ejemplo de referencia 15: Preparación de 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-3-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,32 mmol) 3-piridilisocianato (70 mg, 0,58 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; Rendimiento de 40 mg (23 %); (M+H) 548,7.

15 **Ejemplo de referencia 16:** Preparación de 3-[[4-(4-[(4-metilfenil)carbamoil]amino]fenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 El compuesto del título se preparó comenzando a partir de 3-[[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,27 mmol) isocianato de 4-tolilo (40 mg, 0,30 mmol) y DMAP (5 mg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Sólido de color blanco; Rendimiento de 85 mg (47 %); (M+H) 561,6.

Ejemplo de referencia 17: Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea

25 A una solución en agitación de 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 30 mg (0,055 mmol) en DCM, (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Rendimiento: 20 (83 %); (M+H) 447.

Ejemplo de referencia 18: Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea

30 A una solución en agitación de 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-3-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 30 mg (0,055 mmol) en DCM, (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Rendimiento: 21 (83 %); (M+H) 448,5.

Ejemplo de referencia 19: Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-fluorofenil)urea

35 A una solución en agitación de 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(4-fluoro-fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 30 mg (0,053 mmol) en DCM, (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Al final, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson HPLC, usando ACN/agua y TFA. Rendimiento: 20 (83 %); (M+H) 465,5.

40 **Ejemplo de referencia 20:** Preparación de 1-{4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-metilfenil)urea

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 34**, la reacción de 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina (22 mg, 0,06 mmol) (22 mg, 0,06 mmol, trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) y 4-aminobenzamida (25 mg, 0,18 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10,6 mg, rendimiento del 33 %). EM (IEN) m/z 531,2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Etapa 1: A una solución en agitación de NaH (50 % 460 mg) en THF seco, se le añadió lentamente tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,02 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió lentamente 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (2,35 g, 10 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se inactivó lentamente con agua enfriada con hielo.

30 Se extrajo con CHCl₃; se lavó bien con agua y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró y se concentró, y se purificó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazina por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40 %:hexano. Rendimiento: 1,5 g, 50 %; Sólido de color blanco; pf 91 °C; EM (IEN) m/z 301,52

35 Etapa 2: Se preparó 4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]anilina por el procedimiento como se describe en el **ejemplo de referencia 1**, etapa 2. Comenzando a partir de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazina (1,5 g, 4,9 mmol), se aislaron 980 mg (rendimiento del 56 %) del producto después de la purificación usando cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con acetato de etilo. Pf. 188 °C; EM (IEN) m/z 358,2.

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

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

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

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

50 Se preparó 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea haciendo

reaccionar la 4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]anilina y el 3-piridilisocianato correspondiente. Se purificó el producto por Gilson, HPLC. EM (IEN) m/z 477,53.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

rendimiento del 54 %); EM (IEN) m/z = 588,4.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A la solución de ácido 4-(3-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)benzoico (50 mg; 0,099 mmol), base de Hunig

(103 µl, 0,594 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) en 2 ml de NMP se le hizo reaccionar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 68** con piperazina (34 mg, 0,396 mmol). El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (17,2 mg, rendimiento del 30%); EM (IEN) m/z = 573,6

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

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

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

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

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

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

3-(4-cloro-6-(piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (310,3, M+H)

3-(4-cloro-6-(pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (296,3, M+H)

2-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)etilcarbamato de t-butilo (385,3, M+H)

25 2-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)etanol (286,3, M+H)

4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (318,3, M+H)

4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-N-ciclohexil-1,3,5-triazin-2-amina (324,3, M+H)

3-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato de t-butilo (397,3, M+H)

30 Procedimiento para preparar 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(amino sustituido)-1,3,5-triazin-2-il)anilina

Una suspensión de cloruro de bis-amino triazina (0,33 mmol) en tolueno (2 ml), etanol (2 ml) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,700 ml) en un vial de microondas se roció con N₂ durante 5 minutos. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,021 mg, 0,018 mmol) y pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (0,094 mg, 0,43 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite™. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC (sistema Waters, CH₃CN al 5-70 % en H₂O p/NH₄OH al 0,05 %) para proporcionar los compuestos de triazina sustituidos con arilo. Siguiendo este procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos.

4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (367,4, M+H)

40 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (353,3, M+H)

2-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)etanol; (343,3, M+H)

4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina; (375,3, M+H)

4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-ciclohexil-1,3,5-triazin-2-amina; (381,4, M+H)

45 3-(4-(4-aminofenil)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)azetidín-1-carboxilato de t-butilo; (454,4, M+H).

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

Se preparó una solución de trifosgeno (0,034 mg, 0,114 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se añadió una solución del derivado de triazin anilina deseada (0,23 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y trietilamina (0,095 ml, 0,68 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de 4-aminopiridina (0,043 mg, 0,46 mmol) en THF (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró y se purificó por HPLC (sistema Waters, CH₃CN al 5-70 % en H₂O p/NH₄OH al 0,05 %) para proporcionar los derivados de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(amino sustituido)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea. Se prepararon los siguientes compuestos. por este procedimiento:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,140, 0,40 mmol) y 4-aminofenol (89 mg, 0,81 mmol) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el

ejemplo de referencia 81, se aisló 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-hidroxifenil]urea por purificación HPLC. Rendimiento: 62 mg, 16 %; EM (IEN) m/z = 478,2.

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

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

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

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

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

Comenzando a partir de 4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,160, 0,47 mmol) y 2-amino-5-

trifluorofenilpiridina (100 mg, 0,61 mmol) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el

ejemplo de referencia 81, se aisló 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]urea por purificación HPLC. Rendimiento: 10 mg, 4,1%; EM (IEN) m/z = 531,3.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo de referencia 90: Preparación de 1-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]-3-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea

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

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

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

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

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

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

Comenzando a partir de 4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}anilina (0,160, 0,44 mmol) y 1-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En un matraz de tres bocas equipado con nitrógeno se disolvieron 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (610 mg, 2,6 mmol), tributildihidropiranilestannano (1,45 g, 3,89 mmol, 1,5 equiv.) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (150 mg, 0,21 mmol, 0,1 equiv.) en dioxano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en agitación a 90 °C durante 16 h. Para la

purificación se añadió gel de sílice (10 g) a la mezcla y el disolvente se retiró para dejar adsorber el producto sobre el gel de sílice. El tapón de gel de sílice se colocó sobre una columna y la mezcla se sometió a cromatografía ultrarrápida con hexano:acetato de etilo (10:1) para dar después de la retirada del disolvente el producto en forma de un sólido de color blanquecino (345 mg = rendimiento del 47 %); EM (IEN) m/z 281.

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

10 A un tubo de procesamiento de microondas se le añadieron dimetoxietano (4 ml), Na₂CO₃ acuoso (2 molar) (1 ml, 2 mmol, 2 equiv.), (Ph₃P)₄Pd (101 mg, 0,088 mmol), éster o ácido 4-anilino-borónico (581 mg, 2,65 mmol, 1,5 equiv.) y la 2-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (500 mg, 1,76 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 140 °C durante 60 minutos. Los disolventes se destilaron y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/acetato de etilo (10:1) y después CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (20:1:0,1) para dar el producto como un sólido de color blanquecino (520 mg, rendimiento del 87 %); EM (IEN) m/z 340,2

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

15 A una solución en agitación de trifosgeno (140 mg, 0,47 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se le añadió 4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,59 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadieron 4-aminopiridina (166 mg, 1,77 mmol) y NEt₃ (814 µl, 5,89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. Los disolventes se destilaron y la mezcla en bruto se purificó por HPLC-semi-prep (procedimiento-TFA) para dar 1-{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea (75 mg, rendimiento del 22 %); EM (IEN) m/z 460

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

25 Se suspendieron 1-{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea (130 mg, 0,28 mmol) y Pd-C (10 %, húmedo) (113 mg) en metanol/THF/CH₂Cl₂ (4:1:1) (30 ml) y se hidrogeno (a 1 presión de 1 atm (101 kPa)) durante 3 h. Después de que se completara, el catalizador se retiró por filtración sobre Celite™ y los disolventes se retiraron al vacío para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC-semi-prep (procedimiento-TFA), para dar (32 mg = rendimiento del 20 %) de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-3-piridin-4-il-urea; EM (IEN) m/z 462.

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

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

35 En un matraz de tres bocas equipado con una barra de agitación en una atmósfera de N₂, se suspendió tropina (1 g, 4,24 mmol) en THF (anhidro) (15 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota BuLi (2 M en THF) (5,53 ml, 1,2 equiv.) y la mezcla se dejó calentar a 25 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (996 mg, 4,24, mmol) y se dejó agitar durante toda una noche. Durante el tratamiento, se añadió éter (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se filtró y los disolventes se retiraron para obtener un aceite incoloro. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (15:1:0,1) dio el producto en forma de un sólido de color blanco (600 mg, rendimiento del 42 %); EM (IEN) m/z 340

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

40 A un tubo de procesamiento de microondas se le añadieron dimetoxietano (4 ml), Na₂CO₃ acuoso (2 molar) (1 ml, 2 mmol, 2 equiv.), (Ph₃P)₄Pd (85 mg, 0,074 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (482 mg, 2,21 mmol, 1,5 equiv.) y el 3-(4-cloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (500 mg, 1,47 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 140 °C durante 60 minutos. Los disolventes se destilaron y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/acetato de etilo (10:1) y después con CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (10:1:0,1) para dar el producto como un sólido de color blanquecino (300 mg, rendimiento del 51 %); EM (IEN) m/z 369.

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

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

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

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

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

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

15 A una solución de la sal de HCl de *tert*-butil éster del ácido 3-aminometil-azetidín-1-carboxílico (945 mg, 4,24 mmol) y NEt₃ (856 mg, 8,48 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió una suspensión de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (996 mg, 4,24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 1-4 h para llevar la reacción a la finalización. Se añadió gel de sílice (20 g) a la mezcla de reacción y el disolvente se retiró así que el producto se adsorbió sobre el gel de sílice. El tapón de gel de sílice se colocó en la parte superior de una columna para purificar por cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (20:1:01) como eluyente. Después de unificar la fracción del producto y la evaporación del disolvente, se obtuvo el producto (750 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color amarillo; EM (IEN) m/z 385

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

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

30 EM (IEN) m/z = 442

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

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

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

45 Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 3-({4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piridin-4-il-ureido)-fenil]-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-metil}-azetidín-1-carboxílico (100 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadió TFA (1 ml). Se agitó durante 16 h a 25 °C y después los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se trató con acetonitrilo/MeOH (1:1) (2 ml) para obtener un sólido de color blanco, que se recogió por filtración para obtener el producto como una sal de bis-TFA (59 mg, rendimiento del 46 %). EM (IEN) m/z 462.

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

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

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

A una solución de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,49 g, 3,3 mmol) en agua (18 ml) se le añadió una suspensión de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,0 mmol) en acetona

(aproximadamente 10 ml). La suspensión se agitó magnéticamente mientras que se añadía carbonato sódico sólido (0,70 g, 6,6 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó durante dos horas mientras que se calentaba en un baño de aceite a 70 - 75 °C. Después de dejarse enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el compuesto del título se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

5 EM (ES⁺) 411,0, 412,3 (M+H) +

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

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

15 EM (ES⁺) 468,1 (M+H) +

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

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

EM (ES⁺) 588,2 (M+H) +

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

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

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

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

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

40 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-2TFA (130 mg) en diclorometano (4 ml) y trietilamina (0,10 ml) se trató con benzaldehído (0,10 ml), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (80 mg). La mezcla se concentró a sequedad y se purificó sobre HPLC para dar el compuesto del título como su sal di-TFA; EM (ES⁺) 578,3 (M+H) +.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (56 mg) se recogió en metanol/tetrahidrofurano (1:1,6 ml) y la mezcla se trató a 0 °C con borohidruro sódico (10 mg). Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta un residuo, que después se purificó por

HPLC para dar el compuesto del título como su sal TFA.; EM (ES⁺) 503,0 (M+H)⁺

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

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

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

15 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), se trató con metilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,16 ml), seguido de ácido acético glacial (0,009 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (51 mg). Después de que se completara la reacción, se añadió metanol y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título como su sal di-TFA; EM (ES⁺) 516,3 (M+H)⁺

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

20 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), se trató con etilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,16 ml), seguido de ácido acético glacial (0,009 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (51 mg). Después de que se completara la reacción, se añadió metanol y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título como su sal di-TFA; EM (ES⁺) 530,3 (M+H)⁺

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

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

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

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

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

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

Ejemplo de referencia 123: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(2-hidroxietilamino)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

45 Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) y etanolamina (0,020 ml) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118**, el compuesto del título se aisló su sal di-TFA después de la purificación HPLC. EM (ES⁺) 546,7 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 124: Preparación de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(2-morfolinoetilamino)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

50 Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) y 1-(2-aminoetil)morfolina (0,031 ml) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118**, se aisló el compuesto del título como su sal tri-TFA después de la purificación HPLC; EM (ES⁺) 615,9 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 125: Preparación de 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acetato de metilo

5 Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) y clorhidrato de éster metílico de glicina (20 mg) y trietilamina (10 gotas) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118** el compuesto del título se aisló como su sal di-TFA después de la purificación HPLC; EM (ES⁺) 574,8 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 126: Preparación de 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acetamida

10 Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (50 mg) y clorhidrato de glicinamida (18 mg) y trietilamina (10 gotas) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118** el compuesto del título se aisló como su sal di-TFA después de la purificación HPLC; EM (ES⁺) 559,8 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 127: Preparación de 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acetato de *terc*-butilo

15 Comenzando a partir de 1-(4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea-TFA (60 mg) y clorhidrato de *terc*-butil éster de glicina (33 mg) y trietilamina (10 gotas) y siguiendo el procedimiento como el que se indica en el **ejemplo de referencia 118**, el compuesto del título se aisló como su sal di-TFA después de la purificación HPLC; EM (ES⁺) 616,9 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo de referencia 128:** Preparación de ácido 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acético

Se trató 2-(1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-(3-piridin-4-ilureido)fenil)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilamino)acetato de *terc*-butilo (28 mg) en diclorometano (3 ml) con ácido trifluoroacético (1 ml) y después se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como su sal TFA. EM (ES⁺) 560,2 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo de referencia 129:** Preparación de 4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina; EM (ES⁺) 399,47 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 130: Preparación de 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (ES⁺) 519,58 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo de referencia 131:** Preparación de 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (ES⁺) 519,58 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 132: Preparación de 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea; EM (ES⁺) 518,59 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 133: Preparación de 1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (ES⁺) 561,66 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo de referencia 134:** Preparación de 1-(4-cianofenil)-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (ES⁺) 543,60 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 135: Preparación de 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea; EM (ES⁺) 533,61 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo de referencia 136:** Preparación de 1-[2-(dimetilamino)etil]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (ES⁺) 513,62 (M+H)⁺.

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

HRMS: calc. para C₂₈H₂₄N₈O₂ + H⁺, 505,20950; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 505,2098;
HRMS: calc. para C₂₈H₂₄N₈O₂ + H⁺, 505,20950; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 505,2095;

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

Una solución de cloruro cianúrico (922 mg, 5 mmol) en acetona (5 ml) se añadió a hielo. Después se añadió una solución de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (750 mg, 5 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en acetona acuosa. Después de 20 min el precipitado se recogió para dar 1,0 g de un polvo de color blanco que fue una mezcla 7:3 de 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano y 3,3'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano). El tratamiento de la mezcla (400 mg) con 2-(difluorometil)-1 H-benzo[d]imidazol (146

mg, 0,87 mmol) y K₂CO₃ (967 mg, 7 mmol) en DMF (2,5 ml) durante 18 horas, seguido de la adición de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (150 mg) dio, después de 1 h, 3,3'-(6-(2-(difluorometil)-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano) después de la purificación por HPLC. (M+H) 475.

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

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

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

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

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

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

EM (IEN) m/z 575,6

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

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

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

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

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

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

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

35 **Ejemplo de referencia 150:** Preparación de 1-[4-[4-anilino-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea

HRMS: calc. para C₂₇H₂₆N₈O₂ + H⁺, 495,22515; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 495,2249.

Ejemplo de referencia 151: Preparación de 4-({[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(2-piperidin-1-iletil)benzamida

40 EM (IEN) m/z 308,6; HRMS: calc. para C₃₂H₄₁N₉O₄ + H⁺, 616,33543; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 616,3347; HRMS: calc. para C₃₂H₄₁N₉O₄ + H⁺, 616,33543; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 616,3354;

Ejemplo de referencia 152: Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]urea

45 EM (IEN) m/z 575,3; HRMS: calc. para C₂₉H₃₄N₈O₅ + H⁺, 575,27249; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 575,2722; HRMS: calc. para C₂₉H₃₄N₈O₅ + H⁺, 575,27249; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 575,2725.

Ejemplo de referencia 153: Preparación de 1-(4-[4-[(2-hidroxietil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 463,5.

Ejemplo de referencia 154: Preparación de 1-[4-[4-(azetidín-3-ilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 474,5

- Ejemplo de referencia 155:** Preparación de 1-(4-{4-[(2-morfolin-4-ilet)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 532,6.
- Ejemplo de referencia 156:** Preparación de 1-(4-{4-[(3-aminopropil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 476,5.
- 5 **Ejemplo de referencia 157:** Preparación de 1-(4-{4-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 571,7
- Ejemplo de referencia 158:** 1-(4-[4-isopropoxi-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 462,53
- 10 **Ejemplo de referencia 159:** Preparación de 1-(4-[4-isopropoxi-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
- Ejemplo de referencia 160:** Preparación de 1-(4-[4-cloro-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 438,8
- Ejemplo de referencia 161:** Preparación de 1-(4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 391,5
- 15 **Ejemplo de referencia 162:** Preparación de 4-({[4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 449,2.
- Ejemplo de referencia 163:** Preparación de 1-(4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 584,7
- 20 **Ejemplo de referencia 164:** Preparación de 4-({[4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; EM (IEN) m/z 530,63.
- Ejemplo de referencia 165:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-({[4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida; EM (IEN) m/z 518,6
- Ejemplo de referencia 166:** Preparación de 1-(4-(4-metil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 516,6.
- 25 **Ejemplo 167:** Preparación de 1-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea
- HRMS: calc. para C₃₁H₃₉N₉O₄ + H⁺, 602,31978; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 602,3192;
- Ejemplo de referencia 168:** Preparación de 1-(4-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; HRMS: calc. para C₃₃H₄₄N₁₀O₄ + H⁺, 645,36198; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 645,3615;
- 30 **Ejemplo de referencia 169:** Preparación de 1-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(piperidin-4-ilmetil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 515,6
- Ejemplo de referencia 170:** Preparación de 1-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(2-piperidin-4-ilet)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 529,65.
- 35 **Ejemplo de referencia 171:** Preparación de 1-(4-[4-(3-metilimidazolidin-1-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 487,5
- Ejemplo de referencia 172:** Preparación de 1-(4-[4-(3-metiltetrahidropirimidin-1(2H)-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 501,6
- 40 **Ejemplo de referencia 173:** Preparación de 1-(4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(2-piperidin-1-ilet)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 530,6
- Ejemplo de referencia 174:** Preparación de 1-(4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 521,58
- Ejemplo de referencia 175:** Preparación de 1-(4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 618,7.
- 45 **Ejemplo de referencia 176:** Preparación de (4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)carbamato de 2-hidroxietilo; EM (IEN) m/z 489,53.
- Ejemplo de referencia 177:** Preparación de 1-(4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-

azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-metilurea; EM (IEN) m/z 458,52.

Ejemplo de referencia 178: Preparación de 1-ciclopropil-3-(4-{4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea); EM (IEN) m/z 484,56.

5 **Ejemplo de referencia 179:** Preparación de 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil}urea

EM (IEN) m/z 642,4; HRMS: calc. para C₃₄H₄₃N₉O₄ + H⁺, 642,35108; encontrado (IEN-FTMS, [M+H]⁺), 642,3491;

Ejemplo de referencia 180: Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(piperidin-3-ilmetoxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 516,61

10 **Ejemplo de referencia 181:** Preparación de 1-{4-[4-(4-aminobutoxi)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 490,57

Ejemplo de referencia 182: Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(2-piperidin-4-iletoxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 530,63

15 **Ejemplo de referencia 183:** Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 516,61

Ejemplo de referencia 184: Preparación de ácido 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico; EM (IEN) m/z 476,53

Ejemplo de referencia 185: Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-metilbenzamida; EM (IEN) m/z 562,6

20 **Ejemplo de referencia 186:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 433,5

Ejemplo de referencia 187: Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-isopropoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida; EM (IEN) m/z 548,67

25 **Ejemplo de referencia 188:** Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 490,56.

Ejemplo de referencia 189: Preparación de 1-(4-{4-morfolin-4-il-6-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

HRMS: calc. para C₂₄H₂₆N₈O₃ + H⁺, 475,22006; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 475,2201.

30 **Ejemplo de referencia 190:** Preparación de 1-{4-[4-(metilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 432,49.

Ejemplo de referencia 191: Preparación de 1-{4-[4-(etilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 446,52

Ejemplo de referencia 192: Preparación de 1-{4-[4-(dimetilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 446,52.

35 **Ejemplo de referencia 193:** Preparación de 1-{4-[4-(isopropilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 460,54

Ejemplo de referencia 194: Preparación de 1-[4-[4-(dietilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 474,57.

40 **Ejemplo de referencia 195:** Preparación de ácido 4-({[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico; pf 204 °C; EM (IEN) m/z 476,2;

Ejemplo de referencia 196: Preparación de 1-[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-f4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea; pf 170 °C; EM (IEN) m/z 558,2.

Ejemplo de referencia 197: Preparación de 4-({[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida

45 EM (IEN) m/z 280,7;

Ejemplo de referencia 198: Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-

N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida

Ejemplo de referencia 199: Preparación de 1-{4-[4-(1-etoxivinil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 447,499.

5 **Ejemplo de referencia 200:** Preparación de 1-{4-[4-(2-metoxietoxi)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea

HRMS: calc. para C₂₂H₂₅N₇O₄ + H⁺, 452,20408; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 452,2047;

Ejemplo de referencia 201: Preparación de 1-(dietilcarbamoil)-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]piridinio

HRMS: calc. para C₃₀H₃₈N₉O₄ + H⁺, 589,31195; encontrado (IEN, [M+H]⁺), 589,3035;

10 **Ejemplo de referencia 202:** Preparación de 1-(4-{4-[etil(metil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 460,54.

Ejemplo de referencia 203: Preparación de 1-{4-[4-(sec-butilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 474,57.

15 **Ejemplo de referencia 204:** Preparación de 1-{4-[4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 492,54.

Ejemplo de referencia 205: Preparación de 1-(4-{4-[bis(2-hidroxi)etil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 506,57

Ejemplo de referencia 206: Preparación de 1-(4-{4-[[1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 499,58.

20 **Ejemplo de referencia 207:** Preparación de 1-(4-{4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 592,71.

Ejemplo de referencia 208: Preparación de 1-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[[4-piperazin-1-il]fenil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 578,68.

25 **Ejemplo de referencia 209:** Preparación de 1-[4-(4-acetil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 419,406

Ejemplo de referencia 210: Preparación de 1-(4-{4-morfolin-4-il-6-[[1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[[4-pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 654,3; HRMS: calc. para C₃₅H₄₃N₉O₄ + H⁺, 654,35108; encontrado (IEN-FTMS, [M+H]⁺), 654,35129;

30 **Ejemplo de referencia 211:** Preparación de 4-[[4-[4-(2-metoxietoxi)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo

HRMS: calc. para C₂₅H₂₈N₆O₆ + H⁺, 509,21431; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 509,214.

Ejemplo de referencia 212: Preparación de 1-metil-3-(4-{4-[[1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 397,48.

35 **Ejemplo de referencia 213:** Preparación de 1-ciclopropil-3-(4-{4-[[1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 423,52.

Ejemplo de referencia 214: Preparación de 1-(2-hidroxi)etil-3-(4-{4-[[1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 427,51.

Ejemplo de referencia 215: Preparación de 1-(4-{4-[[1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 460,54.

40 **Ejemplo de referencia 216:** Preparación de 1-(4-{4-[[1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea; EM (IEN) m/z 460,54.

Ejemplo de referencia 217: Preparación de 1-(4-{4-[[1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 557,70.

45 **Ejemplo de referencia 218:** Preparación de 1-(4-[[2,2-dimetilhidrazino]carbonil]fenil)-3-(4-{4-[[1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 545,65.

Ejemplo de referencia 219: Preparación de 4-[[4-[4-[[1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-

1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino)-N-pirrolidin-1-il]benzamida; EM (IEN) m/z 571,69.

Ejemplo de referencia 220: Preparación de 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 546,68.

5 **Ejemplo de referencia 221:** Preparación de 1-{4-(hidroximetil)fenil}-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 489,58

Ejemplo de referencia 222: Preparación de 1-{4-(2-hidroxietil)fenil}-3-(4-{4-[(1-metiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 503,61.

Ejemplo de referencia 223: Preparación de 1-{4-[4-(1-hidroxietil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 421,46.

10 **Ejemplo de referencia 224:** Preparación de 1-{4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 514,59.

Ejemplo de referencia 225: Preparación de 4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino)benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 462,51

15 **Ejemplo de referencia 226:** Preparación de 4-({[4-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino)benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 516,55.

Ejemplo de referencia 227: Preparación de ácido 4-({[4-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino)benzoico; EM (IEN) m/z 502,53

Ejemplo de referencia 228: Preparación de 1-(4-{4-morfolin-4-il-6-[2-(piridin-4-ilamino)etil]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea

20 HRMS: calc. para C₂₆H₂₇N₉O₂ + H⁺, 498,23605; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 498,2383;

Ejemplo de referencia 229: Preparación de 1-{4-(4-metilpiperazin-1-il]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

HRMS: calc. para C₃₁H₃₉N₉O₃ + H⁺, 586,32486; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 586,3245;

25 **Ejemplo de referencia 230:** Preparación de 1-(4-acetilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

HRMS: calc. para C₂₈H₃₁N₇O₄ + H⁺, 530,25103; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 530,2508;

Ejemplo de referencia 231: Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida; EM (IEN) m/z 546,676.

30 **Ejemplo de referencia 232:** Preparación de 1-{4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}urea

EM (IEN) m/z 559,4.

Ejemplo de referencia 233: Preparación de ácido 4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino)benzoico; EM (IEN) m/z 448,483

35 **Ejemplo de referencia 234:** Preparación de 1-metil-3-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

HRMS: calc. para C₂₃H₃₀N₈O₃ + H⁺, 467,25136; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 467,2525.

Ejemplo de referencia 235: Preparación de 1-{4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea

HRMS: calc. para C₂₇H₃₁N₉O₃ + H⁺, 530,26226; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 530,2638;

40 **Ejemplo de referencia 236:** Preparación de 1-{4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 531,1.

Ejemplo de referencia 237: Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino)benzamida

45 **Ejemplo de referencia 238:** Preparación de 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil}-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 558,711

- Ejemplo de referencia 239:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea; EM (IEN) m/z 462,554.
- Ejemplo de referencia 240:** Preparación de 4-([4-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida; EM (IEN) m/z 586,721.
- 5 **Ejemplo de referencia 241:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)urea; EM (IEN) m/z 586,741.
- Ejemplo de referencia 242:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino]-N-metilbenzamida; EM (IEN) m/z 532,649.
- 10 **Ejemplo de referencia 243:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino]-N-metilbenzamida; EM (IEN) m/z 534,62.
- Ejemplo de referencia 244:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)benzamida; EM (IEN) m/z 520,60.
- Ejemplo de referencia 245:** Preparación de 4-([4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]benzamida; EM (IEN) m/z 520,60.
- 15 **Ejemplo de referencia 246:** Preparación de 1-[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 532,61.
- Ejemplo de referencia 247:** Preparación de 1-{4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 546,63.
- 20 **Ejemplo de referencia 248:** Preparación de 4-([4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)-N-(2-piperidin-1-iletíl)benzamida; EM (IEN) m/z 560,66.
- Ejemplo de referencia 249:** Preparación de 1-(4-etenilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 514,3;
- HRMS: calc. para C₂₈H₃₁N₇O₃ + H⁺, 514,25611; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 514,2561.
- 25 **Ejemplo de referencia 250:** Preparación de 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea;
- HRMS: calc. para C₃₂H₄₁N₉O₃ + H⁺, 600,34051; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 600,3405.
- Ejemplo de referencia 251:** Preparación de 4-([4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]benzamida; EM (IEN) m/z 621,77.
- 30 **Ejemplo de referencia 252:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(f[2-(dimetilamino)etil]amino)metil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 532,71.
- Ejemplo de referencia 253:** Preparación de 4-([4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino)-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]benzamida; EM (IEN) m/z 649,82.
- Ejemplo de referencia 254:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 544,728.
- 35 **Ejemplo de referencia 255:** Preparación de 1-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-formilfenil)urea; EM (IEN) m/z 461,2.
- Ejemplo de referencia 256:** Preparación de (1R,4R)-5-(4-morfolin-4-il-6-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil)-1,3,5-triazin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo; pf 192 °C; EM (IEN) m/z 574,3.
- 40 **Ejemplo de referencia 257:** Preparación de (1R,4R)-5-[4-(4-[(4-acetilfenil)carbamoil]amino)fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo; pf 202 °C; EM (IEN) m/z 615,3;
- Ejemplo de referencia 258:** Preparación de 1-(4-[4-[(2-metoxietil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 476,54
- Ejemplo de referencia 259:** Preparación de 1-{4-[4-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 476,54.
- 45 **Ejemplo de referencia 260:** Preparación de 1-{4-[4-[(1 R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 476,54.

- Ejemplo de referencia 261:** Preparación de 1-(4-{4-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 490,57.
- Ejemplo de referencia 262:** Preparación de 1-{4-[4-(terc-butilamino)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea; EM (IEN) m/z 474,57.
- 5 **Ejemplo de referencia 263:** Preparación de 4-({[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida;
pf 296-298 °C; EM (IEN) m/z 298,6;
HRMS: calc. para C₃₁H₃₃N₉O₄ + H⁺, 596,27283; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 596,2724;
HRMS: calc. para C₃₁H₃₃N₉O₄ + H⁺, 596,27283; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 596,2728.
- 10 **Ejemplo de referencia 264:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-piperazin-1-ilfenil)urea;
HRMS: calc. para C₃₂H₃₉N₉O₃ + H⁺, 598,32486; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 598,3247;
HRMS: calc. para C₃₂H₃₉N₉O₃ + H⁺, 598,32486; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 598,3249;
- 15 **Ejemplo de referencia 265:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea;
HRMS: calc. para C₃₃H₄₁N₉O₃ + H⁺, 612,34051; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 612,3402;
- 20 **Ejemplo de referencia 266:** Preparación de 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea
HRMS: calc. para C₃₀H₃₈N₈O₄ + H⁺, 575,30888; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 575,3088;
HRMS: calc. para C₃₀H₃₈N₈O₄ + H⁺, 575,30888; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 575,3089.
- Ejemplo de referencia 267:** Preparación de 1-(4-{4-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea
HRMS: calc. para C₂₅H₂₉N₇O₄ + H⁺, 492,23538; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 492,2364.
- 25 **Ejemplo de referencia 268:** Preparación de 1-(4-{4-[2,5-bis(hidroxi)metil]pirrolidin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea
HRMS: calc. para C₂₅H₃₀N₈O₄ + H⁺, 507,24628; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 507,2471.
- Ejemplo de referencia 269:** Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}benzamida; EM (IEN) m/z 638,773.
- 30 **Ejemplo de referencia 270:** Preparación de 1-{4-[(4-benzilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 633,821.
- Ejemplo de referencia 271:** Preparación de 4-({[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; EM (IEN) m/z 545,3.
- Ejemplo de referencia 272:** Preparación de 4-({[4-(4-butil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; EM (IEN) m/z 573,4.
- 35 **Ejemplo de referencia 273:** Preparación de 1-{4-[4-(6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 504,551.
- Ejemplo de referencia 274:** Preparación de 1-(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 462,56.
- 40 **Ejemplo de referencia 275:** Preparación de 1-[4-(4-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 476,59.
- Ejemplo de referencia 276:** Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 488,60.
- Ejemplo de referencia 277:** Preparación de 1-(4-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 517,64.
- 45 **Ejemplo de referencia 278:** Preparación de 1-{4-[4-(3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}propil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 505,63.
- Ejemplo de referencia 279:** Preparación de 1-{4-[4-(3-hidroxipropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 435,49.
- 50 **Ejemplo de referencia 280:** Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxopropil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 433,47.

- Ejemplo de referencia 281:** Preparación de *terc*-butil-7-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato
HRMS: calc. para C₃₀H₃₇N₉O₅ + H⁺, 604,29904; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 604,2993.
- 5 **Ejemplo de referencia 282:** Preparación de 1-{4-[4-(6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea
HRMS: calc. para C₂₄H₂₆N₈O₄ + H⁺, 491,21498; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 491,2155.
- Ejemplo de referencia 283:** Preparación de 1-{4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}carbonil)fenil)urea; EM (IEN) m/z 612,759.
- 10 **Ejemplo de referencia 284:** Preparación de 4-[(4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida; EM (IEN) m/z 572,694.
- Ejemplo de referencia 285:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 625,78
- Ejemplo de referencia 286:** Preparación de N-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]piperazin-1-carboxamida; EM (IEN) m/z 506,61
- 15 **Ejemplo de referencia 287:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea; EM (IEN) m/z 543,63.
- Ejemplo de referencia 288:** Preparación de 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(metilamino)metil]fenil}urea; EM (IEN) m/z 556,67.
- 20 **Ejemplo de referencia 289:** Preparación de 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 600,73.
- Ejemplo de referencia 290:** Preparación de 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 503,57.
- Ejemplo de referencia 291:** Preparación de 1-{4-[4-(7-metil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 517,60.
- 25 **Ejemplo de referencia 292:** Preparación de 1-{4-[4-(7-acetil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 545,61.
- Ejemplo de referencia 293:** Preparación de 1-(4-[4-[7-(metilsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea; EM (IEN) m/z 581,66.
- 30 **Ejemplo de referencia 294:** Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 517,4.
- Ejemplo de referencia 295:** Preparación de 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 492,2.
- Ejemplo de referencia 296:** Preparación de 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 503.
- 35 **Ejemplo de referencia 297:** Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-(4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 530,701.
- Ejemplo de referencia 298:** Preparación de 1-{4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 544,684.
- 40 **Ejemplo de referencia 299:** Preparación de 4-[(4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino]-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida
EM (IEN) m/z 517,3;
EM (IEN) m/z 259,2;
- Ejemplo de referencia 300:** Preparación de 4-[(4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzoato de metilo
pf 218 °C;
EM (IEN) m/z 477,3.
- 45 **Ejemplo de referencia 301:** Preparación de ácido 4-[(4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzoico
EM (IEN) m/z 463,3.
- 50 **Ejemplo de referencia 302:** Preparación de *terc*-butil-(1R,4R)-5-{4-[4-((4-(1-

hidroxietil]fenil]carbamoil]amino]fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato
EM (IEN) m/z 617,4.

Ejemplo de referencia 303: Preparación de 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea

5 HRMS: calc. para C₃₃H₄₁N₉O₃ + H⁺, 612,34051; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Obs.), 612,3402;

HRMS: calc. para C₃₃H₄₁N₉O₃ + H⁺, 612,34051; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 612,3405.

Ejemplo de referencia 304: Preparación de 1-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea; EM (IEN) m/z 544,66.

Ejemplo de referencia 305: Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 532,65.

10

Ejemplo de referencia 306: Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 546,68.

Ejemplo de referencia 307: Preparación de N-(1-metilazetidín-3-il)-4-[[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 530,63.

15

Ejemplo de referencia 308: Preparación de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 572,72.

Ejemplo de referencia 309: Preparación de 4-[[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-piridin-4-ilbenzamida; EM (IEN) m/z 538,61.

Ejemplo de referencia 310: Preparación de 4-[[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-piridin-3-ilbenzamida; EM (IEN) m/z 538,61.

20

Ejemplo de referencia 311: Preparación de N-ciclobutil-4-[[4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 515,62.

Ejemplo de referencia 312: Preparación de 1-{4-[4,6-di-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 583,70.

25

Ejemplo de referencia 313: Preparación de 1-{4-[4,6-di-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-piperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 569,67.

Ejemplo de referencia 314: Preparación de 1-{4-[4,6-di-(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 583,70.

Ejemplo de referencia 315: Preparación de 1-(2-fluoroetil)-3-[4-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 561,6.

30

Ejemplo de referencia 316: Preparación de 1-ciclopropil-3-[4-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 555,71.

Ejemplo de referencia 317: Preparación de 1-metil-3-[4-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 529,67.

35

Ejemplo de referencia 318: Preparación de 4-[[4-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 634,745.

Ejemplo de referencia 319: 1-{4-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea; EM (IEN) m/z 591,72.

Ejemplo de referencia 320: Preparación de 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil]urea
EM m/z 08-301429LMS.

40

Ejemplo de referencia 321: Preparación de 4-[[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida

EM (IEN) m/z 539,4;

45

EM (IEN) m/z 270,2.

Ejemplo de referencia 322: Preparación de 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-[4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 558,711.

Ejemplo de referencia 323: Preparación de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-[4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea; EM (IEN) m/z 586,765.

- Ejemplo de referencia 324:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-[4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 560,727.
- Ejemplo de referencia 325:** Preparación de 1-metil-3-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 515,62.
- 5 **Ejemplo de referencia 326:** Preparación de 1-ciclopropil-3-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 541,66.
- Ejemplo de referencia 327:** Preparación de 1-(2-fluoroetil)-3-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 547,64.
- 10 **Ejemplo de referencia 328:** Preparación de 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea; EM (IEN) m/z 545,65.
- Ejemplo de referencia 329:** Preparación de 4-[[4-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 620,72.
- Ejemplo de referencia 330:** Preparación de 1-(4-{4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-fenilurea; EM (IEN) m/z 577,69.
- 15 **Ejemplo 331:** Preparación de 1-metil-3-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 529,67.
- Ejemplo de referencia 332:** Preparación de 1-ciclopropil-3-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 555,71.
- 20 **Ejemplo de referencia 333:** Preparación de 1-(2-fluoroetil)-3-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea; EM (IEN) m/z 561,69.
- Ejemplo de referencia 334:** Preparación de 4-[[4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 634,745.
- Ejemplo de referencia 335:** Preparación de 1-{4-[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea; EM (IEN) m/z 591,72;
- 25 **Ejemplo de referencia 336:** Preparación de 1-(2,3'-bipiridin-4-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea
EM (IEN) m/z 566,4; HRMS: calc. para C₃₀H₃₁N₉O₃ + H⁺, 566,26226; encontrado (IEN, [M+H]⁺ Calc.), 566,2623.
- Ejemplo de referencia 337:** Preparación de 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}urea
EM (IEN) m/z 593,5.
- 30 **Ejemplo de referencia 338:** Preparación de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida; EM (IEN) m/z 595,5.
- Ejemplo de referencia 339:** Preparación de 1-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-3-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea
EM (IEN) m/z 593,4.
- 35 **Ejemplo de referencia 340:** Preparación de 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea. EM (IEN) m/z 468,3.
- Ejemplo de referencia 341:** Preparación de 1-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-3-[4-(4-etyl-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 531,4.
- 40 **Ejemplo de referencia 342:** Preparación de ácido 4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico, EM (IEN) m/z 511,4.
- Ejemplo de referencia 343:** Preparación de 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 565,4.
- 45 **Ejemplo de referencia 344:** Preparación de 4-[[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo; EM (IEN) m/z 525,4.
- Ejemplo de referencia 345:** Preparación de 1-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea; EM (IEN) m/z 578,745

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 **Ejemplo de referencia 348:** Preparación de 1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(3-oxa-8-

azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

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

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

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

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

Ejemplo de referencia 352: Preparación de N-[4-{{4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino}fenil]-N₂,N₂-dimetilglicinamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo de referencia 360: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo disponible en el mercado en la segunda etapa de sustitución aromática nucleófila. Después de la formación de urea usando etilamina, se trató el intermedio de Boc-piperidina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 453,6.

Ejemplo de referencia 361: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N1-(2-(dimetilamino)etil)-N1-metilbenceno-1,4-diamina en la etapa de formación de urea. (M+H) 614,3.

Los intermedios de benceno-1,4-diamina requeridos para los siguientes compuestos se prepararon como se indican en el Esquema 4.

Ejemplo de referencia 362: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en la etapa de formación de urea. (M+H) 640,4.

Preparación de 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina:

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

Ejemplo de referencia 363: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N1-(2-metoxietil)benceno-1,4-diamina en la etapa de formación de urea. (M+H) 587,3.

Preparación de N1-(2-metoxietil)benceno-1,4-diamina:

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

Ejemplo de referencia 364: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 2-(4-aminofenilamino)etanol en la etapa de formación de urea. (M+H) 573,3.

Preparación de 2-(4-aminofenilamino)etanol:

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

Ejemplo de referencia 365: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-etilurea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N1-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina en la etapa de formación de urea. (M+H) 626,3.

5 Preparación de N1-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina:

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

Ejemplo de referencia 366: Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)urea

10 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(4-aminobenzil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperidina con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 612,3.

Ejemplo de referencia 367: Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea

15 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 571,3.

Ejemplo de referencia 368: Preparación de 1-(4-(aminometil)fenil)-3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea

20 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-aminobenzilcarbamato de *tert*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, el intermedio de Boc-amina se trató con TFA para proporcionar el compuesto del título. (M+H) 543,3.

Ejemplo de referencia 369: Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 597,3.

25 **Ejemplo de referencia 370:** Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. (M+H) 656,4.

30 Los intermedios de 4-(alcoxi)anilina requeridos para los siguientes compuestos se prepararon como se indica en el Esquema 5.

Ejemplo de referencia 371: Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. (M+H) 627,3.

35 Preparación de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina:

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

Ejemplo de referencia 372: Preparación de 1-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)urea

40 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 2-(4-aminofenoxi)etanol en la etapa de formación de urea. (M+H) 574,3.

Preparación de 2-(4-aminofenoxi)etanol:

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

Ejemplo de referencia 373: Preparación de N-(4-(3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

45 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N-(4-aminofenil)-2-(dimetilamino)acetamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 614,3.

Ejemplo de referencia 374: Preparación de N-(4-(3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N-(4-aminofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 669,4.

5 **Ejemplo de referencia 375:** Preparación de N-(4-(3-(4-(4,6-di(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ureido)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando N-(4-aminofenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 640,3.

10 **Ejemplo de referencia 376:** Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 461,2.

Ejemplo de referencia 377: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

15 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-4-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. (M+H) 461,2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo de referencia 388: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en la etapa de formación de urea. (M+H) 586,4.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40

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

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

50

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

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

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

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

Ejemplo de referencia 393: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 6, usando piridin-4-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 28 mg (54%); (M+H) 505,2.

Ejemplo de referencia 394: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 6, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 44 mg (73%); (M+H) 602,3.

Ejemplo de referencia 395: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 6, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 19 mg (34%); (M+H) 561,3.

Ejemplo de referencia 365: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 6, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 35 mg (59%); (M+H) 591,3.

Ejemplo de referencia 397: Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-4-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 44 mg (75 %); (M+H) 491,2.

Ejemplo de referencia 398: Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 46 mg (79 %); (M+H) 491,2.

Ejemplo de referencia 399: Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 57 mg (81%); (M+H) 588,3.

Ejemplo de referencia 400: Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 56 mg (79 %); (M+H) 589,3.

Ejemplo de referencia 401: Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-((dimetilamino)metil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 28 mg (43%); (M+H) 547,3.

5 **Ejemplo de referencia 402:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 50 mg (72 %); (M+H) 577,3.

10 **Ejemplo de referencia 403:** Preparación de 1-(4-(4,6-bis((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)urea

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 41 mg (57 %); (M+H) 603,3.

Ejemplo de referencia 404: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea (Esquema 7)

15 Etapa 1: Preparación de 8-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: Preparado como se muestra en el Esquema 6, descrito en el **Ejemplo de referencia 392**, Etapa 1.

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

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

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

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

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

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

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo de referencia 418: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea:

20 Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 41 mg (45%); (M+H) 585,5.

Ejemplo de referencia 419: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-((R)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 1, usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 43 mg (47%); (M+H) 589,3.

25 **Ejemplo de referencia 420:** Preparación de (R)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando piridin-3-amina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 45 mg (77%); (M+H) 476,2.

30 **Ejemplo de referencia 421:** Preparación de (R)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Rendimiento; 53 mg (75%); (M+H) 573,3.

Ejemplo de referencia 422: Preparación de (R)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)urea:

35 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 63 mg (90%); (M+H) 559,3.

Ejemplo de referencia 423: Preparación de 1-(4-(4-((R)-3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((S)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:

40 Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 60 mg (71%); (M+H) 573,3.

Preparación de 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo:

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

45 **Ejemplo de referencia 424:** Preparación de 1-(4-(4-((R)-3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-((R)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 68 mg (90%); (M+H) 573,3.

Preparación de 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo:

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

- 5 **Ejemplo de referencia 425:** Preparación de 1-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-3-(4-(4-((R)-3-metilmorfolino)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)urea:

Preparado como se muestra en el Esquema 7, usando 4-(4-aminofenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3,5-*cis*)-*terc*-butilo en la etapa de formación de urea. Después de la formación de urea, se trató el intermedio de Boc-piperazina con TFA para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento; 67 mg (77%); (M+H) 587,3.

- 10 Preparación de 4-(4-aminofenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3,5-*cis*)-*terc*-butilo:

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

Ejemplo de referencia 426: Preparación de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-sulfoximorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea:

- 15 Preparado como se muestra en el Esquema 6. Se preparó una solución de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-tiomorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea (0,020 g, 0,033 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se añadió oxone (0,020 g, 0,033 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, después se purificó por HPLC (acetonitrilo al 5-95 % en agua durante 20 minutos, tampón de TFA al 0,05 %, columna de Waters Atlantis) para proporcionar la sal TFA del sulfóxido de 1-(4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-sulfoximorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea (0,0029 g, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. (M+H) 618,4.
- 20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 40 Se preparó una solución de 2,4-dicloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina (1,25 g, 4,61 mmol) y bicarbonato sódico (0,775 g, 9,22 mmol) en acetona (20 ml) y agua enfriada con hielo (20 ml). A esta se le añadió gota a gota durante 5 minutos (R)-3-metilmorfolina (0,466 g, 4,61 mmol). La solución resultante de color castaño se dejó agitar a 0 °C durante 2 horas, después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión de color pardo claro se filtró y se lavó con agua para proporcionar (R)-4-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-3-metilmorfolina (1,40 g, 90 %) en forma de un sólido de color pardo claro. HRMS 336,0857 (M+H, calc.), 336,0845 (M+H, obs.).
- 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,811 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,0 (s, 1H), 1,3 (s, 12H).

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

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,7(d, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,7 (s, 1 H), 5,0 (s, 1 H), 2,8 (s, 3H), 1,2 (s, 12H).

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

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

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

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

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

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

Etapa 6: Preparación de 4-carbamoilfenilcarbamato de fenilo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Etapa 1: Preparación de 3-carbacarbamoilfenilcarbamato de fenilo

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

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

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

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

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

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

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

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

triazin-2-il]fenil]urea

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 473, etapa 3, usando ácido 2-(4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil)acético y 3-aminopiridina. Rendimiento 21 mg, rendimiento del 44 %; HPLC: Tr = 1,91 min; EM 462 [M+H].

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

- 45 Una suspensión de ((2S,5R)-1-(4-cloro-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol (1,3 g, 2,7 mmol), clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,51 g, 3,4 mmol) en etanol (15 ml) se trató con trietilamina (1,35 ml, 10 mmol) y se calentó con una pistola de calor brevemente hasta reflujo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (metanol/cloroformo) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma dura de color melocotón. EM (ES⁺) = 443,2 (M+H)⁺

- 50 Preparación de 3-(4-((2S,5R)-2,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-8-

oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

Una solución de ((2S,5R)-1-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2,5-diil)dimetanol (1,5 g, 3,4 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató sucesivamente con dimetil clorosilano de *terc*-butilo (1,3 g, 8,5 mmol) e imidazol (0,69 g, 10 mmol). La suspensión resultante se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo en bruto (un sólido de color melocotón) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES⁺) = 671,4 (M+H)⁺

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

Una suspensión de paladio sobre carbono vegetal (al 10 %, 100 mg) y 3-(4-((2S,5R)-2,5-bis((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano en bruto (3,4 mmol máximo) en tetrahydrofurano (30 ml), se agitó durante 8 horas en 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierras diatomeas de Celite™ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja. EM (ES⁺) = 642,4 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 667: Preparación de 1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-il)urea

Una solución de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-((2S,5R)-2,5-bis((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,24 g, 0,37 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató sucesivamente con trietilamina (500 µl) y una solución de trifosgeno (56 mg) en diclorometano (1 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con una solución de 4-aminopiridina (70 mg) en tetrahydrofurano caliente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a sequedad. La mitad del residuo en bruto se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol. Tras completarse la desilación, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando una columna de Phenomenex Prodigy que ejecutó una elución de gradiente de acetonitrilo al 5 %/95 % de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % hasta acetonitrilo al 50 % durante 25 minutos. Después de la concentración, el compuesto del título se obtuvo como su sal del ácido trifluoroacético (75 mg). EM (ES⁺) = 533,3 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 668: Preparación de 1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

Una solución de 4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-6-((2S,5R)-2,5-bis((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (0,25 g, 0,39 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató sucesivamente con trietilamina (500 µl) y una solución de trifosgeno (59 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (150 mg). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol. Tras completarse la desilación, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando una columna de Phenomenex Gemini que ejecutó una elución de gradiente de acetonitrilo al 5 %/55 % de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % hasta acetonitrilo al 50 % durante 15 minutos. Después de la concentración, el compuesto del título se obtuvo como su sal del ácido trifluoroacético (130 mg). EM (ES⁺) = 630,4 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 823 Preparación de 1-[4-(4,6-di-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea

A una solución de cloruro cianúrico (0,368 g, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano, HCO₂H (0,718 g, 4,1 mmol), seguido de la adición de Et₃N (0,98 ml, 7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 h y después se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso (3X) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar 9,9'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano) en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, rendimiento del 95 %).

A un vial de 10 ml se le añadieron 9,9'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano) (150 mg, 0,406 mmol), pinacol éster del ácido 4-aminofenilborónico (133 mg, 0,61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg), tolueno (1 ml), EtOH (1 ml) y una solución acuosa, 2 M de Na₂CO₃ (0,305 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 20 minutos en un horno de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se sometió a separación HPLC para dar 4-(4,6-di(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina en forma de un sólido de color blanco (120 mg).

A una solución de 4-(4,6-di(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il)anilina (120 mg, 0,281 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió Et₃N (0,237 ml, 1,69 mmol) y trifosgeno (42 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (107 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a separación HPLC para

dar el compuesto del título (sal 1TFA) EM (IEN) m/z 644,3306.

Preparación de 6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (6S)-*tert*-butilo (Esquema 10)

Etapa 1: 2,5-dimetil 1 H-pirrol-1,2,5(2H,5H)-tricarboxilato de (2R',5S')-1-*tert*-butilo (cis-diéster) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la referencias: *Organic Letters* 2004, 6(18), 3055-8.

- 5 Etapa 2: Reducción de cis-diéster a 2,5-bis(hidroxi)metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (2R',5S')-*tert*-butilo (cisdiol)

10 A una solución de 2,5-dimetil 1 H-pirrol-1,2,5(2H,5H)-tricarboxilato de (2R',5S')-1-*tert*-butilo (6,6 g, 23,1 mmol) en THF (100 ml) se le añadió lentamente una solución de LiBH₄ (2 M en THF, 34,7 ml, 69,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se enfrió a 0 °C de nuevo. Se añadió una solución de HCl (1 M, 30 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó durante 10 minutos antes de diluirse con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex:MeOH (50:50:10) para dar el cis-diol (3,8 g, 72 %).

- 15 Etapa 3: Preparación de 2,5-bis((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (2R',5S')-*tert*-butilo

20 A una solución del cis-diol (3,57 g, 15,6 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron TBSCl (5,16 g, 34,3 mmol) e imidazol (3,18 g, 46,7 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 minutos en un horno de microondas (150 vatios). Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se dejó en agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex (10:90) para dar el compuesto del título (7,12 g, 98 %).

Etapa 4: Síntesis de 2,5-bis((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-*tert*-butilo (trans-alcohol)

25 A una solución de 2,5-bis((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (2R',5S')-*tert*-butilo (4,8 g, 10,5 mmol) en THF (50 ml) se le añadió lentamente una solución de BH₃ DMS (2 M en THF, 6,97 ml, 13,9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se enfrió a 0 °C de nuevo. Se añadió una solución de NaOH (5 M, 12,6 ml, 63,2 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de H₂O₂ (30 %, 6,33 ml, 62,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas antes de diluirse con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex (30:70) para dar el compuesto del título (3,8 g, 77%).

- Etapa 5: Protección bencílica del trans alcohol

35 A una solución de 2,5-bis((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-*tert*-butilo (2,515 g, 5,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (60 %, 0,423 g, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadieron bromuro de bencilo (1,085 g, 6,3 mmol) y TBAI (0,195 g, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl (20 ml). Se concentró al vacío y el residuo se dejó en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc:Hex (10:90) para dar 3-(benciloxi)-2,5-bis((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-*tert*-butilo (3,0 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 6: Síntesis de 3-(benciloxi)-2,5-bis(hidroxi)metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-*tert*-butilo (benciloxi diol)

45 A una solución de 3-(benciloxi)-2,5-bis((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-*tert*-butilo (3,0 g, 5,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió lentamente una solución de TBAF (1 M en THF, 21,8 ml, 21,8 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 y se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl (10 ml). Se concentró al vacío y el residuo se trató con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex:MeOH (50:50:50) para dar el compuesto del título (1,15 g, 62,5 %).

- 50 Etapa 7: Síntesis de 6-(benciloxi)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (6S')-*tert*-butilo por ciclación

A una solución de 3-(benciloxi)-2,5-bis(hidroxi)metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R',3S',5R')-*tert*-butilo (1,15 g, 3,4 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (60 %, 0,409 g, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de p-TsCl (0,65 g, 3,4 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente a la mezcla. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se

5 inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl (20 ml). Se concentró al vacío y el residuo se dejó en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:Hex (20:80) para dar el compuesto del título (716 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon por los procedimientos precedentes.

Tabla 1

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|----------------------|
| 478 | 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 615,5 |
| 479 | 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-morfolin-4-il-6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | 589,6 |
| 480 | 1-{4-[4-(5-hidroxi-3-oxa-7-azabicyclo[4.1.1]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 505,3 253,2 273,8 |
| 481 | 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridazin-4-ilurea | 464,2 253,1 |
| 482 | 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(oxetan-3-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 575,5 |
| 483 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridazin-4-ilurea | 490,6 |
| 484 | 1-(4-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 602,5 |
| 485 | 1-(4-[[3S]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 602,6 |
| 486 | 1-[4-(4-isopropil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 545,1 293,5 273 |
| 487 | 1-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-pirimidin-5-ilfenil)urea | 497,3 |
| 488 | 1-(4-{4-[(2,2-dimetoxietil)amino]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea | 481,2 241,1 261,6 |
| 489 | 1-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-piridin-4-ilfenil)urea | 496,3 248,6 269,1 |
| 490 | 1-(4-yodofenil)-3-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 545,1 |
| 491 | 1-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)urea | 573,4 287,2 |
| 492 | 1-[4-(4-azetidín-1-il-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)urea | 586,6 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|----------------------|
| 493 | 1-{4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]fenil}-3-{4-[4-(1-metiletil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 540,5 |
| 494 | 3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]azetidín-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo | 549,6 |
| 495 | 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 616,4 308,7 |
| 496 | 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-nitrofenil)urea | 507,1 |
| 497 | 1-(4-aminofenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 477,1 259,6 |
| 498 | N-[4-[[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil]-4-metilpiperazin-1-carboxamida | 603,2 302,1 322,6 |
| 499 | 4-(dimetilamino)-N-[4-[[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil]piperidin-1-carboxamida | 631,3 |
| 500 | 1-[2-(dimetilamino)etil]-3-[4-[[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1-metilurea | 605,3 |
| 501 | 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-[[2-pipendin-1-iletíl]carbamoil]amino)fenil]urea | 631,3 |
| 502 | N-[4-[[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil]-4-metil-1,4-diazepan-1-carboxamida | 617,3 |
| 503 | N-[4-[[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil]-4-etilpiperazin-1-carboxamida | 617,3 |
| 504 | 1-[4-[(dimetilcarbamoil)amino]fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 548,3 |
| 505 | 1-[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)urea | 613,4 |
| 506 | 4-[[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida | 587,4 |
| 507 | 1-[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil]urea | 585,3 |
| 508 | 4-[[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida | 573,3 |
| 509 | N-[4-[[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida | 668,4 |
| 510 | 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 615,5 |
| 511 | 1-[4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 587,3 |
| 512 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzamida | 575,3 |
| 513 | 4-K[4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida | 601,3 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|----------------------|
| 514 | 4-K{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil)amino]-N-(2-piperidin-1-iletel)benzamida | 615,3 |
| 515 | 1-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-(4-[[4-(1-metiletel)piperazin-1-il]carbonil]fenil)urea | 616,3 308,6 329,2 |
| 516 | 1-(4-[[[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 627,7 |
| 517 | 1-(4-[[[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]-3-{4-[4-morfolin- | 449,4 |
| 518 | 4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea | 616,4 |
| 519 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzamida | 616,4 |
| 520 | 4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]-N-(2-piperidin-1-iletel)benzamida | 616,4 |
| 521 | 4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)benzamida | 616,4 |
| 522 | 1-(4-[[4-(1-metiletel)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-(4-{4-morfolin-4-il-6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea | 616,4 |
| 523 | 1-(4-[[4-(1-metiletel)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 616,4 |
| 524 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzamida | 616,4 |
| 525 | ácido 4-[[{4-[4-(2-metilpropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzoico | 477,3 |
| 526 | 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea | 565,4 |
| 527 | ácido 4-[[{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzoico | 511,4 |
| 528 | 4-[[{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzoato de metilo | 525,4 |
| 529 | 1-{4-[4-(dimetilamino)pipendm-1-il]fenil}-3-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 531,4 |
| 530 | 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 468,3 |
| 531 | 1-{4-[4-(dimetilamino)pipendm-1-il]fenil}-3-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 593,4 |
| 532 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino]benzamida | 595,5 |
| 533 | 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 593,5 |
| 534 | 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]fenil}urea | 594,5 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|--------------|
| 535 | 1-{4-[4-(dimetilamino)pipendin-1-il]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 579,5 |
| 536 | 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 531,1 |
| 537 | 1-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea | 454,1 |
| 538 | metil 4-({[4-(4-morfolin-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato | 511 |
| 539 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida | 581,2 |
| 540 | 4-({[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo | 548 |
| 541 | ácido 4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico | 497 |
| 542 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino)benzamida | 581,3 |
| 543 | 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 579,2 |
| 544 | 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 661,5 |
| 545 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida | 567,2 |
| 546 | 4-({[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida | 604,4 |
| 547 | 1-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 621,5 |
| 548 | 4-({[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)benzamida | 607,5 |
| 549 | ácido 4-({[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico | 534,5 |
| 550 | N-(2-metoxietil)-4-({[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino)benzamida | 568,2 |
| 551 | N-(2-metoxietil)-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida | 554,2 |
| 552 | 4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)benzamida | 593,5 |
| 553 | 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]urea | 567,6 |
| 554 | N-[3-(dimetilamino)propil]-4-({[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino)benzamida | 595,4 |
| 555 | 1-{4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]urea | 578,1 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|----------------------|
| 556 | N-[3-(dimetilamino)propil]-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida | 581,4 291,2 |
| 557 | 1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea | 460,2 230,6 |
| 558 | ácido 4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico | 503,4 |
| 559 | 1-[4-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 585,5 |
| 560 | 4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo | 517,2 |
| 561 | N-(2-metoxietil)-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida | 560,3 |
| 562 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida | 587,3 294,1 |
| 563 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida | 573,1 |
| 564 | 4-({[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida | 618,4 309,7 |
| 565 | 1-(4-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-[4-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil]urea | 616,4 329,2 308,7 |
| 566 | 1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-piridin-4-ilurea | 477,2 |
| 567 | 4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de metilo | 534,4 |
| 568 | 1-(4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 613,4 307,2 |
| 569 | ácido 4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzoico | 520,3 |
| 570 | N-[3-(dimetilamino)propil]-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)benzamida | 587,3 294,2 |
| 571 | 1-(4-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil]urea | 587,5 |
| 572 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino)benzamida | 590,3 295,6 |
| 573 | 1-[4-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 602,3 322,2 301,7 |
| 574 | N-(2-metoxietil)-4-({[4-(4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil}amino)benzamida | 577,2 |
| 575 | 1-[4-((4-etilpiperazin-1-il)carbonil)fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(2-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 599,3 300,2 320,7 |
| 576 | 1-[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]-3-[3-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil]urea | 593,3 317,7 521,3 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|---|----------------------|
| 577 | ácido 3-(((4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino)benzoico | 511,2 |
| 578 | 3-(((4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino)benzoato de metilo | 525,2 |
| 579 | 1-(3-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 521,3 |
| 580 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-(((4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino)benzamida | 595,3 298,2 |
| 581 | 3-(((4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)benzoato de metilo | 463,5 |
| 582 | 3-(((4-(4-morfolin-4-il-6-tiofen-2-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)benzoato de metilo | 517,2 |
| 583 | N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(((4-[4-(4-metilfenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino)benzamida | 581,3 291,1 |
| 584 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-(((4-[4-morfolin-4-il-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino)benzamida | 604,4 302,7 |
| 585 | ácido 3-(((4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)benzoico | 449,4 |
| 586 | 3-(((4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)benzoato de metilo | 511,4 |
| 587 | 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{3-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}fenil]urea | 594,6 |
| 588 | N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(((4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)-N-metilbenzamida | 533,3 267,1 |
| 589 | 1-[4-(4-etil-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea | 531,3 266,1 286,7 |
| 590 | ácido 3-(((4-(4-morfolin-4-il-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)benzoico | 497,3 |
| 591 | 4-(((4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)benzoato de metilo | 518,3 |
| 592 | 1-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea | 461,3 |
| 593 | ácido 4-(((4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)benzoico | 504,3 |
| 594 | 4-(((4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil)carbamoil)amino)benzoato de metilo | 504,5 |
| 595 | 1-(4-([4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 604,5 |
| 596 | 1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 600,5 |
| 597 | 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 586,5 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|----------------------|
| 598 | 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 614,5 |
| 599 | ácido 4-([[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)benzoico | 490,5 |
| 600 | 1-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea | 447,5 |
| 601 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)benzamida | 474,6 |
| 602 | 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 600,4 300,7 |
| 603 | 1-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 600,4 300,7 |
| 604 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-([[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)benzamida | 574,6 |
| 605 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-([[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)benzamida | 588,3 294,6 |
| 606 | 1-{4-[[4-etilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 586,3 293,7 286,7 |
| 607 | 1-{4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 572,3 |
| 608 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-([[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)benzamida | 560,1 280,6 |
| 609 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 491,2 266,6 246,1 |
| 610 | N-[3-(dimetilamino)propil]-4-([[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)benzamida | 588,3 294,6 |
| 611 | N-(2-metoxietil)-4-([[4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino)benzamida | 561,4 281,2 |
| 612 | 1-[4-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]urea | 543,3 |
| 613 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[[4-etilpiperazin-1-il]carbonil]fenil]urea | 630,6 |
| 614 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]urea | 644,7 |
| 615 | 4-[[4-[[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino)benzoato de metilo | 534,3 |
| 616 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil]urea | 644,6 |
| 617 | 1-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil]urea | 602,3 322,2 301,7 |
| 618 | 1-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]urea | 630,4 315,7 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|----------------------|
| 619 | ácido 4-[[4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]benzoico | 520,2 |
| 620 | 1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | 616,4 308,7 329,2 |
| 621 | N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[[4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]benzamida | 604,6 |
| 622 | 4-[[4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida | 616,5 |
| 623 | 1-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 616,4 308,7 329,2 |
| 624 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-{4-(dipropilamino)piperidin-1-il}carbonil]fenil)urea | 700,6 350,8 |
| 625 | 1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | 630,5 315,7 |
| 626 | ácido 4-[[4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]benzoico | 534,3 |
| 627 | 1-{4-[(4-butilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | 658,6 |
| 628 | 4-[[4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo | 548,2 |
| 629 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-butilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 658,5 329,7 |
| 630 | 1-(4-[[4-(1-metiletíl)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-(4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | 644,5 |
| 631 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-{4-(2-metilpropil)piperazin-1-il}carbonil]fenil)urea | 658,5 |
| 632 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-{4-(1-metilpropil)piperazin-1-il}carbonil]fenil)urea | 658,6 |
| 633 | 4-[[4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamida | 659,6 |
| 634 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]benzamida | 604,5 |
| 635 | 4-[[4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida | 626,5 |
| 636 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-propilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}urea | 643,4 322,2 |
| 637 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil]fenil]urea | 601,5 |
| 638 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-propilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 643,5 |
| 639 | 4-[[4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil]carbamoil]amino]-N-(2-metoxietíl)benzamida | 591,6 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|---|--------------|
| 640 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(4-triciclo[3.3.1,13,7]dec-1-ilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 596,7 |
| 641 | 4-[[4-(4-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoato de metilo | 590,5 |
| 642 | N,N-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-6-[4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxamida | 533,6 |
| 643 | N,N-dimetil-4-(4-[4-[[4-[(4-metilpiperazm-1-il)carbonil]fenil]carbamoil]amino]fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxamida | 658,3 329,7 |
| 644 | N,N-dimetil-4-{4-morfolin-4-il-6-[4-[[4-(piridazin-4-ilcarbamoil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il}piperazin-1-carboxamida | 653,3 |
| 645 | N,N-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-6-[4-[[4-[(4-propilpipendin-1-il)carbonil]fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxamida | 685,6 |
| 646 | ácido 4-[[4-(4-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoico | 576,2 |
| 647 | 4-(4-[4-[[4-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil]carbamoil]amino]fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida | 633,3 317,1 |
| 648 | 4-[4-(4-[[4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)carbamoil]fenil]carbamoil]amino]fenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida | 660,3 330,7 |
| 649 | 4-(4-[4-[[4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]carbamoil]amino]fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida | 672,6 |
| 650 | 1-(4-[4-[4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea | 554,2 |
| 651 | 4-[[4-(4-[4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoato de metilo | 611,2 |
| 652 | ácido 4-[[4-(4-[4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoico | 597,7 |
| 653 | N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[[4-(4-[4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzamida | 681,2 341,1 |
| 654 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-(4-[4-(etilsulfonyl)piperazm-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzamida | 667,3 334,2 |
| 655 | ácido 4-[[4-(4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoico | 561,5 |
| 656 | 4-[[4-(4-[4-(acetilamino)pipendin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoato de metilo | 575,4 |
| 657 | 1-(4-[4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]urea | 643,6 |
| 658 | N-[1-(4-morfolin-4-il-6-[4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-il]acetamida | 518,5 |
| 659 | ácido 4-[[4-(4-[4-(acetilamino)piperidin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoico | 561,5 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|---|----------------------|
| 660 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino}benzamida | 631,5 |
| 661 | N-{1-[4-[[4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino}fenil]carbonil]piperidin-4-il}acetamida | 685,6 |
| 662 | 1-{4-[[4-(etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-3-(4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea | 657,4 329,2 219,8 |
| 663 | 1-(4-[4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)urea | 671,4 336,2 224,5 |
| 664 | 1-(4-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-(4-[[3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil]fenil)urea | 617,5 |
| 665 | 1-{4-[[4-(butilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-3-(4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil)urea | 685,6 |
| 666 | N-[4-[[4-(4,6-di-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino}fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida | |
| 667 | 1-(4-[4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea | 533,3 |
| 668 | 1-(4-[4-[(2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea | 630,4 |
| 669 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 489,3 |
| 670 | 4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino}benzamida | 531,2 |
| 671 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea | 489,5 |
| 672 | 1-(4-fluorofenil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 506,5 |
| 673 | 1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 518,5 |
| 674 | 1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 532,5 |
| 675 | 4-[[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino}benzoato de 2-(dietilamino)etilo | 631,6 |
| 676 | 1-(4-metilfenil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 502,5 |
| 677 | 1-(4-cianofenil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 513,5 |
| 678 | 1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 586,6 |
| 679 | 1-isopropil-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 454,5 |
| 680 | 1-(2-hidroxietil)-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | 456,5 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|--------------|
| 681 | 4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]anilina | 369,2 |
| 682 | {3-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol | 384,4 |
| 683 | 3-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenol | 370,4 |
| 684 | 5-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina | 409,4 |
| 685 | 1-{4-[4-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]od-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea | 502,5 |
| 686 | 1-(4-{4-[(4-metilpiperazm-1-il)amino]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea | 490,5 |
| 687 | 1-(4-{4-[(1-metilpipendin-4-il)oxi]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 491,5 |
| 688 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(piperidin-4-iloxi)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 477,5 |
| 689 | 4-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de etilo | 549,5 |
| 690 | N-etil-4-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridm-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxamida | 548,5 |
| 691 | 4-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | 577,3 |
| 692 | 4-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)oxi]piperidin-1-sulfonamida | 556,5 |
| 693 | 4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]od-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzoato de metilo | 546,3 |
| 694 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida | 602,4 |
| 695 | N,N-dimetil-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]od-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida | 559,2 |
| 696 | N-metil-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida | 545,2 |
| 697 | 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 614,3 |
| 698 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida | 616,4 |
| 699 | N-(2-hidroxietil)-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]od-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida | 575,4 |
| 700 | N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida | 616,4 |
| 701 | N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil)amino]benzamida | 602,4 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|--------------|
| 702 | N-(2-morfolin-4-iletíl)-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil)amino]benzamida | 644,4 |
| 703 | 1-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 628,4 |
| 704 | 4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina | 399,3 |
| 705 | 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 519,7 |
| 706 | 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea | 519,2 |
| 707 | 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-fenilurea | 518,2 |
| 708 | 1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 561,3 |
| 709 | 1-(4-cianofenil)-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 543,2 |
| 710 | 1-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea | 533,7 |
| 711 | 1-[2-(dimetilamino)etil]-3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 513,7 |
| 712 | 1-[4-(4-morfolin-4-il-6-quinolin-3-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea | 505,7 |
| 713 | 1-(dietilcarbamoil)-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil)amino]piridinio | 588,3 |
| 714 | 1-{4-[4-(2-metoxietoxi)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 452,6 |
| 715 | 4-[(4-[4-(2-metoxietoxi)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil)amino]benzoato de metilo | 509,4 |
| 716 | 4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)anilina | 395,3 |
| 717 | 1-[4-(4,6-di-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea | 515,8 |
| 718 | 1-(4-[4-morfolin-4-il-6-[2-(piridin-4-ilamino)etil]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-piridin-4-ilurea | 498,6 |
| 719 | 1-(4-acetilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 530,4 |
| 720 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino]-N-metilbenzamida | 535,5 |
| 721 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino]benzamida | 521,5 |
| 722 | 4-[(4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil)amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]benzamida | 521,5 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|---|--------------|
| 723 | 1-[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 533,5 |
| 724 | 1-{4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 547,5 |
| 725 | 4-({[4-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil}amino)-N-(2-piperidin-1-ilet)benzamida | 561,5 |
| 726 | 1-(4-etenilfenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 514,3 |
| 727 | 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 601,1 |
| 728 | 1-(4-{4-[2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 508 |
| 729 | 1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 575,5 |
| 730 | 1-(4-{4-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 492,9 |
| 731 | 1-(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 463,4 |
| 732 | 1-[4-(4-{3-[(1-metilet)amino]propil}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-piridin-4-ilurea | 477,4 |
| 733 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-pirrolidin-1-il)propil]-1,3,5-triazin-2-il}fenil}-3-piridin-4-ilurea | 489,4 |
| 734 | 1-(4-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 518,4 |
| 735 | 1-{4-[4-{3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]propil}-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 506,5 |
| 736 | 1-{4-[4-(3-hidroxipropil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 436,3 |
| 737 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxopropil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 434,3 |
| 738 | 4-[4-(6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]anilina | 371,3 |
| 739 | 7-[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | 484,4 |
| 740 | 1-{4-[4-(6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 491,3 |
| 741 | 7-(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil)amino]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | 604,4 |
| 742 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 504,4 |
| 743 | 1-{4-[4-(7-metil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 518,4 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|---|--------------|
| 744 | 1-{4-[4-(7-acetil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 546,4 |
| 745 | 1-(4-{4-[7-(metilsulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 582,5 |
| 746 | 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 523,3 |
| 747 | 1-(2,3'-bipiridin-4-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 566,4 |
| 748 | N-[4-morfolin-4-il-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il]glicinato de <i>tert</i> -butilo | 417,2 |
| 749 | 1-(6-cloropiridin-3-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 523,3 |
| 750 | N-[4-morfolin-4-il-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il]glicina | 361,3 |
| 751 | 1,3-bis{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 763,5 |
| 752 | 1-(4-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 642,4 |
| 753 | N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzamida | 657,4 |
| 754 | 1-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 642,4 |
| 755 | 1-{4-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 668,4 |
| 756 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]urea | 600,4 |
| 757 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)carbonil]fenil]urea | 684,4 |
| 758 | 4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)il]benzamida | 628,4 |
| 759 | 4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]-N-(2-piperidin-1-ilet)il]benzamida | 642,4 |
| 760 | 1-[4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 682,5 |
| 761 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]fenil]urea | 668,5 |
| 762 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)fenil]urea | 617,3 |
| 763 | 1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 601,4 |
| 764 | ácido 4-[(4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzoico | 532,3 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|---|--------------|
| 765 | 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 505,3 |
| 766 | 1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridm-3-il]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 587,4 |
| 767 | 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 658,4 |
| 768 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-metilbenzamida | 632,4 |
| 769 | 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 630,4 |
| 770 | 4-[[{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo | 562,3 |
| 771 | ácido 4-[[{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]benzoico | 548,3 |
| 772 | 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]urea | 616,3 |
| 773 | 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 658,3 |
| 774 | 4-[[{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)benzamida | 644,3 |
| 775 | 4-[[{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-piperidin-1-ilet)benzamida | 658,4 |
| 776 | 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil}urea | 684,4 |
| 777 | 1-[4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)fenil]-3-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 698,4 |
| 778 | 4-[[{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-piridin-2-ilet)benzamida | 652,4 |
| 779 | 4-[[{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]-N-(2-piridin-4-ilet)benzamida | 652,4 |
| 780 | N-[4-(4-aminofenil)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]bencenosulfonamida | 413,2 |
| 781 | N-(4-morfolin-4-il-6-[4-[(piridin-4-ilcarbamoil]amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)bencenosulfonamida | 533,4 |
| 782 | N-[4-[4-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbamoil)amino]fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]bencenosulfonamida | 630,3 |
| 783 | N-(4-[4-([4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamoil)amino]fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)bencenosulfonamida | 619,3 |
| 784 | N-(4-[4-([4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]carbamoil)amino]fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)bencenosulfonamida | 658,3 |
| 785 | N-[4-morfolin-4-il-6-[4-([4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,3,5-triazin-2-il]bencenosulfonamida | 644,4 |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|--------------|
| 786 | N-[4-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)carbamoil]amino}fenil]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]bencenosulfonamida | 686,4 |
| 787 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida | 660,4 |
| 788 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida | 646,4 |
| 789 | 4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzoato de metilo | 590,3 |
| 790 | ácido 4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzoico | 576,2 |
| 791 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 503,2 |
| 792 | 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 628,5 |
| 793 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]urea | 614,5 |
| 794 | 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 656,5 |
| 795 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida | 630,4 |
| 796 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida | 616,4 |
| 797 | N-(2-metoxietil)-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida | 603,4 |
| 798 | 4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida | 642,4 |
| 799 | 4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]-N-(2-piperidin-1-iletíl)benzamida | 656,4 |
| 800 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil}urea | 682,5 |
| 801 | N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida | 656,6 |
| 802 | N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino}benzamida | 616,5 |
| 803 | 1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 628,3 |
| 804 | 1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 642,5 |
| 805 | 1-(4-[[4-(1-metiletíl)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 656,3 |
| 806 | 1-{4-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 644,5 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|---|---------------------|
| 807 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 489,2 |
| 808 | 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 506,2 |
| 809 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(1 H-pirazol-3-il)urea | 478,2 |
| 810 | 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 642,2 |
| 811 | 1-(4-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 642,5 |
| 812 | 1-{4-[[4-etilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 628,2 |
| 813 | 1-{4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 614,2 |
| 814 | 1-{4-[4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]urea | 600,3 |
| 815 | N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzamida | 602,5 |
| 816 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)carbamoil]amino]benzamida | 616,3 |
| 817 | 2- <i>terc</i> -butoxi-4-morfolin-4-il-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina | 360,1 |
| 818 | 1-(4-{4-[(6S)-6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 505,2 |
| 819 | 1-(4-{4-[(6R)-6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 595,2 |
| 820 | 1-(4-{4-[(6R)-6-hidroxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 505,2 |
| 821 | 1 (4-{4-[(6R)-6-(benciloxi)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea | 595,2 |
| 822 | 1-{4-[[1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il]carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 649,1 |
| 823 | 1-[4-(4,6-di-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea | 644,3306 |
| 824 | 1-(4-[[3(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 628,5, 314,8, 356,8 |
| 825 | 1-(4-[[3(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 628,5, 314,8, 356,8 |
| 826 | 1-{4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-il-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | 519,1,280,5, 260 |
| 827 | 1-{4-[[4-butilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}-3-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|----------------------|
| 828 | 1-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-{4-(1-metiletil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)urea | 671,4; 336,2; 224,5; |
| 829 | 1-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(4-{4-[4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | 657,4; 329,2; 219,8; |
| 830 | 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 587,6; 314,8; 294,3; |
| 831 | 1-(4-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | |
| 832 | 1-(4-[[3S]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea | |
| 833 | 1-(4-{4-(1-metiletil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 615,5; 308,3; 328,8; |
| 834 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[4-(4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil]carbamoil]amino]benzamida | 589,5; 295,3; |
| 835 | 1-{4-[4-(azetidín-3-iloxi)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea | 449,1; 225,1; |
| 836 | N-(1-metiletil)-3-[(4-morfolin-4-il-6-{4-[(piridin-4-ilcarbamoil]amino]fenil)-1,3,5-triazin-2-il}oxi]azetidín-1-carboxamida | 534,4; 267,7; |
| 837 | N-{1-[(4-[[4-(4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil]carbamoil]amino]fenil]carbonil}piperidin-4-il}acetamida | 658,5; 329,8; |
| 838 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-{4-(1-metiletil)-1,4-diazepan-1-il}carbonil}fenil)urea | 658,8; 329,8; |
| 839 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonil}fenil)urea | 629,7; 315,3; |
| 840 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-{4-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]fenil}urea | |
| 841 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[[3S]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)urea | |
| 842 | 1-(4-{4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-(4-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)urea | |
| 843 | 1-(4-[[3S]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | 657,6; 329,3; 233,6; |
| 844 | 1-(4-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | 657,5; 329,3; |
| 845 | 1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(2-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | |
| 846 | 1-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-3-[4-(piperazin-1-ilcarbonil}fenil]urea | |
| 847 | 1-(4-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-3-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)urea | |
| 848 | 1-(4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)-3-{4-[(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | 616,3; 638,3; 654,3; |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|--|--------------|
| 849 | 1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-[[{(3R)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]urea | |
| 850 | 1-(4-[[{(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |
| 851 | 1-(4-[[{(3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |
| 852 | 1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-[[{(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]carbonil}fenil]urea | |
| 853 | 1-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]urea | |
| 854 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino}benzamida | |
| 855 | 1-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | |
| 856 | 1-(4-[[{(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil]-3-(4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |
| 857 | N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[[{(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino}benzamida | |
| 858 | N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[[{(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino}benzamida | |
| 859 | 1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |
| 860 | N-(2-metoxietil)-4-[[{(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}carbamoil]amino}benzamida | |
| 861 | 1-[4-(1,4-diazepan-1-ilcarbonil)fenil]-3-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | 643,4; |
| 862 | 1-(4-{4-(morfolin-4-il)-6-[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-(4-[[4-(propan-2-il)-1,4-diazepan-1-il]carbonil}fenil]urea | |
| 863 | 1-(4-[[{(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |
| 864 | 1-(4-[[{(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |
| 865 | 1-{4-[4-(morfolin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}-3-{4-[(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}urea | |
| 866 | 1-(4-[[{(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4-(morfolin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |
| 867 | 1-(4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4-(morfolin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |
| 868 | 1-(4-[[{(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil]-3-{4-[4-(morfolin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea | |

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | Nombre | EM (IEN) m/z |
|---------------------------------|---|--------------|
| 869 | 1-(4-[[[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]-3-{4-[4-morfolin-4-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea | |

Evaluación biológicaProcedimientos de ensayo de mTOR cinasa

5 Los ensayos con mTOR humano (véase Toral-Barza, y col. Biochem Biophys. Res. Commun. 24 de junio de 2005;332(1):304-10) con enzima purificada se llevan a cabo en placas de 96 pocillos mediante el formato DELFIA del modo siguiente. En primer lugar, se disuelven las enzimas en tampón de ensayo de cinasa (HEPES 10 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, β -glicerofosfato 50 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 0,5 mM, microcystin LR 0,25 mM y 100 mg/ml de BSA). En cada pocillo, se mezclan brevemente 12 μ l de la enzima diluida con 0,5 μ l de inhibidor de ensayo o de dimetilsulfóxido (DMSO) de vehículo de control. La reacción de cinasa se inicia añadiendo 12,5 μ l de tampón de ensayo de cinasa que contiene ATP y His6-S6K para dar un volumen de reacción final de 25 μ l que contiene 800 ng/ml de FLAG-TOR, ATP 100 mM y His6-S6K 1,25 mM. La placa de reacción se incuba durante 2 horas (lineal a 1-6 horas) a temperatura ambiente con agitación suave y después se termina añadiendo 25 μ l de tampón de parada (HEPES 20 mM (pH 7,4), EDTA 20 mM, EGTA 20 mM). La detección DELFIA de His6-S6K fosforilada (Thr-389) se lleva a cabo a temperatura ambiente usando un anticuerpo monoclonal anti-P(T389)-p70S6K (1A5, Cell Signaling) marcado con europio-N1-ITC (Eu) (10,4 Eu por anticuerpo, PerkinElmer). El tampón de ensayo DELFIA y la solución potenciadora pueden adquirirse en PerkinElmer. Se transfieren 45 μ l de la mezcla de reacción de cinasa terminada a una placa MaxiSorp (Nunc) que contiene 55 μ l de PBS. Se deja que His6-S6K se una durante 2 horas, tras las cuales se aspiran los pocillos y se lavan una vez con PBS. Se añaden 100 μ l de tampón de ensayo DELFIA con 40 ng/ml de anticuerpo Eu-P(T389)-S6K. Se continúa la unión del anticuerpo durante 1 hora con agitación suave. Después, se aspiran los pocillos y se lavan 4 veces con PBS que contiene Tween-20 al 0,05% (PBST). Se añaden 100 μ l de la solución potenciadora DELFIA a cada pocillo y se leen las placas en un lector de placas modelo Victor de PerkinElmer. Los datos obtenidos se usan para calcular la actividad enzimática y la inhibición enzimática por los inhibidores potenciales.

Protocolos de ensayos de polarización de fluorescencia de PI3K-alfa y PI3K-gamma

25 El tampón de reacción fue HEPES 20 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 2 mM, CHAPS al 0,05%; y β ME al 0,01% (añadido reciente). El tampón de parada/detección fue HEPES 100 mM, pH 7,5, EDTA 4 mM, CHAPS al 0,05%; ATP 20 mM en agua; PIP2 (diC8, Echelon, Salt Lake City Utah n.º de cat. P-4508) 1 mM en agua (PM=856,5). El GST-GRP estaba a 1,75 mg/ml o 1,4 mg/ml en glicerol al 10%. El detector rojo (TAMRA) estaba a 2,5 μ M. Se usaron placas fluorescentes negras de polipropileno de 384 pocillos para los ensayos de PI3K.

30 El ensayo se ejecuta colocando 5 μ l de enzima diluida por pocillo, después, se añaden 5 μ l de compuesto diluido (o 9,5 μ l de enzima y después 0,5 μ l de compuesto en DMSO) y se mezcla. Después, se añaden 10 μ l de sustrato para iniciar la reacción. Las muestras se incuban durante 30-60 minutos, después, la reacción se detiene añadiendo 20 μ l de mezcla de parada/detector. Se diluye PI3K con tampón de reacción (por ejemplo, 5 μ l o 7,5 μ l de PI3K en 620 μ l de tampón de reacción) y se usan 5 μ l de enzima diluida por pocillo. Se añade a cada uno una porción de 5 μ l de tampón de reacción o de fármaco diluido en tampón (por ejemplo, 4 μ l/100 de tal forma que el DMSO está al 1% en la reacción). Se pipetea hacia arriba y hacia abajo para mezclar las muestras. Como alternativa, la enzima puede diluirse en 1215 μ l. En este caso, se añaden 9,8 μ l por pocillo y se añaden 0,2 μ l de compuesto en DMSO.

40 Para preparar 1 ml de solución de sustrato, se mezclan 955 μ l de tampón de reacción, 40 μ l de PIP2 y 2,5 μ l de ATP. Se añaden 10 μ l de sustrato a cada pocillo para iniciar la reacción. Esto da como resultado PIP2 20 μ M PIP2 y ATP 25 μ M por reacción. La mezcla de parada/detector se prepara mezclando 4 μ l de detector Rojo y 1,6 μ l o 2,0 μ l de GST-GRP con 1 ml de tampón de parada, lo que da como resultado sonda 10 nM y GST-GRP 70 nM. Se añaden 20 μ l de mezcla de parada/detector a cada pocillo para detener la reacción. Las placas se leen tras 30-90 minutos, manteniendo las soluciones de sonda Roja en la oscuridad. Para el instante cero, se añade mezcla de parada/detector a la enzima justo antes de añadir el sustrato. Para un control adicional, se añade mezcla de parada/detector al tampón (sin enzima) y sustrato o a solo tampón (sin sustrato). Las preparaciones de PI3K agrupadas tenían una concentración de proteína de 0,25 mg/ml. La reacción recomendada tiene 0,06 μ l por cada 20 μ l (0,015 μ g/20 μ l) o 0,01125 μ g/15 μ l o 0,75 μ g/ml.

50 Las placas se leen en máquinas con filtros para TAMRA. Las unidades son mP sin controles de enzima, apertura de lectura de 190-220 unidades mP. La enzima completamente activa reduce la polarización de fluorescencia hasta 70-100 mP después de 30 minutos. Un compuesto activo eleva los valores de mP la mitad que los controles o hasta 120-150 unidades mP.

Procedimientos de ensayo de crecimiento de cultivo celular *in vitro*

Las líneas celulares usadas son líneas celulares de tumor de mama humanas MDA-MB-361, de próstata humanas PCT-mm2 y de próstata humana LNCap. Las células se siembran en placas de cultivo de 96 pocillos a aproximadamente 3000 células por pocillo. Un día después de la siembra, se añaden diversas concentraciones de inhibidores de PI3K en DMSO a las células (la concentración final de DMSO en los ensayos celulares es del 0,25%). Tres días después del tratamiento farmacológico, se determinan las densidades de células viables mediante conversión metabólica mediada por células del colorante MTS, un indicador bien establecido de proliferación celular *in vitro*. Los ensayos de crecimiento celular se llevan a cabo usando kits adquiridos de Promega Corporation (Madison, WI), siguiendo el protocolo proporcionado por el vendedor. La medida de la absorbancia a 490 nm genera los resultados del ensayo MTS. El efecto del compuesto en la proliferación celular se evalúa en relación al crecimiento de células de control no tratadas. La concentración del fármaco que confiere una inhibición del crecimiento del 50% se determina como la CI_{50} (μM).

Ensayo de hSMG-1 cinasa

El ensayo de SMG-1 cinasa humana (hSMG-1) emplea la proteína recombinante hSMG-1 preparada en células HEK293 transfectadas de manera transitoria y un sustrato de proteína de fusión GST-p53 (aa 1-70) derivada del gen supresor tumoral celular p53. El ensayo rutinario se lleva a cabo en un formato de placa de 96 pocillos del modo siguiente. En primer lugar, se disolvieron las enzimas en tampón de ensayo de cinasa (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, DTT 0,2 mM, β -glicerofosfato 50 mM, microcystin LR 0,5 μM , $MnCl_2$ 10 mM). En cada pocillo, se mezclaron brevemente 12 μl de la enzima diluida con 0,5 μl de inhibidor de ensayo o de dimetilsulfóxido (DMSO) de vehículo de control. La reacción de cinasa se inició añadiendo 12,5 μl de tampón de ensayo de cinasa que contiene ATP y GST-p53 para dar un volumen de reacción final de 25 μl que contenía 400-800 ng/ml de FLAG-hSMG-1, 0,5 μg de GST-p53 y 10 μM ATP. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1,0 horas antes de terminarse mediante la adición de 25 μl de solución de parada. Después, se transfirió la mezcla de ensayo a placas FluoroNunc con superficie MaxiSorp (Nunc, n.º 439454). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h (4 °C durante una noche) para lograr una unión eficaz de la proteína de sustrato a la placa. Se aspiraron las placas, se lavaron con PBS. Las proteínas de fosfo-sustrato se detectaron incubando durante 1 hora con 125 ng de anticuerpo secundario anti-ratón marcado con europio (PerkinElmer, AD2027) y el anticuerpo monoclonal primario fosfo(S15)-p53 (Cell Signaling n.º 9286) en 100 μl de tampón de ensayo DELFIA (PerkinElmer, n.º 1244-111). Después, se lavaron las placas y se incubaron durante 0,5 horas con 100 μl de solución potenciadora DELFIA (PerkinElmer n.º 1244-105). Los resultados del ensayo DELFIA se registran en un lector de placas Victor (PerkinElmer). Los datos obtenidos se usaron para calcular la actividad enzimática y la inhibición enzimática por los inhibidores potenciales.

La tabla 2 muestra los resultados de los ensayos de cinasa de PI3K- α , PI3K- γ y mTOR descritos.

Tabla 2

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | CI_{50} de PI3K α , nM | CI_{50} de PI3K γ , nM | CI_{50} de mTOR, nM |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 1 | 3 | 29 | 0,0013 |
| 2 | 2 | 35 | 0,001 |
| 3 | 3 | 27 | 0,00385 |
| 4 | 2 | 23 | 0,0017 |
| 5 | 17 | 438 | 0,0063 |
| 6 | 6 | 53 | 0,006 |
| 7 | >10000 | >100000 | >4,0000 |
| 8 | 20 | 220 | 0,008 |
| 9 | 10 | 65 | 0,004 |
| 10 | 75 | 289 | 0,068 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 11 | 61 | 528 | 0,00925 |
| 12 | 248 | 815 | 0,011 |
| 13 | 51 | 879 | 0,0115 |
| 14 | 25 | 154 | 0,00845 |
| 15 | 23 | 177 | 0,0025 |
| 16 | >10.000 | >100000 | 0,01205 |
| 17 | 8 | 90 | 0,01395 |
| 18 | 9 | 71 | 0,036 |
| 19 | 23 | 206 | 0,039 |
| 20 | 41 | 258 | 0,0305 |
| 21 | 22 | 92 | 0,00175 |
| 22 | 12 | 142 | 0,00475 |
| 23 | 18 | 51 | 0,00205 |
| 24 | 22 | 99 | 0,0027 |
| 25 | 58 | 105 | 0,00405 |
| 26 | 680 | 10.000 | 0,0025 |
| 27 | 1230 | >10.000 | 0,00415 |
| 28 | 54 | 5550 | 0,00095 |
| 29 | 2690 | >10.000 | 0,0028 |
| 30 | 2120 | >10.000 | 0,00265 |
| 31 | 142 | 3520 | 0,00049 |
| 32 | 45 | 2540 | 0,00029 |
| 33 | NA | NA | 0,091 |
| 34 | 9 | 95 | 0,00049 |
| 35 | 6 | 54 | 0,00021 |
| 36 | 17 | 150 | 0,00051 |
| 37 | 39 | 155 | 0,00195 |
| 38 | 7 | 91 | 0,00028 |
| 39 | 14 | 75 | 0,00032 |
| 40 | 21 | 136 | 0,00066 |
| 41 | 69 | 122 | 0,0013 |
| 42 | 86 | 290 | 0,00335 |
| 43 | 28 | 35 | 0,00165 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 44 | NA | NA | 0,0135 |
| 45 | NA | NA | 0,0036 |
| 46 | 208 | 4920 | 0,024 |
| 47 | 13 | 52 | 0,0016 |
| 48 | 6 | 40 | 0,0018 |
| 49 | 3 | 21 | 0,01 |
| 50 | 1 | 21 | 0,002 |
| 51 | 1 | 15 | 0,0019 |
| 52 | 2 | 38 | 0,001 |
| 53 | 45 | 403 | 0,024 |
| 54 | 10 | 88 | 0,00475 |
| 55 | 205 | 1580 | 0,05 |
| 56 | 122 | 444 | 0,015 |
| 57 | 8 | 74 | 0,0165 |
| 58 | 13 | 85 | 0,0025 |
| 59 | 3 | 30 | 0,00105 |
| 60 | 5 | 36 | 0,0018 |
| 61 | 9 | 32 | 0,00076 |
| 62 | 2 | 24 | 0,00068 |
| 63 | 5 | 36 | 0,00195 |
| 64 | 1457 | 1190 | 1,5 |
| 65 | 15 | 83 | 0,00505 |
| 66 | 7 | 30 | 0,00165 |
| 67 | 6 | 48 | 0,00145 |
| 68 | 0,3 | 7 | 0,00057 |
| 69 | 0,4 | 8 | 0,00085 |
| 70 | 2 | 20 | 0,0007 |
| 71 | 0,4 | 8 | 0,00067 |
| 72 | 2 | 19 | 0,00085 |
| 73 | 0,3 | 7 | 0,00077 |
| 74 | 0,4 | 8 | 0,00063 |
| 75 | 0,6 | 10 | 0,00075 |
| 76 | 0,4 | 8 | 0,00067 |

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 77 | 0,3 | 4 | 0,00068 |
| 78 | 3 | 23 | 0,00085 |
| 79 | 773 | 193 | 0,0051 |
| 80 | 851 | 2120 | 0,00715 |
| 81 | 2 | 38 | 0,001 |
| 82 | 3 | 21 | 0,0089 |
| 83 | 1 | 15 | 0,0019 |
| 84 | 10 | 88 | 0,00475 |
| 85 | 45 | 403 | 0,018 |
| 86 | 122 | 444 | 0,01 |
| 87 | 205 | 1580 | 0,05 |
| 88 | 8 | 74 | 0,0165 |
| 89 | 10 | 31 | 0,0016 |
| 90 | 8 | 42 | 0,00083 |
| 91 | 6 | 73 | 0,00071 |
| 92 | 11 | 92 | 0,00235 |
| 93 | 12 | 133 | 0,00855 |
| 94 | 5 | 56 | 0,001 |
| 95 | 48 | 101 | 0,00275 |
| 96 | NA | NA | 0,0012 |
| 97 | NA | NA | 0,0011 |
| 98 | 1350 | 9000 | 2,1 |
| 99 | 1520 | 7500 | 0,46 |
| 100 | 5 | 38 | 0,0035 |
| 101 | 6 | 33 | 0,00044 |
| 102 | 6 | 84 | 0,0061 |
| 103 | 3 | 73 | 0,0053 |
| 104 | 19 | 234 | 0,015 |
| 105 | 14 | 112 | 0,0305 |
| 106 | 393 | 1840 | 0,00755 |
| 107 | 115 | 1490 | 0,019 |
| 108 | 586 | 4150 | 0,019 |
| 109 | 1460 | 2960 | 0,0735 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 110 | 884 | 3510 | 0,029 |
| 111 | 116 | 1830 | 0,0023 |
| 112 | 488 | 777 | 0,012 |
| 113 | NA | NA | 0,0037 |
| 114 | 106 | 1180 | 0,00315 |
| 115 | 109 | 2000 | 0,0032 |
| 116 | 1740 | 2310 | 0,0027 |
| 117 | 177 | 3000 | 0,083 |
| 118 | 379 | 297 | 0,195 |
| 119 | 1240 | 7530 | 0,14 |
| 120 | 262 | 1550 | 0,079 |
| 121 | 1850 | 4000 | 0,0435 |
| 122 | 1160 | 9500 | 0,0745 |
| 123 | 760 | 6350 | 0,115 |
| 124 | 1650 | 9650 | 0,155 |
| 125 | 840 | 8750 | 0,016 |
| 126 | 510 | 5510 | 0,0195 |
| 127 | 1390 | 4730 | 0,0515 |
| 128 | 1330 | 10.000 | 0,031 |
| 129 | 7217 | 10.000 | 2,35 |
| 130 | 14 | 132 | 0,008 |
| 131 | 25 | 336 | 0,0145 |
| 132 | 14 | 234 | 0,026 |
| 133 | 39 | 8890 | 0,043 |
| 134 | 20 | 183 | 0,0245 |
| 135 | 15 | 143 | 0,034 |
| 136 | 208 | 4920 | 0,024 |
| 137 | 9 | 117 | 0,00855 |
| 138 | 123,5 | 459 | 0,0435 |
| 139 | 24 | 43 | 0,074 |
| 140 | 27 | 100 | 0,027 |
| 141 | 241 | 3380 | 0,026 |
| 142 | 3 | 50 | 0,0011 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 143 | 2 | 22 | 0,0012 |
| 144 | NA | NA | NA |
| 145 | 574 | 1000 | 0,009 |
| 146 | >10000 | >100000 | 0,003 |
| 147 | 1930 | 6830 | 0,006 |
| 148 | 300 | 620 | 0,008 |
| 149 | 889 | 1400 | 0,08 |
| 150 | 832 | >10.000 | 0,005 |
| 151 | 0,6 | 8117 | 0,007 |
| 152 | 2 | 5 | 0,002 |
| 153 | 868 | 10.000 | 0,015 |
| 154 | 275 | 3820 | 0,064 |
| 155 | 2300 | 4940 | 0,016 |
| 156 | 746 | 10.000 | 0,053 |
| 157 | 1451 | 7090 | 0,17 |
| 158 | 300 | 1290 | 0,007 |
| 159 | 133 | 3920 | 0,002 |
| 160 | 358 | 9070 | 0,007 |
| 161 | 39 | 155 | 0,03 |
| 162 | 10 | 495 | 0,023 |
| 163 | 2 | 9 | 0,0039 |
| 164 | 378 | 1380 | 4 |
| 165 | 9 | 101 | 0,028 |
| 166 | 4 | 33 | 0,06 |
| 167 | 0,8 | 7 | 0,00068 |
| 168 | 1 | 3 | 0,0036 |
| 169 | 408 | 7960 | 0,0083 |
| 170 | 384 | 9500 | 0,004 |
| 171 | 300 | 9500 | 0,0012 |
| 172 | 435 | 10.000 | 0,008 |
| 173 | 1210 | 10.000 | 0,084 |
| 174 | 861 | 727 | 0,0021 |
| 175 | 549 | 453 | 0,0048 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 176 | 1120 | 3730 | 0,022 |
| 177 | 5840 | 4120 | 0,0016 |
| 178 | >10.000 | >10.000 | 0,014 |
| 179 | 1 | 13 | 0,001 |
| 180 | 531 | 8000 | 0,0016 |
| 181 | 426 | 6730 | 0,011 |
| 182 | 308 | 5000 | 0,003 |
| 183 | 526 | 11000 | 0,014 |
| 184 | 30 | 143 | 0,004 |
| 185 | 1 | 18 | 0,0029 |
| 186 | 28 | 221 | 0,006 |
| 187 | 3 | 24 | 0,0035 |
| 188 | 7540 | 2380 | 0,011 |
| 189 | 19 | 203 | 0,028 |
| 190 | 780 | 1320 | 0,0063 |
| 191 | 435 | 4630 | 0,016 |
| 192 | 1120 | 453 | 0,043 |
| 193 | 401 | 3133 | 0,0008 |
| 194 | NA | NA | 0,027 |
| 195 | 115 | 498 | 0,021 |
| 196 | 6 | 55 | 0,013 |
| 197 | 2 | 36 | 0,024 |
| 198 | 2 | 33 | 0,002 |
| 199 | 44 | 144 | 0,001 |
| 200 | 14 | 128 | 0,0065 |
| 201 | 28 | 606 | 0,0009 |
| 202 | NA | NA | 0,0055 |
| 203 | NA | NA | 0,001 |
| 204 | NA | NA | 0,0035 |
| 205 | NA | NA | 0,002 |
| 206 | NA | NA | 0,056 |
| 207 | NA | NA | 0,00084 |
| 208 | NA | NA | 0,0005 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 209 | 24 | 99 | 0,009 |
| 210 | 6 | 31 | NA |
| 211 | 80 | 108 | 0,006 |
| 212 | 902 | 8770 | 0,0064 |
| 213 | 5280 | 10.000 | 0,0095 |
| 214 | 2670 | 10.000 | 0,0029 |
| 215 | 187 | 3160 | 0,0012 |
| 216 | 521 | 7030 | 0,003 |
| 217 | 253 | 3230 | 0,0032 |
| 218 | 279 | 2780 | 0,0026 |
| 219 | 561 | 8280 | 0,0059 |
| 220 | 275 | 2830 | 0,0035 |
| 221 | 214 | 4280 | 0,0027 |
| 222 | 152 | 572 | 0,0005 |
| 223 | 2 | 200 | NA |
| 224 | 444 | 5870 | 0,0004 |
| 225 | 109 | 388 | 0,047 |
| 226 | 75 | 294 | 0,062 |
| 227 | 23 | 81 | 0,0073 |
| 228 | 46 | 280 | 0,051 |
| 229 | 19 | 70 | 0,00077 |
| 230 | 22 | 119 | 0,0012 |
| 231 | 4 | 63 | 0,0025 |
| 232 | 6 | 37 | 0,083 |
| 233 | 55 | 121 | 0,0079 |
| 234 | 4534 | 9534 | NA |
| 235 | 3206 | 4110 | NA |
| 236 | 3 | 15 | 0,011 |
| 237 | 2 | 23 | 0,003 |
| 238 | 1 | 10 | 0,0036 |
| 239 | 11 | 38 | 0,0032 |
| 240 | 1 | 6 | 0,0016 |
| 241 | 6 | 23 | 0,009 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 242 | 2 | 24 | 0,007 |
| 243 | 1 | 9 | 0,0077 |
| 244 | 1 | 9 | 0,0051 |
| 245 | 1 | 13 | 0,01 |
| 246 | 1 | 12 | 0,015 |
| 247 | 2 | 5 | 0,019 |
| 248 | 2 | 18 | 0,0064 |
| 249 | 25 | 216 | 0,002 |
| 250 | 21 | 190 | 0,0009 |
| 251 | 2 | 21 | 0,006 |
| 252 | 22 | 184 | 0,018 |
| 253 | 8 | 267 | 0,009 |
| 254 | 63 | 253 | 0,017 |
| 255 | 48 | 85 | 0,016 |
| 256 | 68 | 182 | 0,032 |
| 257 | 90 | 323 | 0,085 |
| 258 | 403 | 6170 | 0,0023 |
| 259 | 408 | 5410 | 0,0024 |
| 260 | 417 | 4730 | 0,0009 |
| 261 | 158 | 2530 | 0,00031 |
| 262 | 105 | 954 | 0,00029 |
| 263 | 3 | 20 | 0,001 |
| 264 | 947 | 5440 | NA |
| 265 | 1079 | 10.000 | 0,0015 |
| 266 | 16 | 93 | 0,0017 |
| 267 | 17 | 58 | 0,0035 |
| 268 | 12 | 41 | 0,00039 |
| 269 | 6 | 140 | 0,08 |
| 270 | 68 | 318 | 0,16 |
| 271 | 2 | 23 | 0,013 |
| 272 | 5 | 54 | 0,03 |
| 273 | 4 | 33 | 0,0008 |
| 274 | 34 | 616 | 0,059 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 275 | 46 | 711 | 0,07 |
| 276 | 34 | 597 | 0,06 |
| 277 | 30 | 276 | 0,06 |
| 278 | 26 | 344 | 0,25 |
| 279 | 10 | 70 | 0,035 |
| 280 | 5 | 29 | 0,004 |
| 281 | 2188 | 4981 | 2,8 |
| 282 | 10 | 32 | 0,0047 |
| 283 | 1 | 11 | 0,0031 |
| 284 | 0,7 | 12 | 0,0009 |
| 285 | 1127 | 3433 | 0,001 |
| 286 | 4195 | 10.000 | 120 |
| 287 | 253 | 3304 | 0,00016 |
| 288 | 226 | 2784 | 0,00097 |
| 289 | 955 | 3880 | 0,0015 |
| 290 | 97 | 166 | 0,15 |
| 291 | 368 | 711 | 0,19 |
| 292 | 1501 | 3693 | 0,07 |
| 293 | 764 | 533 | 0,5 |
| 294 | 9 | 26 | 0,018 |
| 295 | 19 | 81 | 0,029 |
| 296 | 13 | 35 | 0,021 |
| 297 | 38 | 70 | 0,01 |
| 298 | 2 | 24 | 0,021 |
| 299 | 3 | 34 | 0,08 |
| 300 | 39 | 106 | 0,0053 |
| 301 | 21 | 58 | 0,0008 |
| 302 | 35 | 263 | 0,036 |
| 303 | NA | NA | 0,017 |
| 304 | 2 | 18 | 0,0025 |
| 305 | 1 | 18 | 0,0006 |
| 306 | 1 | 19 | 0,0021 |
| 307 | 3 | 30 | 0,0028 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 308 | 3 | 14 | 0,0029 |
| 309 | 12 | 95 | 0,0035 |
| 310 | 14 | 82 | 0,0059 |
| 311 | 40 | 125 | 0,012 |
| 312 | 3440 | 10.000 | 0,037 |
| 313 | 1730 | 7490 | 0,037 |
| 314 | 1820 | 10.000 | 0,08 |
| 315 | 1100 | 7900 | 0,005 |
| 316 | 1410 | 2690 | 0,071 |
| 317 | 216 | 6830 | 0,084 |
| 318 | 15,5 | 679 | 0,855 |
| 319 | 80 | 1446 | 0,0044 |
| 320 | 3,3 | 25 | 0,0129 |
| 321 | 25 | 116 | 0,0165 |
| 322 | 2,4 | 30 | 0,006 |
| 323 | 2,9 | 32 | 0,007 |
| 324 | 1 | 22 | 0,0052 |
| 325 | 74 | 6244 | 0,0046 |
| 326 | 830 | 6189 | 0,0122 |
| 327 | 394 | 5899 | 0,0063 |
| 328 | 261 | 14.000 | 0,0046 |
| 329 | 9,5 | 385 | 0,00068 |
| 330 | 42 | 827 | 0,0033 |
| 331 | NA | NA | 0,0035 |
| 332 | NA | NA | 0,011 |
| 333 | NA | NA | 0,0058 |
| 334 | 16 | 680 | 0,0009 |
| 335 | 81 | 144 | 0,004 |
| 336 | 40 | 44 | 0,0036 |
| 337 | 7 | 98 | 0,07 |
| 338 | 3 | 77 | 0,022 |
| 339 | 71 | 485 | 0,09 |
| 340 | 92 | 706 | 0,046 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 341 | 10 | 48 | 0,012 |
| 342 | 20 | 127 | 0,0066 |
| 343 | 97 | 6700 | 0,04 |
| 344 | 1610 | 4140 | 1,5 |
| 345 | 43 | 112 | 0,08 |
| 346 | 43 | 89 | 0,023 |
| 347 | 796 | 8440 | NA |
| 348 | 1030 | 10.000 | NA |
| 349 | 59 | 163 | NA |
| 350 | 1 | 7 | NA |
| 351 | 3 | 16 | 0,0042 |
| 352 | 13,5 | 732 | 0,00024 |
| 353 | 8,5 | 501 | 0,00022 |
| 354 | 69 | 6224 | 0,0046 |
| 355 | 830 | 6189 | 0,012 |
| 356 | 394 | 5899 | 0,0063 |
| 357 | 261 | 14000 | 0,0046 |
| 358 | 9 | 363 | 0,00068 |
| 359 | 42 | 827 | 0,0034 |
| 360 | 6672 | >10000 | 0,082 |
| 361 | 6028 | >10000 | 0,0013 |
| 362 | 3090 | >10000 | 0,00074 |
| 363 | 1097 | 7142 | 0,00077 |
| 364 | 1465 | 8038 | 0,0035 |
| 365 | 6340 | >10000 | 0,0012 |
| 366 | 585 | 2996 | 0,0011 |
| 367 | 499 | 4076 | 0,001 |
| 368 | 109 | 1936 | 0,00068 |
| 369 | 362 | 2560 | 0,0013 |
| 370 | 483 | 3502 | 0,00085 |
| 371 | 389 | 2256 | 0,00084 |
| 372 | 961 | 7245 | 0,00025 |
| 373 | 70 | 2962 | 0,00016 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 374 | 64 | 3915 | 0,00014 |
| 375 | 44 | 2589 | 0,00015 |
| 376 | 2602 | >10000 | 0,0023 |
| 377 | 2614 | 4718 | 0,0039 |
| 378 | 2506 | 5375 | 0,0054 |
| 379 | 4749 | 5255 | 0,0073 |
| 380 | 3344 | 3559 | 0,0051 |
| 381 | 2955 | 5395 | 0,0059 |
| 382 | 522 | 4306 | 0,0045 |
| 383 | 2978 | 3609 | 0,0061 |
| 384 | 4220 | 5381 | 0,0064 |
| 385 | 3397 | 4692 | 0,0057 |
| 386 | 5122 | 4476 | 0,0042 |
| 387 | 3416 | 2858 | 0,0032 |
| 388 | 3450 | 4285 | 0,0048 |
| 389 | 4766 | 5663 | 0,0065 |
| 390 | 2467 | 2354 | 0,012 |
| 391 | 2398 | 4000 | 0,0096 |
| 392 | 1178 | 2781 | 0,0055 |
| 393 | 444 | 1539 | 0,0036 |
| 394 | 592 | 3226 | 0,0088 |
| 395 | 584 | 2221 | 0,014 |
| 396 | 586 | 2432 | 0,01 |
| 397 | 173 | 2073 | 0,00016 |
| 398 | 644 | 3909 | 0,00021 |
| 399 | 330 | 1691 | 0,0011 |
| 400 | 846 | 4099 | 0,0017 |
| 401 | 413 | 3247 | 0,002 |
| 402 | 543 | 3643 | 0,0018 |
| 403 | 314 | 2383 | 0,00075 |
| 404 | 63 | 433 | 0,00069 |
| 405 | 50 | 193 | 0,00064 |
| 406 | 478 | 1881 | 0,00038 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 407 | 766 | 2255 | 0,00052 |
| 408 | 876 | 3342 | 0,00072 |
| 409 | 856 | 4487 | 0,0015 |
| 410 | 826 | 5684 | 0,0023 |
| 411 | 1896 | >10000 | 0,0036 |
| 412 | 1230 | 7483 | 0,0073 |
| 413 | 1518 | >10000 | 0,0092 |
| 414 | 969 | 5453 | 0,0069 |
| 415 | 787 | 3263 | 0,00038 |
| 416 | 446 | 2505 | 0,00055 |
| 417 | 656 | 4299 | 0,0011 |
| 418 | 520 | 3476 | 0,0015 |
| 419 | 610 | 4272 | 0,0017 |
| 420 | 593 | 4363 | 0,00063 |
| 421 | 414 | 1571 | 0,00072 |
| 422 | 269 | 1221 | 0,00079 |
| 423 | 610 | 1854 | 0,0011 |
| 424 | 576 | 1871 | 0,0014 |
| 425 | 309 | 2383 | 0,0012 |
| 426 | 1224 | 8477 | 0,053 |
| 427 | 580 | 1419 | 0,0013 |
| 428 | 450 | 840 | 0,0014 |
| 429 | 483 | 1005 | 0,0019 |
| 430 | 402 | 484 | 0,0017 |
| 431 | 43 | 340 | 0,001 |
| 432 | 90 | 480 | 0,00069 |
| 433 | 220 | 1510 | 0,0023 |
| 434 | 571 | 4740 | 0,00056 |
| 435 | 643 | 4603 | 0,00075 |
| 436 | 749 | 3119 | 0,00062 |
| 437 | 381 | 1612 | 0,00056 |
| 438 | 77 | 663 | 0,00081 |
| 439 | 182 | 1283 | 0,00042 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 440 | 1006 | >10000 | 0,0012 |
| 441 | 970 | >10000 | 0,0012 |
| 442 | 1756 | >10000 | 0,0015 |
| 443 | 427 | 1883 | 0,00089 |
| 444 | 60 | 1099 | 0,00057 |
| 445 | 100 | 1002 | 0,00041 |
| 446 | 835 | 4013 | 0,00082 |
| 447 | 390 | 2802 | 0,0019 |
| 448 | 519 | >10000 | 0,0023 |
| 449 | 287 | 1640 | 0,0019 |
| 450 | 76 | 888 | 0,0017 |
| 451 | 85 | 702 | 0,0014 |
| 452 | 41 | 502 | 0,00055 |
| 453 | 659 | 4273 | 0,0033 |
| 454 | 278 | 1490 | 0,0002 |
| 455 | 113 | 1390 | 0,0003 |
| 456 | 150 | 1547 | 0,0007 |
| 457 | 63 | 839 | 0,0002 |
| 458 | 33 | 512 | 0,0002 |
| 459 | 26 | 483 | 0,0003 |
| 460 | 143 | 1083 | 0,0004 |
| 461 | 482 | 4415 | 0,0011 |
| 462 | | | < 0,001 |
| 463 | | | 0,017 |
| 464 | | | 0,001 |
| 465 | | | 0,001 |
| 466 | | | 0,001 |
| 467 | | | < 0,001 |
| 468 | | | < 0,001 |
| 469 | | | 0,023 |
| 470 | | | 0,007 |
| 471 | | | 0,000 |
| 472 | | | 0,035 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 473 | | | 0,035 |
| 474 | | | 0,048 |
| 475 | | | 18,500 |
| 476 | | | 0,005 |
| 477 | | | 14,000 |
| 478 | 1,1 | 6,0 | 0,00089 |
| 479 | <21 | 14,0 | 0,0017 |
| 480 | 13,0 | 53,0 | 0,0029 |
| 481 | 11,0 | 65,0 | 0,0023 |
| 482 | 0,6 | 10,0 | 0,00305 |
| 483 | 28,5 | 150,0 | 0,00155 |
| 484 | 1,0 | 8,0 | 0,00063 |
| 485 | 1,4 | 10,0 | 0,00125 |
| 486 | 1,1 | 7,0 | 0,0045 |
| 487 | 32,3 | 27,0 | 0,0018 |
| 488 | 42,0 | 180,0 | 0,0034 |
| 489 | 3671,7 | 9045,0 | 0,0022 |
| 490 | 586,0 | 1077,0 | 0,0116 |
| 491 | 3,5 | 17,0 | 0,0011 |
| 492 | 6,5 | 35,0 | 0,018 |
| 493 | 2924,0 | 1078,0 | 0,0325 |
| 494 | 16,5 | 104,0 | 0,0042 |
| 495 | <1,00 | 6,0 | 0,00195 |
| 496 | NA | NA | NA |
| 497 | 3,0 | 19,0 | 0,0046 |
| 498 | <1,70 | 2,5 | 0,00235 |
| 499 | <1,90 | 4,5 | 0,0022 |
| 500 | 0,4 | 10,0 | 0,00109 |
| 501 | <1,75 | 6,5 | 0,00069 |
| 502 | 0,5 | 6,0 | 0,001 |
| 503 | 0,5 | 1,8 | |
| 504 | 1,8 | 10,0 | 0,00135 |
| 505 | 0,6 | 5,0 | NA |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 506 | 0,3 | 7,0 | NA |
| 507 | 1,6 | 8,7 | 0,0032 |
| 508 | <1,9 | 12,5 | 0,00097 |
| 509 | 11,5 | 662,5 | 0,00045 |
| 510 | 1,1 | 6,3 | 0,00089 |
| 511 | 2,3 | 10,3 | 0,00052 |
| 512 | <1,9 | 10,0 | 0,00012 |
| 513 | <24 | 12,0 | 0,00012 |
| 514 | 1,6 | 15,0 | 0,00017 |
| 515 | 0,4 | 7,6 | 0,00155 |
| 516 | 2,1 | 17,0 | NA |
| 517 | 3,4 | 18,5 | 0,00106 |
| 518 | 0,9 | 6,5 | 0,0011 |
| 519 | <1,1 | 4,8 | 0,00071 |
| 520 | 1,4 | 8,0 | 0,00038 |
| 521 | 1,4 | 6,0 | 0,0003 |
| 522 | 1,4 | 7,5 | 0,00106 |
| 523 | 3,2 | 9,5 | 0,00043 |
| 524 | 0,8 | 10,0 | 0,00026 |
| 525 | NA | NA | NA |
| 526 | 96,5 | 6701,5 | 0,0475 |
| 527 | 20,5 | 127,0 | 0,0093 |
| 528 | 1612,0 | 4140,0 | 1,6 |
| 529 | 10,5 | 48,5 | 0,0155 |
| 530 | 92,0 | 705,5 | 0,0495 |
| 531 | 71,5 | 484,5 | 0,08 |
| 532 | 3,0 | 76,5 | 0,019 |
| 533 | 7,0 | 98,5 | 0,0705 |
| 534 | 2,1 | 11,1 | 0,0534 |
| 535 | 43,5 | 112,0 | 0,0815 |
| 536 | 1,5 | 13,0 | 0,0094 |
| 537 | 43,5 | 89,0 | 0,000022 |
| 538 | 333,0 | 197,0 | 0,000125 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 539 | 1,1 | 16,0 | 0,0000085 |
| 540 | 54,0 | 121,0 | 0,0000034 |
| 541 | 28,000 | 57,000 | 0,017 |
| 542 | 8,000 | 67,000 | 0,0215 |
| 543 | 3,500 | 15,500 | 0,042 |
| 544 | 3,500 | 20,500 | 0,017 |
| 545 | 4,000 | 17,000 | 0,0109 |
| 546 | 3,500 | 73,500 | 0,000225 |
| 547 | 11,000 | 70,000 | 0,00775 |
| 548 | 40,000 | 387,000 | 0,00975 |
| 549 | 724,000 | 4541 | 0,0265 |
| 550 | 47,000 | 374,000 | 0,0124 |
| 551 | 24,000 | 117,500 | 0,01 |
| 552 | 11,500 | 127,000 | 0,00355 |
| 553 | 12,500 | 72,000 | 0,0195 |
| 554 | 15,000 | 156,500 | 0,0119 |
| 555 | 87,500 | 378,500 | 0,405 |
| 556 | 8,500 | 54,000 | 0,0044 |
| 557 | 18,000 | 64,000 | 0,00855 |
| 558 | 17,000 | 41,000 | 0,0061 |
| 559 | 2,000 | 13,500 | 0,01005 |
| 560 | 269,000 | 504,500 | 0,1 |
| 561 | 11,5 | 59,0 | 0,006 |
| 562 | 1,0 | 10,5 | 0,004 |
| 563 | 2,5 | 33,5 | 0,003 |
| 564 | 0,6 | 16,5 | 0,001 |
| 565 | 4,1 | 38,0 | 0,001 |
| 566 | 2,6 | 18,0 | 0,002 |
| 567 | 14,5 | 90,0 | 0,002 |
| 568 | 3,5 | 18,0 | 0,010 |
| 569 | 74,5 | 375,0 | 0,008 |
| 570 | 5,5 | 48,0 | 0,013 |
| 571 | 21,0 | 108,0 | 0,000 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 572 | 0,9 | 15,0 | 0,000 |
| 573 | 6,5 | 64,0 | 0,004 |
| 574 | 1,0 | 12,5 | 0,006 |
| 575 | 3,0 | 19,0 | 0,015 |
| 576 | 761,0 | 2081,0 | 0,140 |
| 577 | 63,0 | 104,0 | 0,030 |
| 578 | 2406,0 | 2511,0 | 2,100 |
| 579 | 462,0 | 658,0 | 0,120 |
| 580 | 465,0 | 1315,0 | 0,100 |
| 581 | 113,5 | 461,0 | 0,037 |
| 582 | 513,0 | 1094,0 | 0,230 |
| 583 | 123,0 | 718,0 | 0,048 |
| 584 | | | |
| 585 | 65,0 | 131,0 | 0,012 |
| 586 | 947,0 | 1246,0 | 0,365 |
| 587 | 350,0 | 675,0 | 0,100 |
| 588 | 524,5 | 2249,0 | 0,054 |
| 589 | 718,0 | 1615,0 | 0,057 |
| 590 | 343,0 | 403,5 | 0,049 |
| 591 | 250,0 | 726,0 | 0,033 |
| 592 | 25,5 | 122,0 | 0,009 |
| 593 | 40,0 | 143,0 | 0,012 |
| 594 | 349,5 | 744,0 | 0,022 |
| 595 | 6,5 | 58,5 | 0,010 |
| 596 | 5,0 | 40,5 | 0,013 |
| 597 | 5,0 | 58,0 | 0,011 |
| 598 | 5,5 | 40,0 | 0,010 |
| 599 | 64,5 | 190,0 | 0,013 |
| 600 | 45,5 | 161,5 | 0,008 |
| 601 | 3,5 | 57,5 | 0,003 |
| 602 | 7,0 | 46,5 | 0,011 |
| 603 | 8,5 | 50,5 | 0,017 |
| 604 | 3,5 | 55,5 | 0,010 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 605 | 2,2 | 46,0 | 0,003 |
| 606 | 12,0 | 87,0 | 0,026 |
| 607 | 12,0 | 94,0 | 0,019 |
| 608 | 9,0 | 107,0 | 0,005 |
| 609 | 11,5 | 93,5 | 0,003 |
| 610 | 3,5 | 50,5 | 0,005 |
| 611 | 18,5 | 151,5 | 0,013 |
| 612 | 5,5 | 67,0 | 0,061 |
| 613 | 3,8 | 53,5 | 0,001 |
| 614 | 2,7 | 32,5 | 0,001 |
| 615 | 26,5 | 115,5 | 0,001 |
| 616 | 4,0 | 58,5 | 0,001 |
| 617 | 2,5 | 27,0 | 0,001 |
| 618 | 2,0 | 18,5 | 0,001 |
| 619 | 33,0 | 137,0 | 0,001 |
| 620 | 4,0 | 32,5 | 0,003 |
| 621 | 3,5 | 43,5 | 0,001 |
| 622 | 3,0 | 50,5 | 0,000 |
| 623 | 12,5 | 104,0 | 0,001 |
| 624 | 17,5 | 58,5 | 0,001 |
| 625 | 16,5 | 102,5 | 0,003 |
| 626 | 59,0 | 207,5 | 0,001 |
| 627 | 18,5 | 101,5 | 0,002 |
| 628 | | | |
| 629 | 26,0 | 95,0 | 0,004 |
| 630 | 13,5 | 84,5 | 0,001 |
| 631 | 28,0 | 133,0 | 0,004 |
| 632 | 15,0 | 74,5 | 0,001 |
| 633 | 11,5 | 175,0 | 0,001 |
| 634 | 6,0 | 121,5 | 0,000 |
| 635 | 22,0 | 377,5 | 0,000 |
| 636 | 231,0 | 468,5 | 0,027 |
| 637 | 21,5 | 190,5 | 0,004 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3K α , nM | CI ₅₀ de PI3K γ , nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|--|--|------------------------------|
| 638 | 16,0 | 113,5 | 0,002 |
| 639 | 14,5 | 123,0 | 0,001 |
| 640 | 345,0 | 795,0 | 2,800 |
| 641 | 88,5 | 275,5 | 0,007 |
| 642 | 69,0 | 254,5 | 0,001 |
| 643 | 6,2 | 42,5 | 0,007 |
| 644 | 7,8 | 59,5 | 0,001 |
| 645 | 105,0 | 230,5 | 0,120 |
| 646 | 23,0 | 85,5 | 0,006 |
| 647 | 24,3 | 107,0 | 0,003 |
| 648 | 2,0 | 27,0 | 0,003 |
| 649 | 6,4 | 38,0 | 0,006 |
| 650 | 23,5 | 103,5 | 0,022 |
| 651 | 71,0 | 247,5 | 0,014 |
| 652 | 36,0 | 84,5 | 0,004 |
| 653 | 4,1 | 34,0 | 0,007 |
| 654 | 6,0 | 70,0 | 0,008 |
| 655 | 91,5 | 745,5 | 0,625 |
| 656 | 73,0 | 651,0 | 0,019 |
| 657 | 11,5 | 127,5 | 0,385 |
| 658 | 41,5 | 265,0 | 0,020 |
| 659 | 3621,0 | 10000,0 | 0,720 |
| 660 | 7,5 | 168,5 | 0,305 |
| 661 | 56,5 | 461,5 | 0,580 |
| 662 | 34,3 | 197,0 | 0,770 |
| 663 | 47,3 | 296,0 | 0,590 |
| 664 | NA | NA | NA |
| 665 | 71,0 | 283,5 | 0,445 |
| 666 | 11,5 | 662,5 | 0,000 |
| 667 | 102 | 1081 | 0,000405 |
| 668 | 122 | 625,000 | 0,00056 |
| 669 | 8,0 | 89,0 | 0,00048 |
| 670 | 5,0 | 53,0 | 0,000212 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 671 | 17,5 | 150,5 | 0,000505 |
| 672 | 39,5 | 154,5 | 0,00195 |
| 673 | 7,0 | 98,7 | 0,00043 |
| 674 | 14,0 | 74,5 | 0,000325 |
| 675 | 21,0 | 135,5 | 0,00066 |
| 676 | 69,5 | 122,0 | 0,0013 |
| 677 | 86,5 | 290,0 | 0,00335 |
| 678 | 21,3 | 45,3 | 0,001168 |
| 679 | 1575,0 | 9500,0 | 0,0135 |
| 680 | 504,0 | 2083,0 | 0,0036 |
| 681 | 2547 | >10.000 | 0,091 |
| 682 | 84,3 | 1282,5 | 0,0885 |
| 683 | 121,3 | 1329,0 | 0,025 |
| 684 | 154,3 | 2345,0 | 0,0235 |
| 685 | 7,0 | 26,5 | 0,000825 |
| 686 | 77,0 | 540,0 | 0,026 |
| 687 | 4,0 | 39,5 | 0,00485 |
| 688 | 3,0 | 35,5 | 0,008 |
| 689 | 217,4 | 2482 | 0,03902 |
| 690 | 5,0 | 83,5 | 0,000525 |
| 691 | 6,0 | 199,0 | 0,00135 |
| 692 | 3,2 | 29,0 | 0,00375 |
| 693 | 69,0 | 289,0 | 0,00135 |
| 694 | 2,0 | 40,0 | 0,000245 |
| 695 | 4,0 | 70,5 | 0,00028 |
| 696 | 4,5 | 73,5 | 0,000275 |
| 697 | 2,7 | 42,7 | 0,000459 |
| 698 | 2,7 | 44,7 | 0,000302 |
| 699 | 5,0 | 62,5 | 0,0003 |
| 700 | 2,5 | 41,5 | 0,00053 |
| 701 | 2,0 | 25,0 | 0,00036 |
| 702 | 6,5 | 125,5 | 0,000555 |
| 703 | 1,5 | 23,5 | 0,00051 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / Ejemplo de referencia | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 704 | 7217 | >10.000 | 2,35 |
| 705 | 13,5 | 132,0 | 0,0124 |
| 706 | 25,5 | 336,0 | 0,0145 |
| 707 | 14,0 | 234,5 | 0,034 |
| 708 | 39,5 | 8890,5 | 0,043 |
| 709 | 20,0 | 182,5 | 0,0245 |
| 710 | 15,5 | 143,5 | 0,034 |
| 711 | 207,5 | 4919,5 | 0,02 |
| 712 | 9,5 | 117,0 | 0,00855 |
| 713 | 36,0 | 444,0 | 0,0009 |
| 714 | 15,5 | 69,0 | 0,00645 |
| 715 | 59,5 | 146,5 | 0,006 |
| 716 | NA | NA | NA |
| 717 | 444,0 | 5874,0 | 0,000395 |
| 718 | 40,5 | 210,5 | 0,055 |
| 719 | 17,5 | 96,0 | 0,00015 |
| 720 | 0,4 | 7,0 | 0,0077 |
| 721 | 0,6 | 10,5 | 0,00565 |
| 722 | 0,8 | 9,5 | 0,0145 |
| 723 | 1,3 | 13,5 | 0,0225 |
| 724 | 1,5 | 4,0 | 0,0185 |
| 725 | 2,0 | 20,5 | 0,0082 |
| 726 | 25,0 | 216,5 | 0,0025 |
| 727 | 21,0 | 189,5 | 0,000805 |
| 728 | 10,5 | 47,0 | 0,00038 |
| 729 | 14,5 | 100,0 | 0,00185 |
| 730 | 15,5 | 64,5 | 0,0043 |
| 731 | 33,0 | 413,0 | 0,059 |
| 732 | 44,0 | 478,0 | 0,069 |
| 733 | 31,5 | 412,0 | 0,0755 |
| 734 | 25,5 | 210,0 | 0,0595 |
| 735 | 26,5 | 289,5 | 0,1225 |
| 736 | 9,5 | 53,5 | 0,0036 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 737 | 7,0 | 30,0 | 0,00445 |
| 738 | NA | NA | NA |
| 739 | NA | NA | NA |
| 740 | 11,5 | 34,5 | 0,00405 |
| 741 | 2188 | 4981 | 2,80 |
| 742 | 97,0 | 166,0 | 0,145 |
| 743 | 368,0 | 711,0 | 0,19 |
| 744 | 1501,0 | 3693,0 | 0,068 |
| 745 | 764,0 | 533,0 | 0,47 |
| 746 | 23,5 | 99,0 | 0,001265 |
| 747 | 40,0 | 44,0 | 0,00345 |
| 748 | NA | NA | NA |
| 749 | 59,0 | 163,5 | 0,002 |
| 750 | NA | NA | NA |
| 751 | 143,0 | 403,5 | 0,003 |
| 752 | 1,2 | 18,5 | 0,00029 |
| 753 | 2,0 | 31,0 | 0,000315 |
| 754 | 3,0 | 28,0 | 0,000327 |
| 755 | 2,0 | 26,5 | 0,00057 |
| 756 | 0,5 | 7,0 | 0,0002 |
| 757 | 5,5 | 37,5 | 0,00028 |
| 758 | 2,0 | 16,0 | 0,00017 |
| 759 | 2,0 | 38,0 | 0,00016 |
| 760 | 4,3 | 28,3 | 0,00021 |
| 761 | 2,0 | 19,0 | 0,00012 |
| 762 | 2,7 | 19,7 | 0,000428 |
| 763 | 3,0 | 24,0 | 0,000445 |
| 764 | 8,5 | 67,5 | 0,00021 |
| 765 | 8,5 | 78,5 | 0,000195 |
| 766 | 24,0 | 85,5 | 0,001315 |
| 767 | 2,1 | 17,0 | 0,0002 |
| 768 | 1,2 | 18,5 | 0,000115 |
| 769 | 2,1 | 17,5 | 0,00023 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 770 | 30,5 | 99,0 | 0,00027 |
| 771 | 19,5 | 66,0 | 0,000215 |
| 772 | 0,8 | 9,5 | 0,00029 |
| 773 | 3,0 | 36,5 | 0,000305 |
| 774 | 2,0 | 41,5 | 0,00023 |
| 775 | 2,5 | 46,5 | 0,00023 |
| 776 | 3,0 | 29,5 | 0,000345 |
| 777 | 4,0 | 39,0 | 0,000265 |
| 778 | 11,5 | 126,0 | 0,00028 |
| 779 | 4,2 | 49,7 | 0,00023 |
| 780 | NA | NA | NA |
| 781 | 136,0 | 374,5 | 0,0305 |
| 782 | 124,5 | 251,5 | 0,11 |
| 783 | 346,0 | 736,0 | 0,295 |
| 784 | 40,5 | 174,0 | 0,088 |
| 785 | 6,0 | 45,5 | 0,0555 |
| 786 | 30,5 | 129,0 | 0,089 |
| 787 | 10,5 | 145,5 | 0,0585 |
| 788 | 13,0 | 160,0 | 0,026 |
| 789 | 870,0 | 1163,0 | 0,059 |
| 790 | 244,0 | 593,0 | 0,065 |
| 791 | 12,5 | 64,5 | 0,00068 |
| 792 | 3,3 | 35,5 | 0,00081 |
| 793 | 1,0 | 15,0 | 0,00042 |
| 794 | 4,1 | 26,0 | 0,00063 |
| 795 | 2,7 | 26,5 | 0,000425 |
| 796 | 2,6 | 31,5 | 0,00039 |
| 797 | 11,5 | 76,0 | 0,0013 |
| 798 | 4,1 | 43,5 | 0,000445 |
| 799 | 5,0 | 71,5 | 0,0005 |
| 800 | 5,5 | 35,5 | 0,00072 |
| 801 | 5,0 | 38,0 | 0,000455 |
| 802 | 3,5 | 23,0 | 0,000675 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 803 | 3,0 | 29,0 | 0,00019 |
| 804 | 6,0 | 59,5 | 0,000425 |
| 805 | 6,5 | 64,0 | 0,000415 |
| 806 | 4,5 | 47,0 | 0,00024 |
| 807 | NA | NA | NA |
| 808 | 381,0 | 1261,0 | 0,26 |
| 809 | 395,0 | 2189,0 | 0,067 |
| 810 | 2,8 | 30,5 | 0,00205 |
| 811 | 3,2 | 33,5 | 0,0015 |
| 812 | 2,8 | 30,5 | 0,002 |
| 813 | 3,1 | 30,0 | 0,0019 |
| 814 | 0,8 | 10,0 | 0,00105 |
| 815 | 1,9 | 24,0 | 0,000765 |
| 816 | 2,4 | 26,0 | 0,001065 |
| 817 | NA | NA | NA |
| 818 | 37,7 | 185,0 | 0,002 |
| 819 | 44,0 | 357,5 | 0,017 |
| 820 | 6,1 | 67,0 | 0,000515 |
| 821 | 9,3 | 58,3 | 0,0034 |
| 822 | 3,0 | 31,5 | 0,000335 |
| 823 | 661,0 | 2788,0 | 0,0000015 |
| 824 | 2 | 17 | NA |
| 825 | 2 | 13 | NA |
| 826 | 15 | 96 | 1,200 |
| 827 | 71,000 | 283,500 | 445,000 |
| 828 | 47,333 | 296,000 | 590,000 |
| 829 | 34,333 | 197,000 | 770,000 |
| 830 | 2,125 | 10,800 | 0,393 |
| 831 | 0,950 | 7,500 | 0,635 |
| 832 | 1,350 | 10,500 | 1,250 |
| 833 | 2,575 | 8,250 | 0,430 |
| 834 | 0,750 | 10,000 | 0,255 |
| 835 | 4,150 | 18,500 | 8,550 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de PI3Kα, nM | Cl ₅₀ de PI3Kγ, nM | Cl ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 836 | 5,000 | 17,500 | 4,050 |
| 837 | 11,900 | 75,000 | 1,450 |
| 838 | 4,950 | 24,500 | 0,965 |
| 839 | 6,650 | 29,000 | 2,500 |
| 840 | 5,150 | 15,000 | 1,700 |
| 841 | 6,500 | 107,500 | 0,990 |
| 842 | 3,550 | 54,500 | 0,325 |
| 843 | 28,500 | 291,000 | 1500,000 |
| 844 | 21,000 | 237,500 | 345,000 |
| 845 | 0,250 | 2,750 | 1,300 |
| 846 | 3,500 | 22,500 | 485,000 |
| 847 | 10,500 | 87,500 | 165,000 |
| 848 | 1,050 | 6,000 | 2,200 |
| 849 | 0,300 | 3,167 | 0,865 |
| 850 | 0,650 | 6,100 | 1,200 |
| 851 | 0,850 | 5,600 | 1,010 |
| 852 | 0,400 | 5,550 | 1,250 |
| 853 | 0,300 | 5,050 | 1,400 |
| 854 | 8,840 | 164,000 | 260,000 |
| 855 | 54,000 | 864,000 | 305,000 |
| 856 | 28,500 | 532,000 | 11,000 |
| 857 | 10,000 | 145,500 | 660,000 |
| 858 | 5,000 | 134,500 | 290,000 |
| 859 | 17,850 | 239,500 | 830,000 |
| 860 | 57,000 | 434,500 | 150,000 |
| 861 | 4,000 | 56,000 | 425,000 |
| 862 | 23,500 | 154,000 | 835,000 |
| 863 | 2,100 | 8,000 | 3,600 |
| 864 | 1,000 | 7,500 | 5,250 |
| 865 | 2,450 | 12,000 | 1,350 |
| 866 | 1,600 | 16,500 | 0,980 |
| 867 | 0,400 | 7,000 | 0,610 |
| 868 | 0,650 | 4,500 | |

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de PI3Kα, nM | CI ₅₀ de PI3Kγ, nM | CI ₅₀ de mTOR, nM |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 869 | 0,600 | 6,500 | |

La tabla 3 muestra los resultados del ensayo de cinasa de hSMG-1 descrito.

Tabla 3

| Ejemplo de referencia | CI ₅₀ de hSMG-1 (μM) |
|-----------------------|---------------------------------|
| 462 | 0,001 |
| 463 | 0,510 |
| 464 | 0,003 |
| 465 | 0,005 |
| 466 | 0,000 |
| 467 | 0,000 |
| 468 | <0,000 |
| 469 | 0,130 |
| 470 | 0,195 |
| 471 | 0,005 |
| 472 | 0,200 |
| 473 | 3,650 |
| 474 | 5,650 |
| 475 | >20 |
| 476 | 0,019 |
| 477 | 9,250 |

5 La tabla 4 muestra los resultados de los ensayos de MDA-MB-361, PC3-mm2 y LNCap descritos.

Tabla 4

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 45,0 | 43,0 | |
| 2 | 45,0 | 43,0 | |
| 3 | 45,0 | 43,0 | |
| 4 | 45,0 | 43,0 | |
| 5 | 45,0 | 43,0 | |
| 6 | 45,0 | 43,0 | |
| 7 | ND | ND | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 8 | 407,0 | 293,0 | |
| 9 | 102,0 | 161,0 | |
| 10 | 2709,0 | 1782,0 | |
| 11 | 794,0 | 5630,5 | |
| 12 | ND | ND | |
| 13 | 603,0 | 845,0 | |
| 14 | 376,0 | 590,0 | |
| 15 | 255,0 | 328,0 | |
| 16 | ND | ND | |
| 17 | 501,0 | 994,0 | |
| 18 | 2656,0 | 7102,0 | |
| 19 | 1031,0 | 1596,0 | |
| 20 | > 10000 | > 10000 | |
| 21 | 129,0 | 246,0 | |
| 22 | 1424,0 | 2445,0 | |
| 23 | 104,0 | 147,0 | |
| 24 | 122,0 | 142,0 | |
| 25 | 264,0 | 258,0 | |
| 26 | ND | ND | 190,0 |
| 27 | ND | ND | 350,0 |
| 28 | ND | ND | 2,4 |
| 29 | ND | ND | 180,0 |
| 30 | ND | ND | 90,0 |
| 31 | ND | ND | 45,0 |
| 32 | ND | ND | 0,7 |
| 33 | ND | ND | |
| 34 | 28,0 | 41,0 | |
| 35 | 22,5 | 27,5 | |
| 36 | 73,0 | 98,0 | |
| 37 | 98,0 | 176,0 | |
| 38 | 15,0 | 28,0 | |
| 39 | 22,0 | 30,0 | |
| 40 | < 30 | 62,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 41 | 167,0 | 301,0 | |
| 42 | 345,0 | 3600,0 | |
| 43 | 35,8 | 40,0 | |
| 44 | ND | ND | |
| 45 | ND | ND | |
| 46 | ND | ND | |
| 47 | 116,0 | 95,0 | |
| 48 | 38,0 | 48,0 | |
| 49 | 84,0 | 79,0 | |
| 50 | 36,0 | 39,0 | |
| 51 | < 30 | < 30 | |
| 52 | < 30 | 49,0 | |
| 53 | 662,0 | 987,0 | |
| 54 | 133,0 | 214,0 | |
| 55 | ND | ND | |
| 56 | ND | ND | |
| 57 | 119,0 | 187,0 | |
| 58 | 115,0 | 45,0 | |
| 59 | 14,0 | 16,0 | |
| 60 | 83,0 | 92,0 | |
| 61 | 48,0 | 23,0 | |
| 62 | 27,0 | 34,0 | |
| 63 | 69,0 | 62,0 | |
| 64 | ND | ND | |
| 65 | 151,0 | 267,0 | |
| 66 | 59,0 | 66,0 | |
| 67 | 816,0 | 28,0 | |
| 68 | < 3 | 11,0 | |
| 69 | 10,0 | 13,0 | |
| 70 | 19,0 | 24,0 | |
| 71 | < 9,8 | 18,3 | |
| 72 | 1,0 | 13,0 | |
| 73 | 30,0 | 107,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 74 | < 3 | 8,3 | |
| 75 | < 3 | 7,0 | |
| 76 | 4,0 | 13,1 | |
| 77 | < 30 | < 30 | |
| 78 | 68,0 | 31,0 | |
| 79 | ND | 320,0 | |
| 80 | ND | 320,0 | |
| 81 | ND | ND | |
| 82 | ND | ND | |
| 83 | ND | ND | |
| 84 | ND | ND | |
| 85 | ND | ND | |
| 86 | ND | ND | |
| 87 | ND | ND | |
| 88 | ND | ND | |
| 89 | 30,0 | 47,0 | |
| 90 | 19,0 | 19,0 | |
| 91 | 25,0 | 1567,0 | |
| 92 | 140,0 | 87,0 | |
| 93 | 42,0 | 60,0 | |
| 94 | 54,0 | 82,0 | |
| 95 | 333,0 | 364,0 | |
| 96 | 5,0 | 33,0 | |
| 97 | < 30 | 52,0 | |
| 98 | ND | ND | |
| 99 | ND | ND | |
| 100 | 56,0 | 56,0 | |
| 101 | 32,7 | 37,3 | 3,0 |
| 102 | 592,0 | 854,0 | |
| 103 | 2917,0 | 4453,0 | |
| 104 | 412,0 | 684,0 | |
| 105 | 3710,0 | >10000 | |
| 106 | ND | ND | 370,0 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | Cl ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | Cl ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 107 | ND | ND | 1000,0 |
| 108 | ND | ND | 320,0 |
| 109 | ND | ND | 1900,0 |
| 110 | ND | ND | 220,0 |
| 111 | ND | ND | 58,0 |
| 112 | ND | ND | 300,0 |
| 113 | ND | ND | 120,0 |
| 114 | ND | ND | 38,0 |
| 115 | ND | ND | 200,0 |
| 116 | ND | ND | 70,0 |
| 117 | ND | ND | 700,0 |
| 118 | ND | ND | 3000,0 |
| 119 | ND | ND | 2800,0 |
| 120 | ND | ND | 1200,0 |
| 121 | ND | ND | 1000,0 |
| 122 | ND | ND | 900,0 |
| 123 | ND | ND | 4100,0 |
| 124 | ND | ND | 1950,0 |
| 125 | ND | ND | 1000,0 |
| 126 | ND | ND | 1300,0 |
| 127 | ND | ND | 1350,0 |
| 128 | ND | ND | 30000,0 |
| 129 | ND | ND | |
| 130 | 191,0 | 416,0 | |
| 131 | 696,0 | 839,0 | |
| 132 | 586,0 | 1012,0 | |
| 133 | 795,0 | 1950,0 | |
| 134 | 805,0 | 857,0 | |
| 135 | 533,0 | 509,0 | |
| 136 | ND | ND | |
| 137 | 582,0 | 551,0 | |
| 138 | ND | ND | 680,0 |
| 139 | ND | ND | 180,0 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 140 | 225 | 279 | |
| 141 | ND | ND | |
| 142 | 5 | 33 | |
| 143 | ND | 52 | |
| 144 | ND | ND | 1500 |
| 145 | ND | ND | 120 |
| 146 | ND | ND | 5 |
| 147 | ND | ND | 1000 |
| 148 | ND | ND | 680 |
| 149 | ND | ND | 32000 |
| 150 | ND | ND | 290 |
| 151 | ND | 14 | |
| 152 | 9 | 14 | |
| 153 | ND | ND | 4200 |
| 154 | ND | ND | 22000 |
| 155 | ND | ND | 400 |
| 156 | ND | ND | 22000 |
| 157 | ND | ND | 2700 |
| 158 | ND | ND | 49 |
| 159 | ND | ND | 1,2 |
| 160 | ND | ND | 220 |
| 161 | 328 | 675 | |
| 162 | ND | ND | |
| 163 | 10,7 | 28,3 | |
| 164 | ND | ND | |
| 165 | 210 | 333 | |
| 166 | 134 | 249 | |
| 167 | ND | 10 | |
| 168 | ND | ND | |
| 169 | ND | ND | 5000 |
| 170 | ND | ND | 4500 |
| 171 | ND | ND | 5200 |
| 172 | ND | ND | 9500 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 173 | ND | ND | 2500 |
| 174 | ND | ND | 4,25 |
| 175 | ND | ND | 9,5 |
| 176 | ND | ND | 1000 |
| 177 | ND | ND | 600 |
| 178 | ND | ND | 850 |
| 179 | ND | 8,333 | |
| 180 | ND | ND | 5800 |
| 181 | ND | ND | 3400 |
| 182 | ND | ND | 3500 |
| 183 | ND | ND | 8500 |
| 184 | 1246 | 2094 | |
| 185 | 5 | 13 | |
| 186 | 473 | 703 | |
| 187 | 11 | 41 | |
| 188 | ND | ND | |
| 189 | 84 | 99 | |
| 190 | ND | ND | 950 |
| 191 | ND | ND | 220 |
| 192 | ND | ND | 620 |
| 193 | ND | ND | 105 |
| 194 | ND | ND | 600 |
| 195 | ND | ND | |
| 196 | 50 | 82 | |
| 197 | 17 | 49 | |
| 198 | ND | 43 | |
| 199 | 96 | 93 | |
| 200 | 162 | 248 | |
| 201 | 29 | 44 | |
| 202 | ND | ND | 700 |
| 203 | ND | ND | 78 |
| 204 | ND | ND | 6000 |
| 205 | ND | ND | 400 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | Cl ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | Cl ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | Cl ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 206 | ND | ND | 5100 |
| 207 | ND | ND | 33,333 |
| 208 | ND | ND | 50 |
| 209 | 174 | 278 | |
| 210 | ND | ND | |
| 211 | 254 | 389 | |
| 212 | ND | ND | 420 |
| 213 | ND | ND | 420 |
| 214 | ND | ND | 700 |
| 215 | ND | ND | 30 |
| 216 | 0 | ND | 50 |
| 217 | ND | ND | 13 |
| 218 | ND | ND | 12 |
| 219 | ND | ND | 40 |
| 220 | ND | ND | 40 |
| 221 | ND | ND | 120 |
| 222 | ND | ND | 10 |
| 223 | 187 | 229 | |
| 224 | ND | ND | |
| 225 | ND | ND | |
| 226 | ND | ND | |
| 227 | 1495 | 4026 | |
| 228 | 3924 | 7174 | |
| 229 | 35,75 | 40 | |
| 230 | ND | ND | |
| 231 | 20 | 121 | |
| 232 | 38 | 177 | |
| 233 | 1214 | 3337 | |
| 234 | ND | ND | 10000 |
| 235 | ND | ND | 7900 |
| 236 | 22,333 | 67 | |
| 237 | 28 | 69 | |
| 238 | 23 | 61 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 239 | 184 | 317 | |
| 240 | ND | 12 | |
| 241 | 24 | 135 | |
| 242 | 11 | 49 | |
| 243 | 15 | 34 | |
| 244 | ND | 71 | |
| 245 | 110 | 374 | |
| 246 | 35 | 91 | |
| 247 | 30 | 111 | |
| 248 | ND | 69 | |
| 249 | 92 | 142 | |
| 250 | 14 | 31 | |
| 251 | ND | 65 | |
| 252 | 219 | 747 | |
| 253 | 12 | 574 | |
| 254 | ND | ND | |
| 255 | 174 | 328 | |
| 256 | ND | ND | |
| 257 | ND | ND | |
| 258 | ND | ND | 60 |
| 259 | ND | ND | 580 |
| 260 | ND | ND | 380 |
| 261 | ND | ND | 30 |
| 262 | ND | ND | 22 |
| 263 | 68 | 31 | |
| 264 | ND | ND | |
| 265 | ND | ND | 1,7 |
| 266 | ND | ND | |
| 267 | 94 | 200 | |
| 268 | 59 | 107 | 38 |
| 269 | ND | 144 | |
| 270 | 397 | 953 | |
| 271 | 68 | 129 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 272 | 70 | 340 | |
| 273 | 32 | 80 | |
| 274 | 1000 | 1491 | |
| 275 | 3100 | 4309 | |
| 276 | 1347 | 1654 | |
| 277 | 530 | 572 | |
| 278 | 2297 | 3701 | |
| 279 | 176 | 247 | |
| 280 | 176 | 404 | |
| 281 | ND | ND | |
| 282 | 83 | 84 | |
| 283 | 12,333 | 33,333 | |
| 284 | 12 | 36,333 | |
| 285 | ND | ND | 4 |
| 286 | ND | ND | 32000 |
| 287 | ND | ND | |
| 288 | ND | ND | 3 |
| 289 | ND | ND | 3 |
| 290 | ND | ND | |
| 291 | ND | ND | |
| 292 | ND | ND | |
| 293 | ND | ND | |
| 294 | 69 | 154 | |
| 295 | 133 | 189 | |
| 296 | 83 | 133 | |
| 297 | 115 | 290 | |
| 298 | 38 | 165 | |
| 299 | 73 | 219 | |
| 300 | 297 | 340 | |
| 301 | 430 | 759 | |
| 302 | 299 | 539 | |
| 303 | ND | ND | 0,8 |
| 304 | 7 | 39,333 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 305 | 4 | 46 | |
| 306 | 7 | 30 | |
| 307 | ND | 362 | |
| 308 | 4 | 53 | |
| 309 | 64 | 109 | |
| 310 | 44 | 117 | |
| 311 | 126 | 366 | |
| 312 | ND | ND | 80 |
| 313 | ND | ND | 100 |
| 314 | ND | ND | 550 |
| 315 | ND | ND | 300 |
| 316 | ND | ND | 320 |
| 317 | ND | ND | 120 |
| 318 | ND | ND | 1000 |
| 319 | ND | ND | 220 |
| 320 | 32,333 | 73,667 | |
| 321 | 106 | 325 | |
| 322 | 13 | 86 | |
| 323 | ND | 77 | |
| 324 | 4 | 35 | |
| 325 | ND | ND | 310 |
| 326 | ND | ND | 580 |
| 327 | ND | ND | 400 |
| 328 | ND | ND | 1500 |
| 329 | ND | ND | 5900 |
| 330 | ND | ND | 260 |
| 331 | 0 | 0 | 0 |
| 332 | 0 | 0 | 0 |
| 333 | 0 | 0 | 0 |
| 334 | 0 | 0 | 0 |
| 335 | 0 | 0 | 0 |
| 336 | 56 | 45 | 0 |
| 337 | 142 | 373 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 338 | 122 | 266 | |
| 339 | ND | ND | |
| 340 | ND | ND | |
| 341 | 150 | 237 | |
| 342 | 1256 | 2429 | |
| 343 | ND | ND | |
| 344 | ND | ND | |
| 345 | 554 | 395 | |
| 346 | ND | ND | |
| 347 | ND | ND | 9 |
| 348 | ND | ND | |
| 349 | 87 | 81 | |
| 350 | ND | 8,5 | |
| 351 | 50 | 66 | |
| 352 | ND | ND | < 0,8 |
| 353 | ND | ND | < 0,8 |
| 354 | ND | ND | 310 |
| 355 | ND | ND | 580 |
| 356 | ND | ND | 400 |
| 357 | ND | ND | 1500 |
| 358 | ND | ND | 5900 |
| 359 | ND | ND | 260 |
| 360 | ND | ND | 10000 |
| 361 | ND | ND | 2,2 |
| 362 | ND | ND | 1 |
| 363 | ND | ND | 1,2 |
| 364 | ND | ND | 70 |
| 365 | ND | ND | 3 |
| 366 | ND | ND | 2,8 |
| 367 | ND | ND | 5 |
| 368 | ND | ND | 0,7 |
| 369 | ND | ND | 3 |
| 370 | ND | ND | 0,8 |

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 371 | ND | ND | 0,8 |
| 372 | ND | ND | 0,8 |
| 373 | ND | ND | 1 |
| 374 | ND | ND | < 0,8 |
| 375 | ND | ND | < 0,8 |
| 376 | ND | ND | 50 |
| 377 | ND | ND | 90 |
| 378 | ND | ND | 50 |
| 379 | ND | ND | 140 |
| 380 | ND | ND | 300 |
| 381 | ND | ND | 140 |
| 382 | ND | ND | 48 |
| 383 | ND | ND | 150 |
| 384 | ND | ND | 50 |
| 385 | ND | ND | 70 |
| 386 | ND | ND | 140 |
| 387 | ND | ND | 70 |
| 388 | ND | ND | 110 |
| 389 | ND | ND | 240 |
| 390 | ND | ND | 650 |
| 391 | ND | ND | 300 |
| 392 | ND | ND | 480 |
| 393 | ND | ND | 580 |
| 394 | ND | ND | 800 |
| 395 | ND | ND | 590 |
| 396 | ND | ND | 280 |
| 397 | ND | ND | 7 |
| 398 | ND | ND | 12 |
| 399 | ND | ND | 3 |
| 400 | ND | ND | 12 |
| 401 | ND | ND | 21 |
| 402 | ND | ND | 7 |
| 403 | ND | ND | 8 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 404 | ND | ND | 60 |
| 405 | ND | ND | 25 |
| 406 | ND | ND | 2,4 |
| 407 | ND | ND | 0,8 |
| 408 | ND | ND | 9 |
| 409 | ND | ND | 50 |
| 410 | ND | ND | 110 |
| 411 | ND | ND | 250 |
| 412 | ND | ND | 25 |
| 413 | ND | ND | 150 |
| 414 | ND | ND | 120 |
| 415 | ND | ND | 29 |
| 416 | ND | ND | 12 |
| 417 | ND | ND | 6 |
| 418 | ND | ND | 40 |
| 419 | ND | ND | 12 |
| 420 | ND | ND | 2 |
| 421 | ND | ND | 1 |
| 422 | ND | ND | 2 |
| 423 | ND | ND | 2,8 |
| 424 | ND | ND | 1 |
| 425 | ND | ND | 2,8 |
| 426 | ND | ND | 700 |
| 427 | ND | ND | 7 |
| 428 | ND | ND | 1 |
| 429 | ND | ND | 9 |
| 430 | ND | ND | 16 |
| 431 | ND | ND | < 0,8 |
| 432 | ND | ND | < 0,8 |
| 433 | ND | ND | 40 |
| 434 | ND | ND | < 0,8 |
| 435 | ND | ND | 4 |
| 436 | ND | ND | 10 |

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 437 | ND | ND | 1 |
| 438 | ND | ND | < 0,8 |
| 439 | ND | ND | 1 |
| 440 | ND | ND | 1 |
| 441 | ND | ND | 6 |
| 442 | ND | ND | 13 |
| 443 | ND | ND | 8 |
| 444 | ND | ND | < 0,8 |
| 445 | ND | ND | < 0,8 |
| 446 | ND | ND | 15 |
| 447 | ND | ND | 8 |
| 448 | ND | ND | 18 |
| 449 | ND | ND | 40 |
| 450 | ND | ND | < 0,8 |
| 451 | ND | ND | < 0,8 |
| 452 | ND | ND | < 0,8 |
| 453 | ND | ND | 30 |
| 454 | ND | ND | < 0,8 |
| 455 | ND | ND | < 0,8 |
| 456 | ND | ND | < 0,8 |
| 457 | ND | ND | < 0,8 |
| 458 | ND | ND | 8 |
| 459 | ND | ND | < 0,8 |
| 460 | ND | ND | < 0,8 |
| 461 | ND | ND | 68 |
| 462 | ND | ND | ND |
| 463 | ND | ND | ND |
| 464 | ND | ND | ND |
| 465 | ND | ND | ND |
| 466 | ND | ND | 420 |
| 467 | ND | ND | 170 |
| 468 | ND | ND | 50 |
| 469 | ND | ND | 2800 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 470 | ND | ND | 1000 |
| 471 | ND | ND | 130 |
| 472 | ND | ND | 3800 |
| 473 | ND | ND | ND |
| 474 | ND | ND | ND |
| 475 | ND | ND | ND |
| 476 | ND | ND | ND |
| 477 | ND | ND | ND |
| 478 | < 3,080 | 8,5 | |
| 479 | 6 | 21 | |
| 480 | ND | ND | |
| 481 | ND | ND | |
| 482 | ND | ND | |
| 483 | ND | ND | |
| 484 | ND | ND | |
| 485 | ND | ND | |
| 486 | 7,0 | 39,3 | |
| 487 | 175,0 | 339,0 | |
| 488 | ND | ND | |
| 489 | ND | ND | 4300 |
| 490 | ND | ND | |
| 491 | 8,0 | 35,0 | |
| 492 | 26,0 | 57,0 | |
| 493 | ND | ND | |
| 494 | 115,0 | 276,0 | |
| 495 | 4,0 | 13,1 | |
| 496 | ND | ND | |
| 497 | 50,0 | 66,0 | |
| 498 | 4,0 | 16,5 | |
| 499 | 21,0 | 31,0 | |
| 500 | 1,0 | 6,5 | |
| 501 | < 31 | 41 | |
| 502 | 4,0 | 11,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 503 | 7,5 | 12,5 | |
| 504 | 22,5 | 25,5 | |
| 505 | 12,3 | 33,3 | |
| 506 | < 21,7 | 12 | |
| 507 | 10,7 | 28,3 | |
| 508 | 12,0 | 36,3 | |
| 509 | ND | ND | < 0,8 |
| 510 | ND | ND | |
| 511 | 2,0 | 10,0 | |
| 512 | 1,0 | 8,0 | |
| 513 | 2,0 | 13,0 | |
| 514 | < 3,2 | 12 | |
| 515 | 3 | 12 | |
| 516 | ND | ND | |
| 517 | 18,0 | 7,0 | |
| 518 | 4,0 | 24,0 | |
| 519 | 3,0 | 9,0 | |
| 520 | 5,0 | 18,0 | |
| 521 | 8,0 | 27,0 | |
| 522 | 3,0 | 11,0 | |
| 523 | ND | ND | |
| 524 | ND | ND | |
| 525 | ND | ND | |
| 526 | ND | ND | |
| 527 | 1256,0 | 2429,0 | |
| 528 | ND | ND | |
| 529 | 150,0 | 237,0 | |
| 530 | ND | ND | |
| 531 | ND | ND | |
| 532 | 122,0 | 266,0 | |
| 533 | 142,0 | 373,0 | |
| 534 | 32,3 | 73,7 | |
| 535 | 554,0 | 395,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 536 | 22,3 | 67,0 | |
| 537 | < 31 | < 31 | |
| 538 | ND | ND | |
| 539 | 9,0 | 161,0 | |
| 540 | 165,0 | 309,0 | |
| 541 | 964,0 | 1764,0 | |
| 542 | 281,0 | 569,0 | |
| 543 | < 31 | 262,0 | |
| 544 | 58,0 | 253,0 | |
| 545 | 30,0 | 219,0 | |
| 546 | 7,0 | 25,0 | |
| 547 | 68,0 | 197,0 | |
| 548 | 524,0 | 869,0 | |
| 549 | ND | ND | |
| 550 | 315,0 | 711,0 | |
| 551 | 106,0 | 270,0 | |
| 552 | 105,0 | 243,0 | |
| 553 | 113,0 | 522,0 | |
| 554 | 521,0 | >1000 | |
| 555 | ND | ND | |
| 556 | 128,0 | 379,0 | |
| 557 | 34,0 | 31,0 | |
| 558 | 751,0 | 939,0 | |
| 559 | 8,0 | 149,0 | |
| 560 | ND | ND | |
| 561 | 66,0 | 218,0 | |
| 562 | 3,0 | 93,0 | |
| 563 | 10,0 | 171,0 | |
| 564 | 1,0 | 7,0 | |
| 565 | 9,0 | 27,0 | |
| 566 | 28,0 | 55,0 | |
| 567 | 106,0 | 130,0 | |
| 568 | 18,0 | 107,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 569 | ND | ND | |
| 570 | 28,0 | 344,0 | |
| 571 | 90,0 | 168,0 | |
| 572 | 13,0 | 56,0 | |
| 573 | 99,0 | 206,0 | |
| 574 | 6,0 | 25,0 | |
| 575 | 15,0 | 242,0 | |
| 576 | ND | ND | |
| 577 | ND | ND | |
| 578 | ND | ND | |
| 579 | ND | ND | |
| 580 | ND | ND | |
| 581 | ND | ND | |
| 582 | ND | ND | |
| 583 | ND | ND | |
| 584 | ND | ND | |
| 585 | ND | ND | |
| 586 | ND | ND | |
| 587 | ND | ND | |
| 588 | ND | ND | |
| 589 | ND | ND | |
| 590 | ND | ND | |
| 591 | ND | ND | |
| 592 | 239,0 | 718,0 | |
| 593 | >1000 | >1000 | |
| 594 | ND | ND | |
| 595 | 43,0 | 193,0 | |
| 596 | 26,0 | 155,0 | |
| 597 | 45,0 | 229,0 | |
| 598 | 22,0 | 214,0 | |
| 599 | ND | ND | |
| 600 | ND | ND | |
| 601 | 22,0 | 155,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 602 | 17,0 | 122,0 | |
| 603 | 17,0 | 137,0 | |
| 604 | 4,0 | 73,0 | |
| 605 | 7,0 | 92,0 | |
| 606 | 28,0 | 173,0 | |
| 607 | 24,0 | 213,0 | |
| 608 | 52,0 | 298,0 | |
| 609 | 24,0 | 26,0 | |
| 610 | 28,0 | 297,0 | |
| 611 | 194,0 | 581,0 | |
| 612 | 38,0 | 227,0 | |
| 613 | 6,0 | 21,0 | |
| 614 | 4,0 | 15,0 | |
| 615 | 88,0 | 123,0 | |
| 616 | 4,0 | 21,0 | |
| 617 | 4,0 | 17,0 | |
| 618 | 2,0 | 13,0 | |
| 619 | ND | ND | |
| 620 | 4,0 | 16,0 | |
| 621 | 8,0 | 35,0 | |
| 622 | 5,0 | 25,0 | |
| 623 | 6,0 | 32,0 | |
| 624 | 4,0 | 19,0 | |
| 625 | 12,0 | 43,0 | |
| 626 | ND | ND | |
| 627 | 16,0 | 55,0 | |
| 628 | ND | ND | |
| 629 | 28,0 | 133,0 | |
| 630 | 5,0 | 23,0 | |
| 631 | 28,0 | 120,0 | |
| 632 | 9,0 | 38,0 | |
| 633 | 15,0 | 64,0 | |
| 634 | 5,0 | 16,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 635 | 26,0 | 106,0 | |
| 636 | ND | ND | |
| 637 | 26,0 | 62,0 | |
| 638 | 9,0 | 44,0 | |
| 639 | 16,0 | 27,0 | |
| 640 | ND | ND | |
| 641 | ND | ND | |
| 642 | ND | ND | |
| 643 | 19,0 | 59,0 | |
| 644 | 51,0 | 185,0 | |
| 645 | ND | ND | |
| 646 | 32,0 | 223,0 | |
| 647 | 46,0 | 136,0 | |
| 648 | 12,0 | 34,0 | |
| 649 | 9,0 | 37,0 | |
| 650 | ND | ND | |
| 651 | ND | ND | |
| 652 | ND | ND | |
| 653 | ND | ND | |
| 654 | ND | ND | |
| 655 | ND | ND | |
| 656 | ND | ND | |
| 657 | ND | ND | |
| 658 | ND | ND | |
| 659 | ND | ND | |
| 660 | ND | ND | |
| 661 | ND | ND | |
| 662 | ND | ND | |
| 663 | ND | ND | |
| 664 | ND | ND | |
| 665 | ND | ND | |
| 666 | ND | ND | |
| 667 | ND | ND | 60,0 |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 668 | ND | ND | 0,8 |
| 669 | 28,0 | 41,0 | |
| 670 | 22,5 | 27,5 | |
| 671 | 73,0 | 98,0 | |
| 672 | 98,0 | 176,0 | |
| 673 | 15,0 | 28,0 | |
| 674 | 22,0 | 30,0 | |
| 675 | < 30 | 62,0 | |
| 676 | 167,0 | 301,0 | |
| 677 | 345,0 | 3600,0 | |
| 678 | 35,8 | 40,0 | |
| 679 | ND | ND | |
| 680 | ND | ND | |
| 681 | ND | ND | |
| 682 | 1044,0 | 766,0 | |
| 683 | 673,0 | 584,0 | |
| 684 | 806,0 | 1015,0 | |
| 685 | >10000 | >10000 | |
| 686 | 569,0 | 1105,0 | |
| 687 | 355,0 | 389,0 | |
| 688 | 1412,0 | 1950,0 | |
| 689 | 53,0 | 85,0 | |
| 690 | 112,0 | 405,0 | |
| 691 | 52,0 | 131,0 | |
| 692 | 97,0 | 326,0 | |
| 693 | ND | ND | |
| 694 | < 3 | 11,0 | |
| 695 | 6,0 | 7,0 | |
| 696 | 13,0 | 13,0 | |
| 697 | < 30 | < 30 | |
| 698 | < 3 | 6,0 | |
| 699 | 36,0 | 40,0 | |
| 700 | 5,0 | 20,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 701 | < 30 | < 30 | |
| 702 | 4,0 | 14,0 | |
| 703 | < 3 | 13,0 | |
| 704 | ND | ND | |
| 705 | 191,0 | 416,0 | |
| 706 | 696,0 | 839,0 | |
| 707 | 586,0 | 1012,0 | |
| 708 | 795,0 | 1950,0 | |
| 709 | 805,0 | 857,0 | |
| 710 | 533,0 | 509,0 | |
| 711 | ND | ND | |
| 712 | 582,0 | 551,0 | |
| 713 | 29,0 | 44,0 | |
| 714 | 162,0 | 248,0 | |
| 715 | 254,0 | 389,0 | |
| 716 | ND | ND | |
| 717 | ND | ND | < 0,8 |
| 718 | 3924,0 | 7174,0 | |
| 719 | < 31 | < 31 | |
| 720 | 15,0 | 34,0 | |
| 721 | < 31 | 71,0 | |
| 722 | 110,0 | 374,0 | |
| 723 | 35,0 | 91,0 | |
| 724 | 30,0 | 111,0 | |
| 725 | < 31 | 69,0 | |
| 726 | 92,0 | 142,0 | |
| 727 | 14,0 | 31,0 | |
| 728 | 59,0 | 107,0 | 38,000 |
| 729 | < 31 | < 31 | |
| 730 | 94,0 | 200,0 | |
| 731 | 1000,0 | 1491,0 | |
| 732 | 3100,0 | 4309,0 | |
| 733 | 1347,0 | 1654,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 734 | 530,0 | 572,0 | |
| 735 | 2297,0 | 3701,0 | |
| 736 | 176,0 | 247,0 | |
| 737 | 176,0 | 404,0 | |
| 738 | ND | ND | |
| 739 | ND | ND | |
| 740 | 83,0 | 84,0 | |
| 741 | ND | ND | |
| 742 | ND | ND | |
| 743 | ND | ND | |
| 744 | ND | ND | |
| 745 | ND | ND | |
| 746 | 93,0 | 118,0 | |
| 747 | 56,0 | 45,0 | |
| 748 | ND | ND | |
| 749 | 87,0 | 81,0 | |
| 750 | ND | ND | |
| 751 | 144,0 | 238,0 | |
| 752 | < 3 | 6,0 | |
| 753 | 4,0 | 14,0 | |
| 754 | 31,3 | 70,8 | |
| 755 | 3,0 | 13,0 | |
| 756 | < 3 | 12,000 | |
| 757 | < 3 | 6,000 | |
| 758 | 3,0 | 14,0 | |
| 759 | 1,0 | 10,0 | |
| 760 | 0,0 | 4,0 | |
| 761 | < 3 | 4,0 | |
| 762 | 8,0 | 7,0 | |
| 763 | 4,0 | 7,0 | |
| 764 | 628,0 | 678,0 | |
| 765 | 21,0 | 27,0 | |
| 766 | 26,0 | 50,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 767 | 5,0 | 13,0 | |
| 768 | 7,0 | 8,0 | |
| 769 | 6,0 | 14,0 | |
| 770 | 40,0 | 25,0 | |
| 771 | >1000 | >1000 | |
| 772 | 5,0 | 15,0 | |
| 773 | 4,0 | 6,0 | |
| 774 | 14,0 | 19,0 | |
| 775 | 5,0 | 7,0 | |
| 776 | < 3,2 | 6,0 | |
| 777 | 2,0 | 4,0 | |
| 778 | 17,0 | 29,0 | |
| 779 | 13,0 | 23,0 | |
| 780 | ND | ND | |
| 781 | ND | ND | |
| 782 | ND | ND | |
| 783 | ND | ND | |
| 784 | >1000 | >1000 | |
| 785 | >1000 | >1000 | |
| 786 | >1000 | >1000 | |
| 787 | >1000 | >1000 | |
| 788 | >1000 | >1000 | |
| 789 | ND | ND | |
| 790 | ND | ND | |
| 791 | 11,0 | 42,0 | |
| 792 | 2,0 | 16,0 | |
| 793 | 2,0 | 26,0 | |
| 794 | 2,0 | 20,0 | |
| 795 | < 3,2 | 10,0 | |
| 796 | 2,0 | 18,0 | |
| 797 | 11,0 | 29,0 | |
| 798 | 3,0 | 24,0 | |
| 799 | < 3,2 | 24,0 | |

ES 2 728 163 T3

(continuación)

| Ejemplo / <u>Ejemplo de referencia</u> | CI ₅₀ de MDA-MB-361 (nM) | CI ₅₀ de PC3-mm2 (nM) | CI ₅₀ de LNCap (nM) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 800 | 1,0 | 11,0 | |
| 801 | 3,0 | 32,0 | |
| 802 | 3,0 | 50,0 | |
| 803 | 1,0 | 6,0 | |
| 804 | 3,0 | 11,0 | |
| 805 | 3,0 | 13,0 | |
| 806 | < 3,2 | 9,0 | |
| 807 | 35,000 | 37,000 | |
| 808 | ND | ND | |
| 809 | ND | ND | |
| 810 | 2,0 | 26,0 | |
| 811 | 2,0 | 19,0 | |
| 812 | 3,0 | 23,0 | |
| 813 | < 3,2 | 24,0 | |
| 814 | 4,0 | 37,0 | |
| 815 | 3,0 | 24,0 | |
| 816 | 2,0 | 11,0 | |
| 817 | ND | ND | |
| 818 | 129,0 | 237,0 | |
| 819 | 442,0 | 768,0 | |
| 820 | ND | ND | |
| 821 | ND | ND | |
| 822 | ND | ND | |
| 823 | ND | ND | 55,0 |
| 823 | ND | ND | |
| 825 | ND | ND | |
| 826 | >1000 | >1000 | |

REIVINDICACIONES

1. Una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, en la que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en las sales de acetato, aluminio, amsonato (4,4-diaminostilbene-2,2-disulfonato), benzatina (N,N'-dibenciletilenediamina), bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismuto, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato (alcanforsulfonato), carbonato, cloruro, colina, citrato, clavulariato, dietanolamina, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato (alcanforsulfonato), esilato (etanosulfonato), etilendiamina, fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glucuronato, glutamato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina(N,N'-bis(dehidroabietil)etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, yoduro, isotionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, laurato, lauril sulfato, litio, magnesio, malato, maleato, mandelato, meglumina (1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol), mesilato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina de amonio, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (4,4'-metilenobis-3-hidroxi-2-naftoato, o embonato), pantotenato, fosfato, picrato, poligalacturonato, potasio, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculado, suramate, tanato, tartrato, teocato (8-cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-di-ona), trietyoduro, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol), valerato y zinc.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de MEK 1/2, un inhibidor de HSP90, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiiurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósido, tenipósido, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, Idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, docetaxel, paclitaxel, leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas de nitrógeno, BCNU, carmustina, lomustina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mesilato de imatinib, Avastin (bevacizumab), hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina cinasa, trifostinas, herbimicina A, genisteina, erbatatina, hidroxizina, glatirámero acetato, interferón beta-1 a, interferón beta-1b, natalizumab y lavendustina A; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que el segundo compuesto es Avastin (bevacizumab).
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PI3K o un trastorno relacionado con mTOR, en el que el trastorno relacionado con PI3K o el trastorno relacionado con mTOR se selecciona entre restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal y cáncer.
6. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el trastorno relacionado con PI3K o el trastorno relacionado con mTOR es cáncer.
7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de cerebro, carcinoma de células renales avanzado, leucemia linfoblástica aguda, melanoma maligno agudo y sarcoma de tejidos blandos u óseo.
8. Una combinación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y otro agente terapéutico, para administración concurrente.