

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 264**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2015** **PCT/CN2015/081518**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015** **WO15192760**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2015** **E 15810067 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3159341**

54 Título: **Análogo de piridin[1,2-a]pirimidona utilizado como inhibidor de PI3K**

30 Prioridad:

17.06.2014 CN 201410271282

12.06.2015 CN 201510324348

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

16.04.2020

73 Titular/es:

**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP
CO., LTD. (100.0%)**

**No. 369 Yuzhou South Road, Haizhou District
Lianyungang, Jiangsu 222062, CN**

72 Inventor/es:

WU, CHENGDE;

YU, TAO y

CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 754 264 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

Análogo de piridin[1,2-a]pirimidona utilizado como inhibidor de PI3K

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una clase de análogos de piridin[1,2-a]pirimidona como inhibidores de PI3K, y más específicamente, se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

Antecedentes

La ruta de PI3K es el lugar más común donde las células cancerosas humanas mutan, lo que puede conducir a la proliferación, activación y amplificación de señal celular.

15

Las PI3K cinasas (fosfatidilinositol 3-cinasas, PI3Ks) pertenecen a la familia de las lípido cinasas y son capaces de fosforilar el extremo 3'-OH del anillo de inositol de los fosfatidilinositoles. La fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) es una cinasa lipídica compuesta por una subunidad reguladora p85 o p101 y una subunidad catalítica p110. Cataliza la fosforilación de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) para formar fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), activando así la Akt cadena abajo (dirección 3'), etc., para jugar un papel clave en la proliferación, la supervivencia, el metabolismo y funciones similares de las células. Por tanto, la inhibición de las fosfatidilinositol 3-cinasas puede influir en la ruta de PI3K, inhibiendo así la proliferación y activación de las células cancerosas.

20

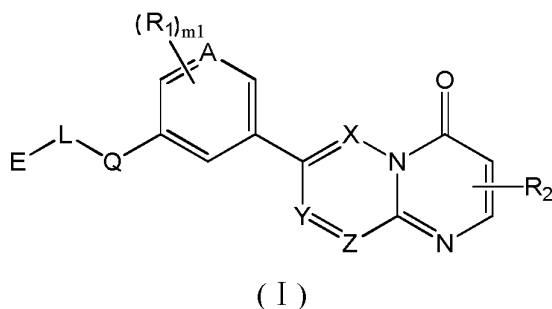
El gen supresor tumoral PTEN (siglas del inglés *phosphatase and tensin homolog*, homólogo de fosfatasa y tensina), con delección en el cromosoma diez, desfosforila el PIP3 (fosfatidil inositol trifosfato) para generar el PIP2, (fosfatidil inositol bifosfato), logrando así la regulación negativa de la ruta de señal de PI3K/Akt, inhibiendo la proliferación celular y promoviendo la apoptosis celular. Los casos frecuentes de mutación y amplificación del gen PI3K en cánceres, la ausencia de PTEN en cánceres y similares, indica que el PI3K está estrechamente asociado a la aparición de tumores. El documento WO2014/022128 desvela moduladores de PI3K basados en derivados de quinolina para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

30

Sumario de la invención

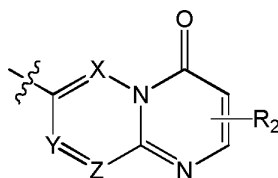
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35

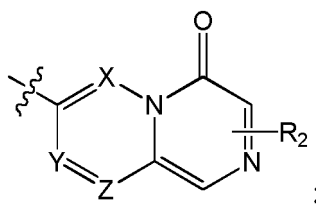


en la que, la unidad estructural

40



puede reemplazarse por



E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, donde dichos alquilo C₁₋₆ y ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros están

5 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R₃;

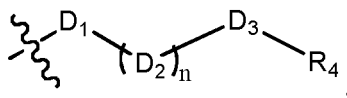
uno de L y Q se selecciona entre el grupo que consiste en -C(R_{d1})(R_{d2})-, -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂N(R_{d6})-, -S(=O)N(R_{d7})-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- y -N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-, y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y -C(R_{d1})(R_{d2})-;

A se selecciona entre el grupo que consiste en N y C(R_t);

10 ninguno o uno de X, Y y Z es N, y los otros son C(R_t);

m₁ es independientemente 0, 1, 2 o 3;

uno de R₁₋₃ es



15

y los otros se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, CHO, COOH, heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀, ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀ sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, ciclohidrocarbilo-O- o heterociclohidrocarbilo-O- de 3 a 10 miembros y ciclohidrocarbilo-amino- o heterociclohidrocarbilo-amino- de 3 a 10 miembros, donde dicho heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀, ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀ sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, ciclohidrocarbilo-O- o heterociclohidrocarbilo-O- de 3 a 10 miembros y ciclohidrocarbilo-amino- o heterociclohidrocarbilo-amino- de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con R₀₁;

20

D₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, -C(R_{d1})(R_{d2})-, -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂N(R_{d6})-, -S(=O)N(R_{d7})-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- y -N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-;

25

D₂ es -C(R_{d1})(R_{d2})-;

D₃ se selecciona entre el grupo que consiste en -N(R_{d4})-, -C(=O)N(R_{d4})-, -N(R_{d4})C(=O)-, -N(R_{d4})C(=O)O-, -N(R_{d4})OC(=O)-, -N(R_{d4})C(=O)N(R_{d4})-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂N(R_{d6})- y -S(=O)N(R_{d7})-;

30

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, heteroalquilo alquilo o C₁₋₁₀, ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros y heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀ sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, donde dicho heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀, ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros y alquilo C₁₋₁₀ o heteroalquilo sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con R₀₁;

35

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

opcionalmente, dos cualquiera de R₁, R_{d1} y R_{d2} en el mismo D₂, dos D₂, R₄ y un D₂, o R₄ y D₃ están unidos junto con el mismo átomo de carbono o heteroátomo para formar uno o dos anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos de 3, 4, 5 o 6 miembros; R_t, R_{d1} y R_{d2} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, CHO, COOH, C(=O)NH₂, S(=O)NH₂, S(=O)₂NH₂, heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀, ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros y heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀ sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, donde dicho alquilo C₁₋₁₀ o heteroalquilo, ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros y alquilo C₁₋₁₀ o heteroalquilo sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con R₀₁;

40

R₀₁ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, CHO, COOH y R₀₂;

45

R₀₂ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, N,N-di(alquil C₁₋₁₀)amino, alcoxi C₁₋₁₀, alcanóilo C₁₋₁₀, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, heterocicloalquilamino C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, cicloalquilacilo C₃₋₁₀, cicloalcoxycarbonilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfino C₃₋₁₀, heterociclico insaturado de 5 a 6 miembros y arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros;

50

el heteroátomo o grupo heteroaromático se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂N(R_{d6})-, -S(=O)N(R_{d7})-, -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- y -N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-;

cada uno de R_{d3-d9} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, OH, NH₂ y R₀₂;

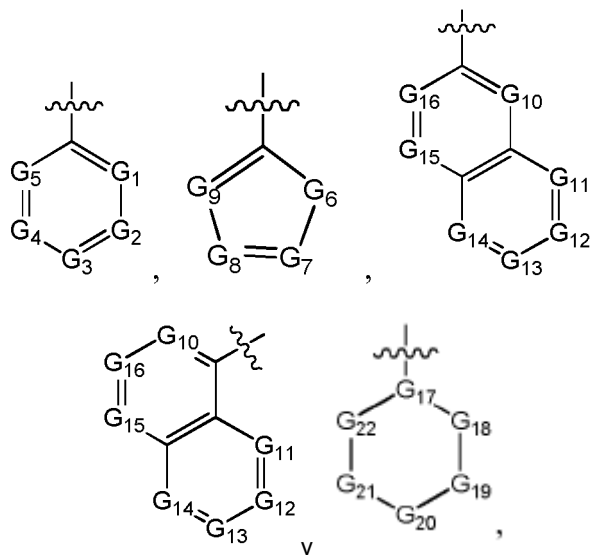
R₀₂ está opcionalmente sustituido con R₀₀₁;

55

R₀₀₁ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, N(CH₃)₂, NH(CH₃), NH₂, CHO, COOH, trifluorometilo, aminometilo, hidroximetilo, metilo, metoxi, metoxicarbonilo, metilsulfonilo y metilsulfino;

en cualquiera de los aspectos anteriores, el número de R_{01} o R_{001} es cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3, y el número del heteroátomo o grupo heteroaromático es cada uno independientemente 1, 2 o 3.

En una realización de la presente invención, el E mencionado anteriormente se selecciona entre el grupo que
5 consiste en alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ donde dicho alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están sustituidos con R₃, y el número de R₃ es 0, 1, 2 o 3, o E se selecciona entre el grupo que consiste en



10

en la que,

ninguno o uno o dos o tres de $G_{1\sim 5}$ son N, y los otros son $C(R_3)$;

15 G₆ se selecciona entre el grupo que consiste en -C(R_{3a})(R_{3a})-, -C(=O)N(R_{3a})-, -N(R_{3a})-, -C(=NR_{3a})-, -S(=O)₂N(R_{3a})-, -S(=O)N(R_{3a})-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- y -N(R_{3a})C(=O)N(R_{3a})-;

ninguno o uno o dos de G_{7-9} son N, y los otros son $C(R_3)$:ninguno o uno o dos o tres o cuatro de G_{10-16} son N, y los otros son $C(R_3)$;

G_{17} se selecciona entre el grupo que consiste en N y $C(R_3)$;

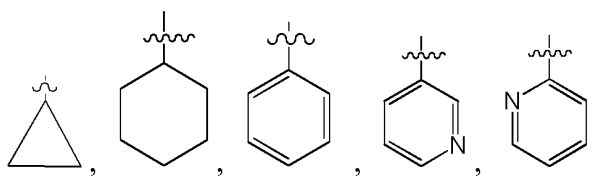
20 ninguno o uno o dos o tres de $G_{18\sim 22}$ se seleccionan entre el grupo que consiste en

-C(=O)N(R_{3a})-, -N(R_{3a})-, -C(=NR_{3a})-, -S(=O)₂N(R_{3a})-, -S(=O)N(R_{3a})-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- y -N(R_{3a})C(=O)N(R_{3a})-, y los otros son -C(R₃)(R₃)-;

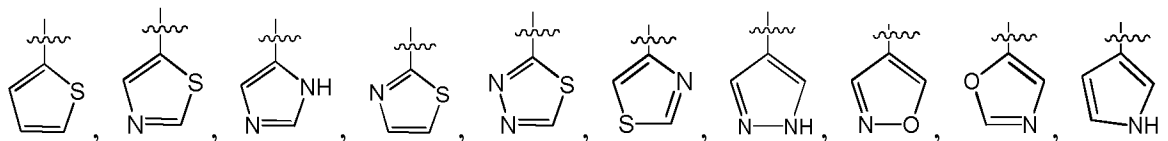
R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquilacilo C₁₋₁₀, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilacilo C₃₋₁₀, cicloalcoxicarbonilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfinilo C₃₋₁₀, heterociclilo insaturado de 5 a 6 miembros y arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros.

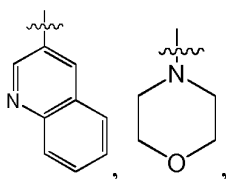
25

En una realización de la presente invención, el E mencionado anteriormente se selecciona entre el grupo que consiste en



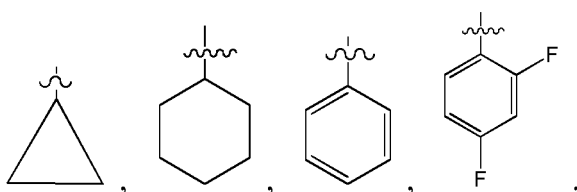
30



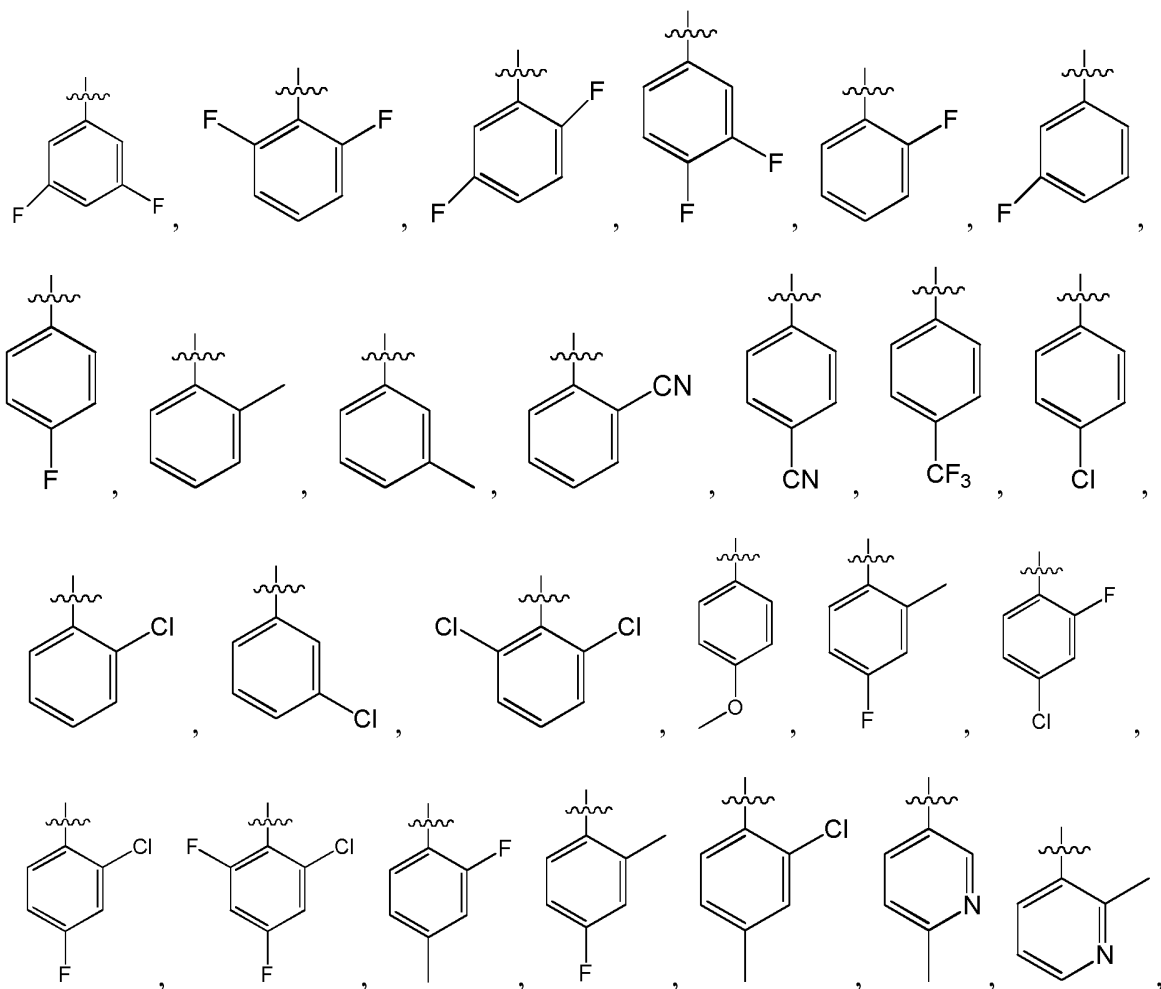


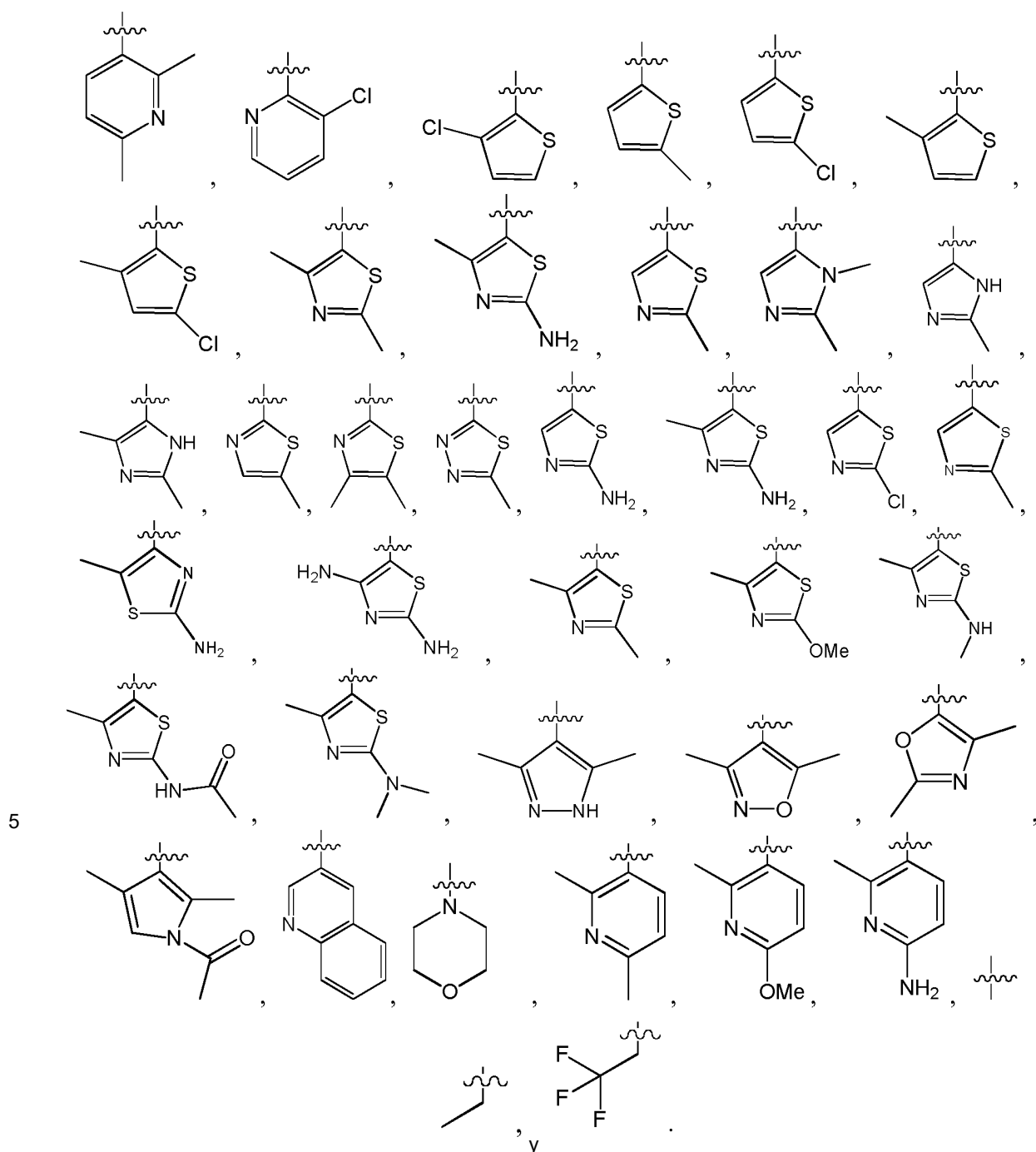
y alquilo C₁₋₃, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos, OH, Oalquilo C₁₋₃, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, trifluoroetilo, C(=O)NH₂, alquil C₁₋₃C(=O), alquil C₁₋₃C(=O)NH, alquil C₁₋₃S(=O), alquil C₁₋₃S(=O)NH, alquil C₁₋₃S(=O)₂ o alquil C₁₋₃S(=O)₂NH.

En una realización de la presente invención, el E mencionado anteriormente se selecciona entre el grupo que consiste en



10



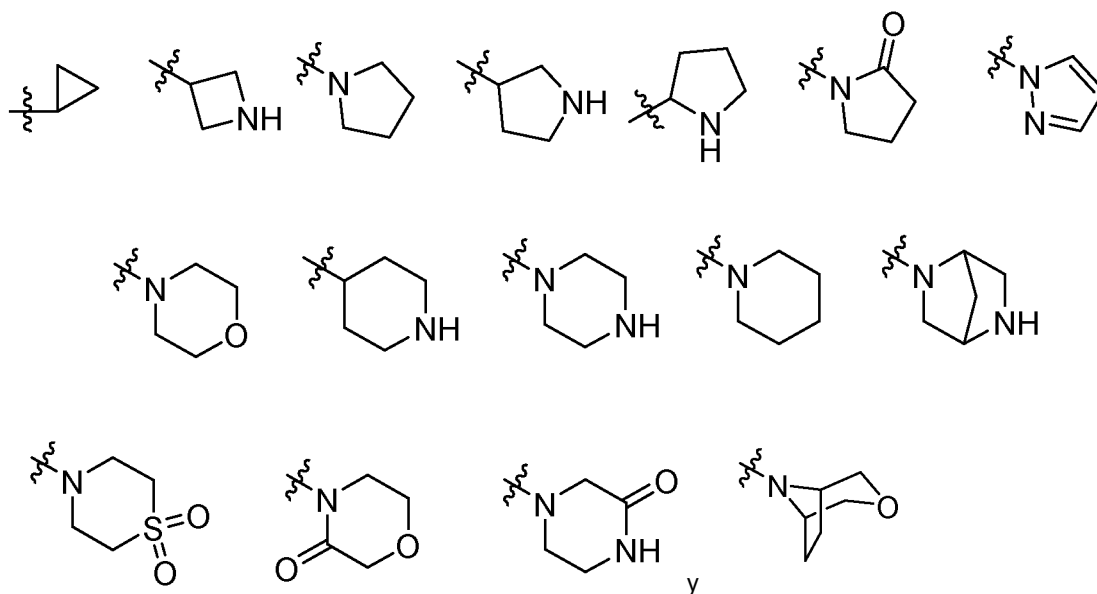


En una realización de la presente invención, uno de los L y Q mencionados anteriormente se selecciona entre el grupo que consiste en $-S(=O)_2NH-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$ y $-NHC(=O)NH-$, y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y $-CH_2-$.

En una realización de la presente invención, ninguno o uno de los X, Y y Z mencionados anteriormente es N, y los otros se seleccionan entre el grupo que consiste en CH, $C(CH_3)$, $C(CF_3)$, CCl y CF.

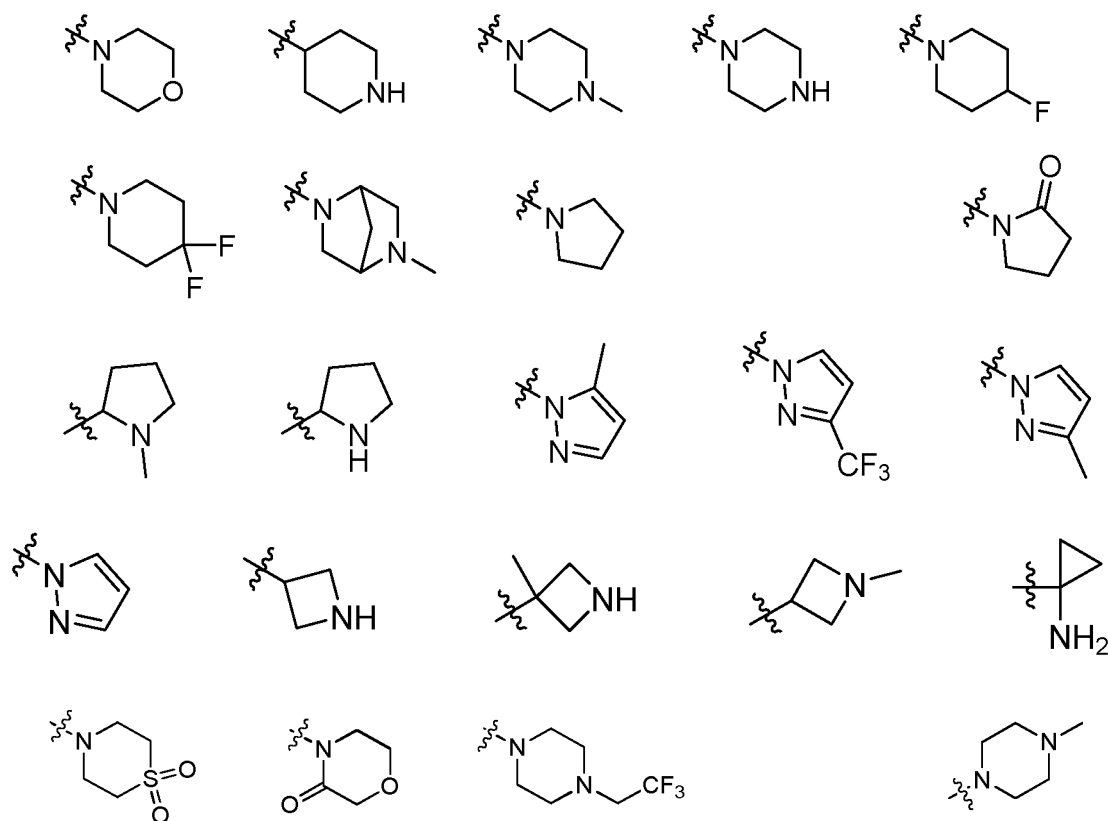
En una realización de la presente invención, el A mencionado anteriormente se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, $C(CH_3)$, $C(CF_3)$, CCl y CF.

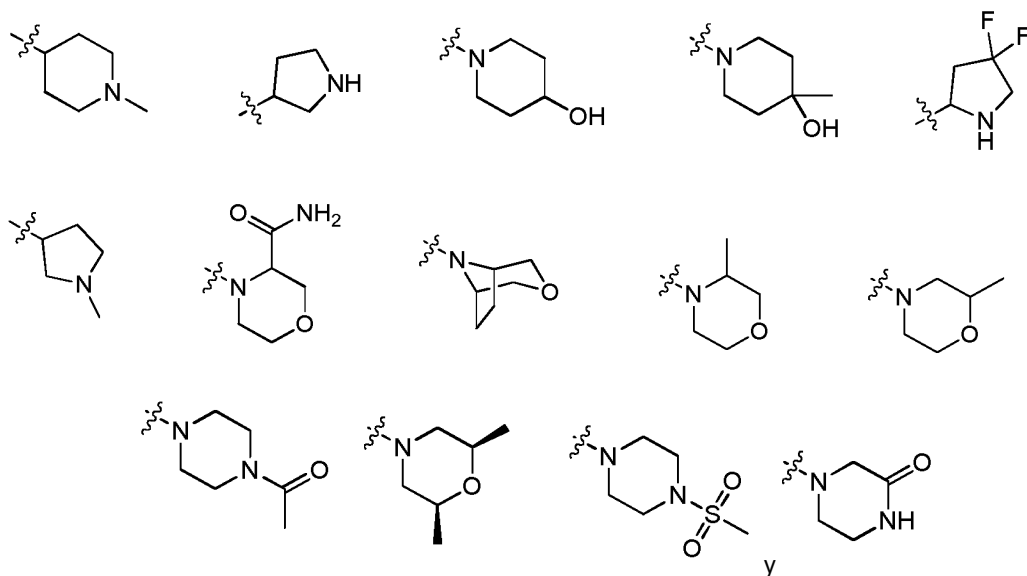
En una realización de la presente invención, el anillo mencionado anteriormente formado entre dos R_1 , R_{d1} y R_{d2} cualesquiera en el mismo D_2 , dos D_2 , R_4 y un D_2 , o R_4 y D_3 , se selecciona entre el grupo que consiste en



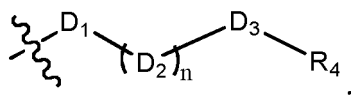
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos, OH, Oalquilo C₁₋₃, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, trifluoroetilo, C(=O)NH₂, alquil C₁₋₃C(=O), alquil C₁₋₃C(=O)NH, alquil C₁₋₃S(=O), alquil C₁₋₃S(=O)NH, alquil C₁₋₃S(=O)₂ o alquil C₁₋₃S(=O)₂NH.

En una realización de la presente invención, el anillo mencionado anteriormente formado entre dos R₁, R_{d1} y R_{d2} cualesquiera en el mismo D₂, dos D₂, R₄ y un D₂, o R₄ y D₃, se selecciona entre el grupo que consiste en





5 En una realización de la presente invención, uno de los R_{1-3} mencionados anteriormente es



10 y los otros se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , CHO, COOH, OR_a , $N(R_b)(R_c)$, alquilo C_{1-3} y ciclopropilo, donde dicho alquilo C_{1-3} y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos con R_d ;

D_1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, $-C(R_e)(R_e)-$, $-C(=O)N(R_a)-$, $-N(R_a)-$, $-C(=NR_a)-$, $-S(=O)_2N(R_a)-$, $-S(=O)N(R_a)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ y $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$;

D_2 es $-C(R_a)(R_a)-$;

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

R_a , R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con R_d ;

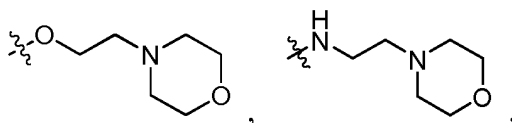
R_e se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo o alcoxi C_{1-6} , y cicloalquilo o cicloalcoxi C_{3-6} , donde dicho alquilo o alcoxi C_{1-6} y dicho cicloalquilo o cicloalcoxi C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con R_d ;

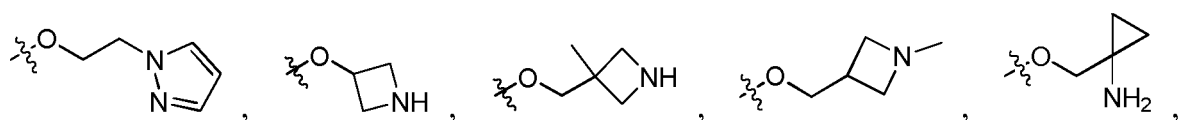
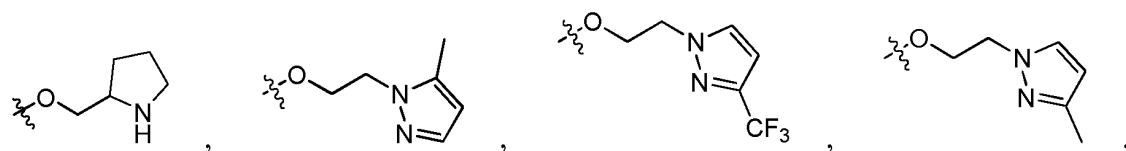
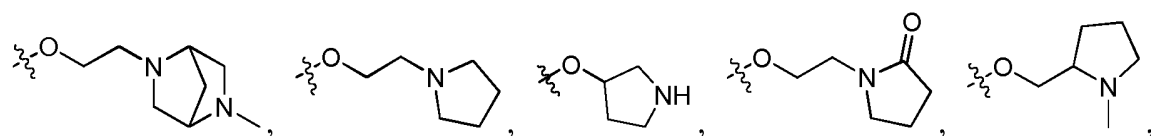
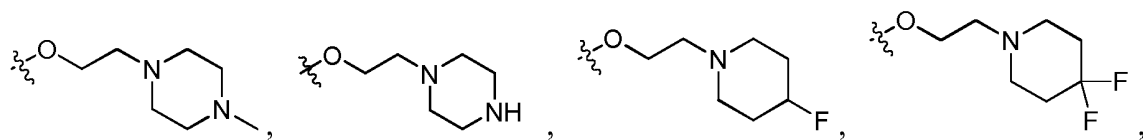
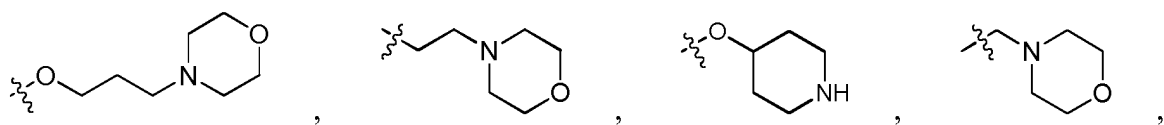
20 R_d se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, CHO, COOH, CH_3 , CF_3 , CH_3O y CH_3CH_2O , y el número de R_d es 0, 1, 2 o 3;

Opcionalmente, dos cualquiera de R_1 , R_a y R_a en el mismo D_2 , dos D_2 o R_a y uno D_2 se unen junto con el mismo átomo de carbono o átomo de oxígeno para formar uno o dos anillos carbocíclicos o anillos oxacíclicos de 3, 4, 5 o 6
25 miembros, donde el número de átomos de oxígeno es 1 o 2.

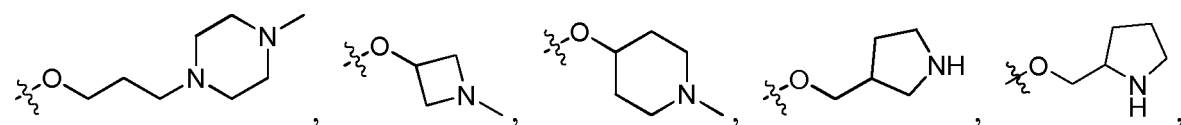
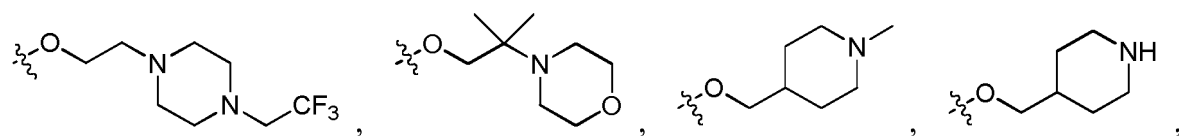
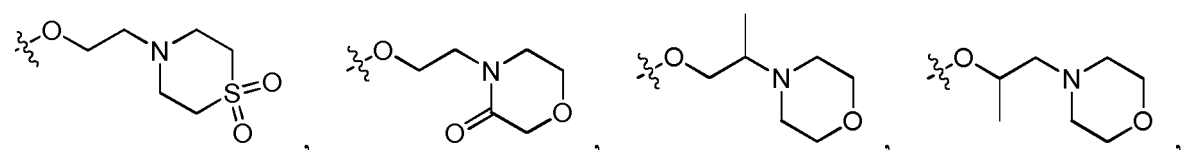
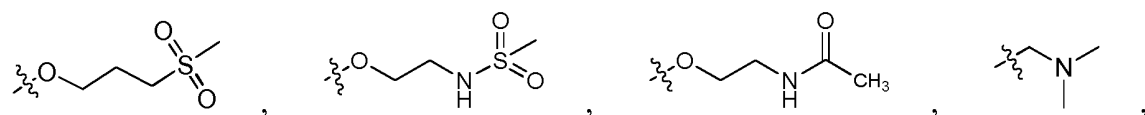
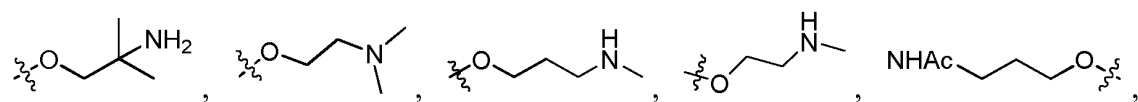
En una realización de la presente invención, el anillo mencionado anteriormente formado entre dos cualquiera de R_1 , R_a y R_a en el mismo D_2 , dos D_2 , o R_a y un D_2 , se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetanilo y 1,3-dioxolanilo.

30 En una realización de la presente invención, uno de los R_{1-3} mencionados anteriormente se selecciona entre el grupo que consiste en

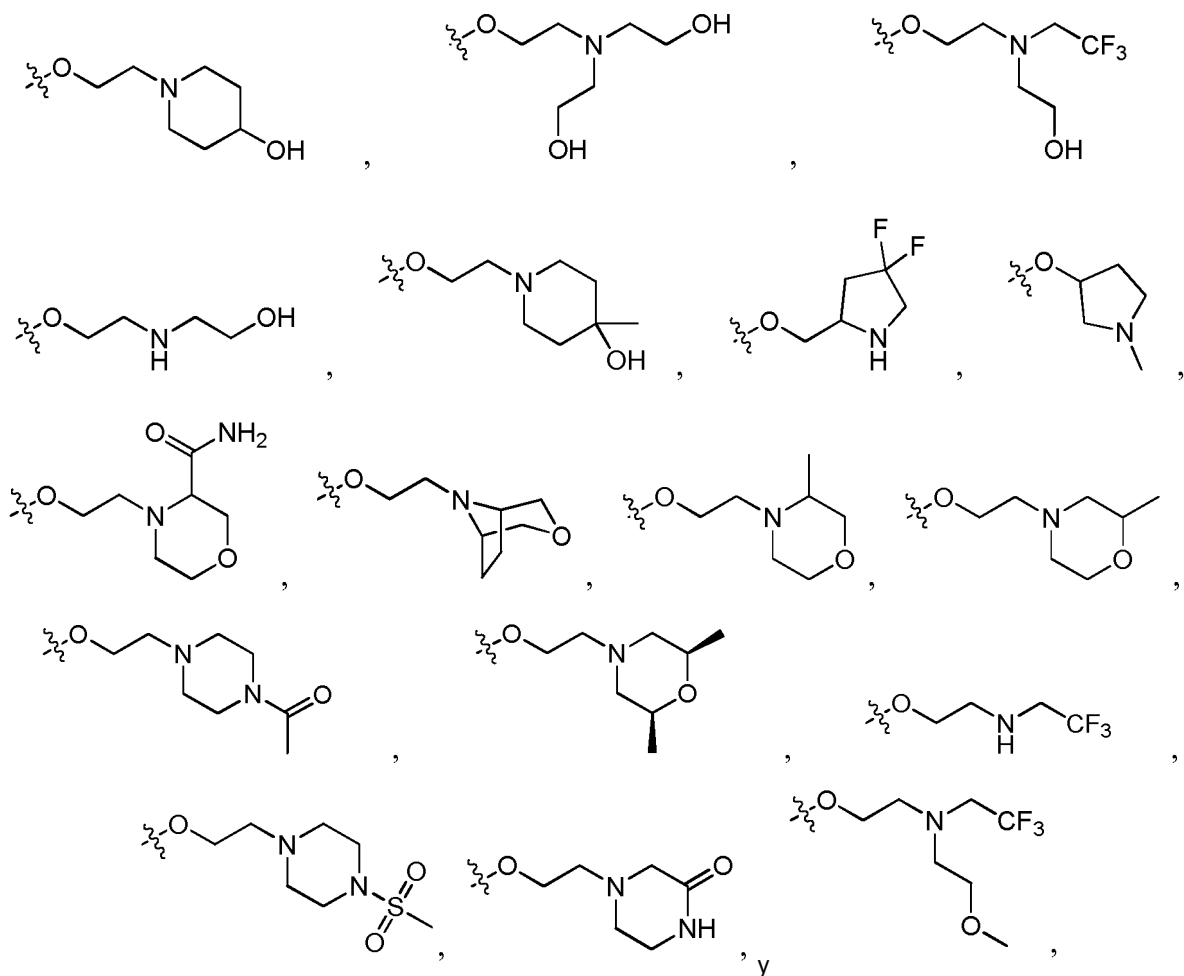




5



10



5

y los otros se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoximetilamino, dimetilamino, halometilo, haloetilo, halopropilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo y ciclopropilo.

10

En una realización de la presente invención, el compuesto mencionado anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en los Compuestos 1 a 12, los Compuestos 14 a 25 y los Compuestos 27 a 99.

15 Definiciones relevantes:

A menos que se indique otra cosa, se pretende que los siguientes términos y frases que se usan en el presente documento tengan los siguientes significados. Un término o frase sin una definición particular no debe considerarse como indefinido o poco claro, si no que debe entenderse en su sentido ordinario. Cuando se usa un nombre

20

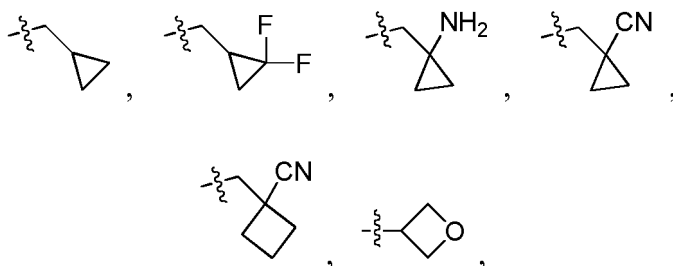
C₁₋₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀; C₃₋₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀.

25 heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀, heterociclohidrocarbilo o ciclohidrocarbilo C₃₋₁₀, y heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀ donde dicho heteroalquilo o alquilo C₁₋₁₀ está sustituido con heterociclohidrocarbilo o ciclohidrocarbilo C₃₋₁₀, incluyen, pero sin limitación:

30 alquilo C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, N,N-di(alquil C₁₋₁₀)amino, alcoxi C₁₋₁₀, alcanóilo C₁₋₁₀, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, heterocicloalquilamino C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, cicloalquilacilo C₃₋₁₀, cicloalquiloalcoxicarbonilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀ y cicloalquilsulfinilo C₃₋₁₀; metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, -CH₂C(CH₃)(CH₃)(OH), ciclopropilo, ciclobutilo, propilmetileno, ciclopropionilo, benciloxi, trifluorometilo, aminometilo, hidroximetilo, metoxi, formilo, metoxycarbonilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, etoxi, acetilo, etilsulfonilo, etoxycarbonilo, dimetilamino, dietilamino,

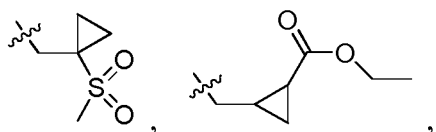
dimetilaminocarbonilo y dietilaminocarbonilo;

$N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2CN$,

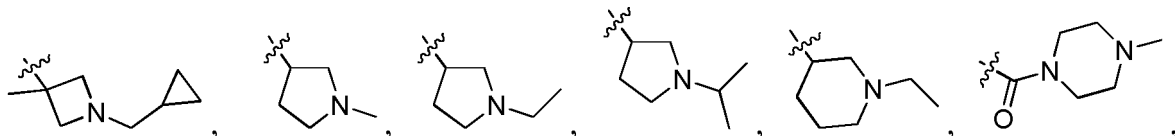
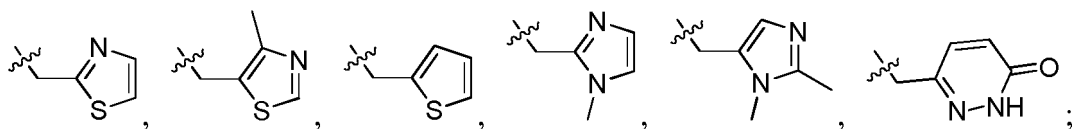
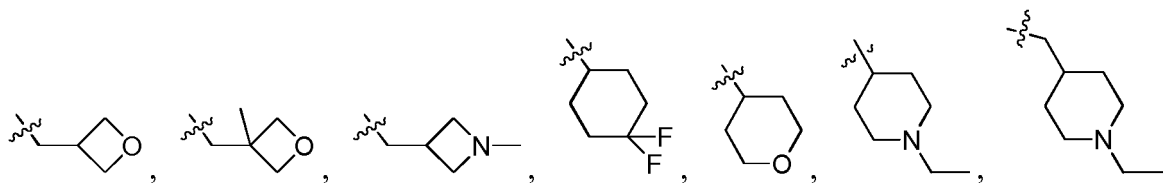
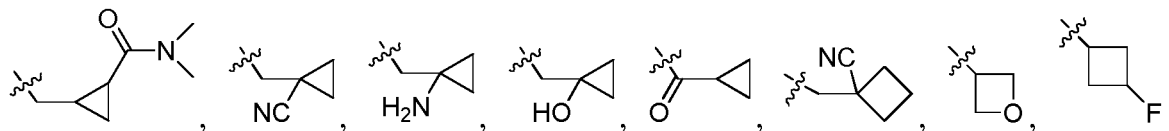


5

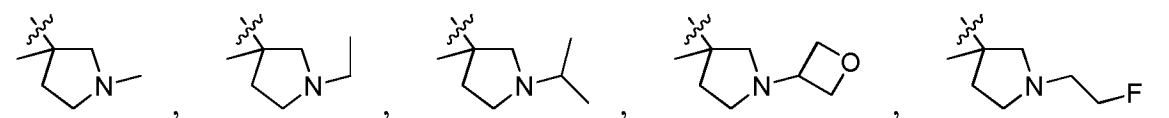
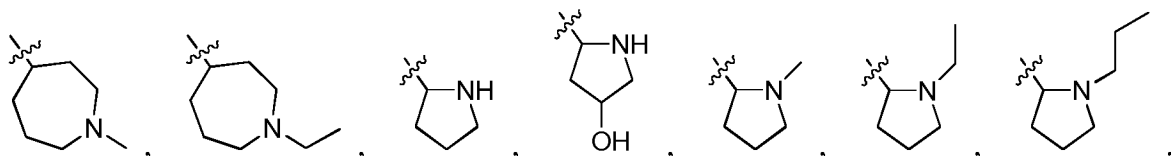
$-CH_2CH(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CH(F)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$,

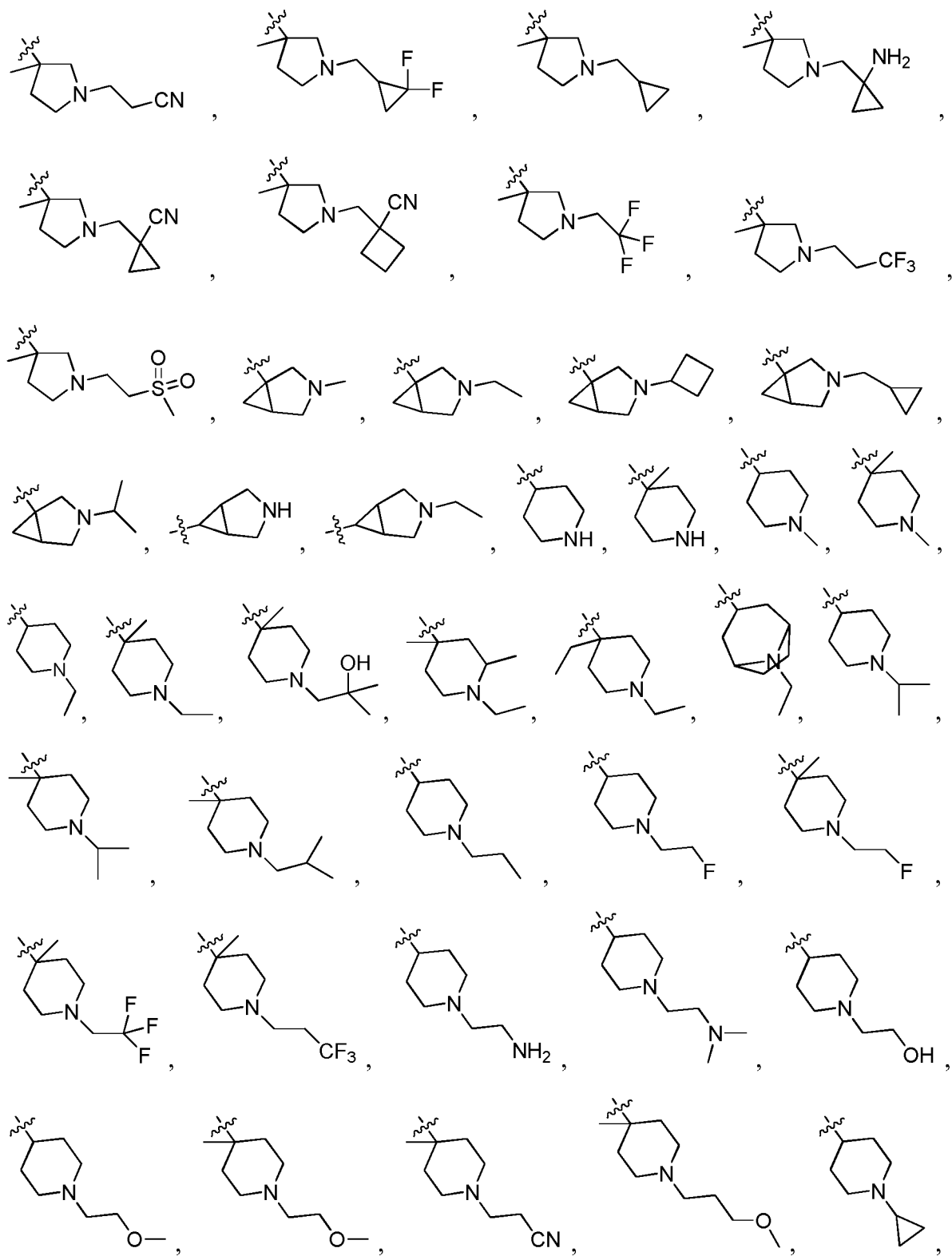


10

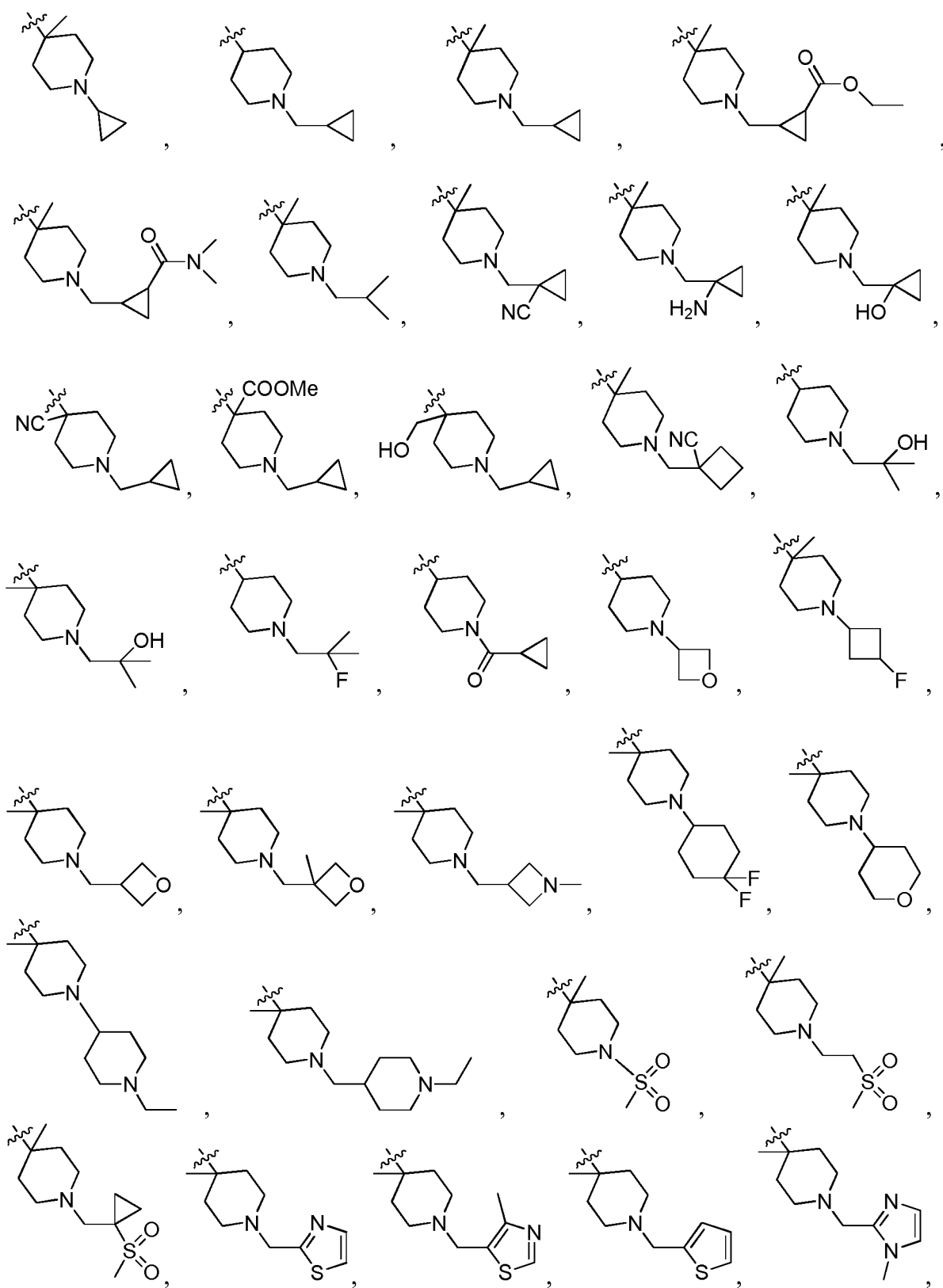


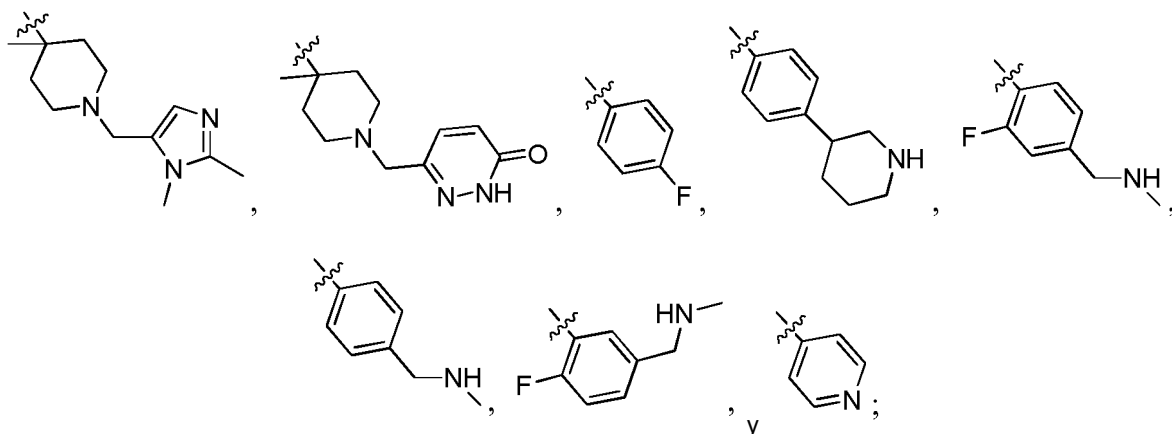
15



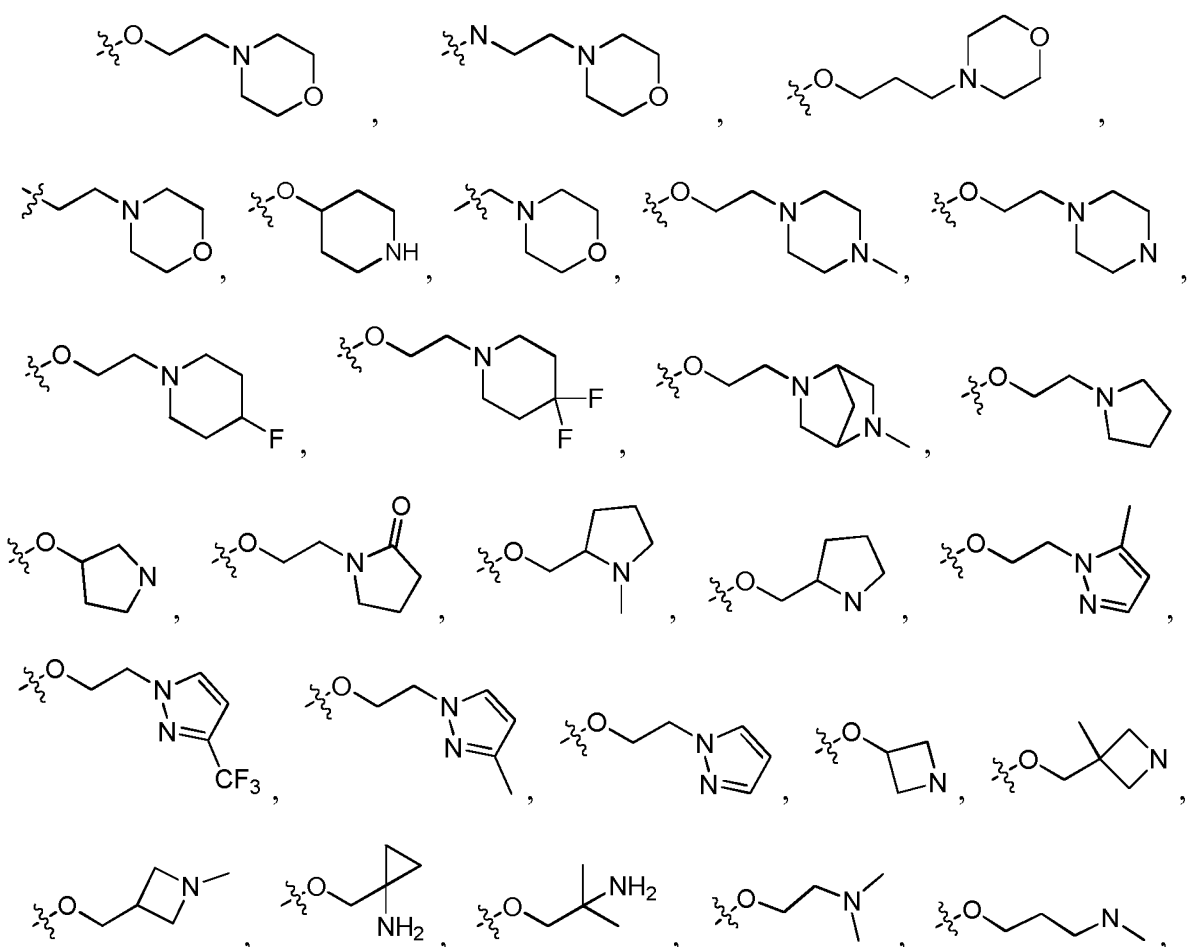


5

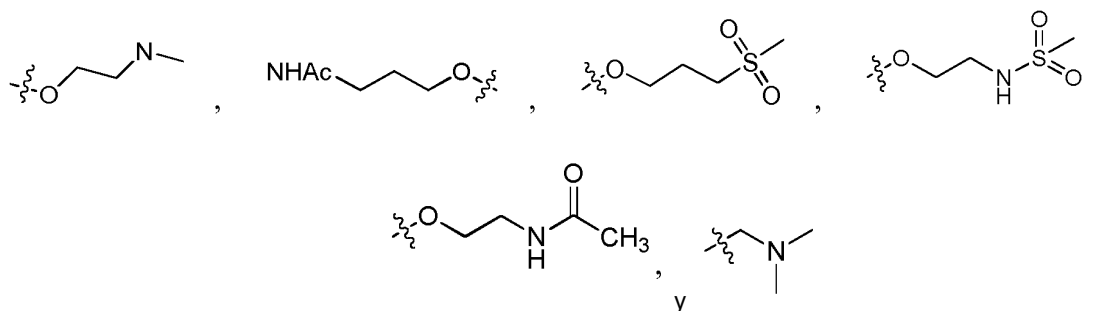




- 5 fenilo, tiazolilo, bifenilo, naftilo, ciclopentilo, furilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-azolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 4H-piranilo, piridilo, piperidilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-tritiano, 1,3,5-triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo y quinoxalinilo;
- 10 metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, metilamino, dimetilamino, halometilo, haloetilo, halopropilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, ciclopropilo; y



15



La expresión "farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente significa aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, dentro del alcance de un criterio médico fiable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, reacciones alérgicas u otros problemas o complicaciones, a la vez que se ajustan a una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a la sal del compuesto de la presente invención, que se prepara mediante el compuesto con sustituyentes específicos descubiertos por la presente invención y un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, puede obtenerse una sal de adición de bases poniendo en contacto el compuesto en una forma neutra con una cantidad suficiente de una base en una solución pura o disolvente inerte adecuado. La sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable incluye las sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amoniaco orgánico o magnesio o similares. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente alcalino, puede obtenerse una sal de adición de ácidos poniendo en contacto el compuesto en una forma neutra con una cantidad suficiente de un ácido en una solución pura o disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, en la que el ácido inorgánico incluye ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ácido sulfúrico, sulfato de hidrógeno, ácido yodhídrico, ácido fosforoso, etc.; y una sal de ácido orgánico, donde el ácido orgánico incluye ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido fenilsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, y similares; y también incluye una sal de un aminoácido (por ejemplo, arginina), y una sal de un ácido orgánico, tal como ácido glucurónico, y similares (véase Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen grupos funcionales alcalinos y ácidos por lo que son capaces de convertirse en cualquiera de las sales de adición de bases o sales de adición de ácidos.

Preferiblemente, la forma neutra de un compuesto se regenera poniendo en contacto una sal con una base o un ácido de una manera convencional y después separando el compuesto precursor. La diferencia entre una forma precursora de un compuesto y las diversas formas de sal del mismo radica en algunas propiedades físicas (tales como que las solubilidades en un disolvente polar son diferentes).

La "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento pertenece a los derivados del compuesto de la presente invención, en los que el compuesto precursor se modifica salificándose con un ácido o base. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin limitación: una sal de ácido inorgánico u orgánico de una base (tal como amina), una sal de metal alcalino u orgánica de un ácido (tal como ácido carboxílico), etc. La sal farmacéuticamente aceptable incluye sales no tóxicas comunes o sales de amonio cuaternario del compuesto precursor, tal como una sal formada con un ácido no tóxico inorgánico u orgánico. Las sales no tóxicas comunes incluyen, pero sin limitación, aquellas sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, en las que los ácidos inorgánicos o los ácidos orgánicos se seleccionan entre ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 2-isetiónico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, bicarbonato, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, glucoheptosa, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, yodhidrato, hidroxilo, hidroxilnaftaleno, ácido isetiónico, ácido láctico, lactosa, ácido dodecanosulfónico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fenilacético, ácido fosfórico, poligalacturonano, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido subacético, ácido succínico, ácido aminosulfónico, ácido sulfanílico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido tartárico y ácido *p*-toluenosulfónico.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención puede sintetizarse con un compuesto precursor que contiene un grupo ácido o alcalino por un método químico convencional. En general, el método de preparación de la sal comprende: hacer reaccionar estos compuestos en las formas de ácidos o bases libres con una cantidad estequiométrica de bases o ácidos adecuados en agua o un disolvente orgánico o la mezcla de agua y un disolvente

orgánico. En general, es preferible un medio no acuoso, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

5 Excepto para una forma de sal, existe una forma de profármaco para el compuesto de la presente invención. El profármaco del compuesto descrito en la presente invención se convierte fácilmente en el compuesto de la presente invención mediante cambios químicos en condiciones fisiológicas. Además, el profármaco puede convertirse en el compuesto de la presente invención mediante un método químico o bioquímico en un entorno *in vivo*.

10 Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas, incluyendo formas de hidrato. En general, la forma de solvato es similar a la forma no solvatada, ambas de las cuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas policristalinas o amorfas.

15 Algunos compuestos de la presente invención pueden contener átomos de carbono asimétricos (centro quiral) o dobles enlaces. Los isómeros racémicos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

20 La representación diagramática del compuesto racémico, ambiescalémico y escalémico o enantioméricamente puro de la presente invención es de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. A menos que se indique otra cosa, la configuración absoluta de un estereocentro se presenta mediante una cuña y enlaces discontinuos. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un doble enlace de vinilo u otros centros geométricos asimétricos, a menos que se indique otra cosa, se incluyen isómeros geométricos E y Z. De forma análoga, todas las formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

25 El compuesto de la presente invención puede existir en forma de isómeros geométricos o estereoméricos específicos. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), así como mezclas racémicas y otras mezclas, tales como mezclas enriquecidas en enantiómeros o diastereoisómeros, todas estas mezclas se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Otros átomos de carbono asimétricos pueden existir en sustituyentes, tales como alquilo. Todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

30 Pueden prepararse isómeros (R) y (S) e isómeros (D) y (L) ópticamente activos mediante síntesis asimétrica o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero de un compuesto de la presente invención, este puede prepararse mediante síntesis asimétrica o la acción de derivatización con auxiliares quirales, en las que las mezclas diastereoméricas resultantes se aíslan, y los grupos auxiliares se escinden para proporcionar el enantiómero puro deseado. Como alternativa, cuando una molécula contiene un grupo funcional alcalino (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como carboxilo), la molécula se hace reaccionar con un ácido o base ópticamente activo adecuado para formar una sal diastereomérica, el diastereómero se resuelve mediante un método de cristalización fraccionada o cromatografía que son conocidos en la técnica, y después los enantiómeros puros pueden reciclarse. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se realiza normalmente por un método cromatográfico, y el método de cromatografía emplea una fase estacionaria quiral y opcionalmente se combina con el método de derivatización química (por ejemplo, un carbamato se genera a partir de una amina).

45 El compuesto de la presente invención puede comprender una proporción no natural de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede marcarse con un isótopo radioactivo, tal como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C). Todas las variantes compuestas por isótopos del compuesto desvelado en la presente invención, ya sean radioactivas o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

50 La expresión "un vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio vehículo que sea capaz de suministrar una cantidad eficaz de la sustancia activa desvelada en la presente invención, que no interfiera con la actividad biológica de la sustancia activa y que no tenga efectos secundarios tóxicos en un hospedador o paciente. Los vehículos representativos incluyen agua, aceite, vegetales y minerales, base de nata, matriz de loción, 55 matriz de ungüento, etc. Estas matrices incluyen suspensiones, aumentadores de viscosidad, potenciadores transdérmicos, etc. Sus formulaciones son muy conocidas por los expertos en el campo de la cosmética y fármacos tópicos. Otra información sobre el vehículo puede referirse a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia.

60 El término "excipiente" generalmente se refiere a un vehículo, diluyente y/o medio que es necesario para la preparación de una composición farmacéutica eficaz.

Para un fármaco o agente farmacológico activo, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", se refiere a una cantidad suficiente de un fármaco o formulación que puede lograr los efectos deseados sin ser 65 tóxica. Para la forma de dosificación oral de la presente invención, "una cantidad eficaz" de una sustancia activa en

una composición, se refiere a una cantidad necesaria para lograr los efectos deseados cuando la sustancia activa se combina con otra sustancia activa en la composición. La determinación de una cantidad eficaz varía entre las personas, dependiendo de la edad y del estado general de un sujeto, y también dependiendo de la sustancia activa específica. El experto en la materia puede determinar una cantidad eficaz apropiada en casos individuales según ensayos convencionales.

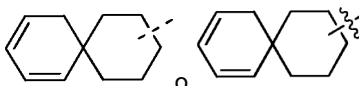
Las expresiones "principio activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo", se refieren a una entidad química, que puede tratar eficazmente un trastorno, una enfermedad o una afección diana.

- 10 El término "sustituido" se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos por un sustituyente, incluyendo deuterio y variantes de hidrógeno, siempre y cuando el estado de valencia del átomo específico sea normal y el compuesto obtenido después de la sustitución sea estable. Cuando el sustituyente es un grupo cetona (es decir =O), esto significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. La sustitución de un grupo cetona no sucede en un arilo. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que puede estar sustituido o no estar
- 15 sustituido y, a menos que se indique otra cosa, el tipo y número de sustituyentes pueden ser arbitrarios con la premisa de que puedan conseguirse en la química.

20 Cuando una de las variables es un enlace sencillo, esto significa que los dos grupos a los que está conectada la variable están conectados directamente entre sí. Por ejemplo, cuando L en A-L-Z representa un enlace sencillo, A-L-Z significa realmente que la estructura es A-Z.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en la composición o estructura de un compuesto, la definición cada vez que aparece es independiente. Por tanto, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 de R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido como mucho con dos R, y R en cada caso tiene una

25 opción independiente. Además, la combinación de sustituyentes y/o sus variantes se permite solo si dicha combinación dará lugar a un compuesto estable. Por ejemplo, la unidad estructural



30 representa que la sustitución puede suceder en cualquier posición en el ciclohexilo o ciclohexadienilo.

Cuando los enlaces de un sustituyente pueden estar conectados de forma cruzada a dos átomos de un anillo, el sustituyente puede estar enlazado a cualquiera de los átomos en el anillo. Cuando no se especifica a través de qué átomo está conectado el sustituyente listado a la fórmula estructural química, incluyendo el compuesto que no se

35 menciona específicamente, el sustituyente puede estar enlazado a través de cualquiera de sus átomos. La combinación de sustituyentes y/o sus variantes se permite solo si dicha combinación dará lugar a un compuesto estable.

El sustituyente para un grupo alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos a los que se hace referencia comúnmente como alquilenilo, alquenilo, heteroalquilenilo, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) se llama generalmente "sustituyente alquilo", que puede seleccionarse entre, pero sin limitación, uno de los siguientes grupos: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', NR''''C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR'SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂ y

45 fluoroalquilo (C₁-C₄), y el número de los sustituyentes de 0 a (2m'+1), donde m' es el número total de los átomos de carbono en el grupo. R', R'', R''', R'''' y R''''' independientemente son cada uno preferiblemente H, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 de halógeno), y alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi, tioalcoxi o aralquilo. Cuando el compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, como cada uno de grupos R',

50 R'', R''', R'''' y R''''' cuando se incluye más de uno de esos grupos. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' está destinado a incluir, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De acuerdo con la discusión anterior sobre sustituyentes, un experto en la materia puede comprender, que el término "alquilo" pretende incluir un grupo formando enlazando un átomo de carbono a un grupo distinto de hidrógeno, tal como un haloalquilo (por ejemplo, -

55 CF₃, -CH₂CF₃) y un acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, etc.).

De un modo similar al sustituyente para un grupo alquilo, el sustituyente para grupos arilo y heteroarilo se llama generalmente de manera colectiva "sustituyente arilo", que puede seleccionarse entre grupos tales como -R', -OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R',

60 NR'C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', NR''''C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR'SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), el número de los sustituyente varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; donde R', R'', R''', R'''' y R''''' se

seleccionan independientemente y preferiblemente entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando el compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, como cada uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando se incluye más de uno de esos grupos.

5

Dos sustituyentes unidos a átomos adyacentes en un anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente con la fórmula general $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, en la que T y U se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en $-NR-$, $-O-$, $CRR'-$ y un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Como alternativa, dos sustituyentes unidos a átomos adyacentes en un anillo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente con la fórmula general $-A(CH_2)_rB-$, en la que A y B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ y un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Opcionalmente, un enlace simple en el nuevo anillo formado de este modo puede estar reemplazado por un doble enlace. Como alternativa, dos sustituyentes unidos a átomos adyacentes en un anillo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente con la fórmula general $-A(CH_2)_rB-$, en la que cada uno de s y d se selecciona independientemente entre un número entero de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-S(O)_2NR'-$. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' independientemente se seleccionan preferiblemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido.

A menos que se especifique de otro modo, el término "halo" o "halógeno" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, el término "haloalquilo" pretende incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo (C_1-C_4)" pretende incluir, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo, etc.

Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo. El "alcoxi" representa que el grupo alquilo mencionado anteriormente con un número específico de átomos de carbono está conectado a un puente de oxígeno. alcoxi C_{1-6} incluye alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentiloxi y S-pentiloxi. El "cicloalquilo" incluye cicloalquilos saturados, tales como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El cicloalquilo de 3 a 7 miembros incluye cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 . El "alquenilo" incluye cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas, donde hay uno o más dobles enlaces C-C en cualquiera de los sitios estables en la cadena, tales como vinilo y propenilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se especifique de otro modo, el término "hetero" representa un heteroátomo o un grupo heteroaromático (es decir un grupo que contiene un heteroátomo), incluyendo átomos, excepto para carbono (C) e hidrógeno (H) y grupos que contienen estos heteroátomos, por ejemplo, incluyendo oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, y $-C(=O)N(H)-$ opcionalmente sustituido, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2N(H)-$ o $-S(=O)N(H)-$.

40

A menos que se especifique de otro modo, el "anillo" representa cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, arilo o heteroarilo. El anillo incluye un anillo individual, un anillo enlazado, un anillo espiro, un anillo condensado o un anillo puenteado. El número de los átomos en el anillo se define normalmente como el miembro del anillo, por ejemplo, "anillo de 5 a 7 miembros" es un anillo en forma de bucle con 5 a 7 átomos. A menos que se especifique de otro modo, el anillo contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos. Por tanto, "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilo, piridinilo y piperidinilo; por otro lado, la expresión "heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros" incluye piridilo y piperidinilo, pero no incluye fenilo. El término "anillo" también incluye un sistema de anillo que contiene al menos un anillo, donde cada "anillo" cumple independientemente la definición anterior.

50

A menos que se especifique de otro modo, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo estable monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene un heteroátomo o un grupo heteroaromático, estos pueden estar saturados, parcialmente insaturados o insaturados (aromáticos), y contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, donde cualquiera de los heterociclos mencionados anteriormente pueden estar condensados a un anillo de benceno para formar un anillo bicíclico. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, NO y S(O)p). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir N o NR, donde R es H y otros sustituyentes que se han definido en el presente documento). El heterociclo puede estar unido al grupo lateral de cualquiera de los heteroátomos o átomos de carbono para formar una estructura estable. Si el compuesto formado es estable, el heterociclo descrito en el presente documento puede estar sustituido en su átomo de carbono o nitrógeno. El átomo de nitrógeno en el heterociclo está opcionalmente cuaternizado. Una realización preferida es, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo es más de 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Otra realización preferida es que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor a 1. Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se refiere a un anillo heteroaromático estable monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros, que

65

contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir N o NR, donde R es H u otros sustituyentes que se han definido en el presente documento). Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p). Cabe resaltar que, el número total de átomos de S y O en el anillo heteroaromático no es mayor a 1. También pueden incluirse anillos puenteados en la definición del heterociclo. Cuando uno o más átomos (es decir C, O, N o S) están conectados a dos átomos de carbono o átomos de nitrógeno no adyacentes, se forma un anillo puentado. El anillo puentado preferido incluye, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe resaltar que, un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En el anillo puentado, el sustituyente en el anillo también puede estar situado en el puente.

Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero sin limitación: acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzomercaptofuranilo, benzomercaptofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilino, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromeno, cinnolinil decahidroquinolilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolalquenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, grupo isatino, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, hidroxindolilo, pirimidilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazina, fenotiazina, benzoxantinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazilo, isotiazoliltienilo, tienoxazolilo, tienotiazolilo, tienoimidazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y de anillo espiral.

A menos que se especifique de otro modo, el término "hidrocarbilo" o sus términos específicos (tales como alquilo, alquenilo, alquinilo y fenilo) por sí mismos o como parte de otro sustituyente representan un grupo hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, o una combinación de los mismos, que puede ser completamente saturado o mono o poliinsaturado, puede ser monosustituido, disustituido o multisustituido, pueden incluir grupos atómicos bivalentes o multivalentes, y tienen un número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₀ representa de 1 a 10 átomos de carbono). El término "hidrocarbilo" incluye, pero sin limitación, hidrocarbilo alifático e hidrocarbilo aromático. El hidrocarbilo alifático incluye hidrocarbilo alifático lineal y cíclico, e incluye específicamente, pero sin limitación, alquilo, alquenilo y alquinilo. El hidrocarbilo aromático incluye, pero sin limitación, hidrocarbilo aromático de 6 a 12 miembros, tal como fenilo, naftilo y similares. En algunas realizaciones, el término "alquilo" representa un grupo atómico lineal o ramificado o una combinación de los mismos, que puede ser completamente saturado, o mono o poli insaturado, y pueden incluir grupos divalentes y polivalentes. Los ejemplos de grupos hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, homólogos o isómeros de metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, sec-butilo, *iso*-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo y n-amilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. El alquilo insaturado tiene no o más dobles enlaces o triples enlaces, y sus ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-butadienilo, 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), acetenilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y homólogos e isómeros más avanzados.

A menos que se especifique de otro modo, el término "heterohidrocarbilo" o sus términos específicos (tales como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heteroarilo) por sí mismos o combinando con otro término, representa un grupo hidrocarburo estable lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos, que consiste en un número determinado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo" por sí mismo o combinando con otro término, representa un grupo hidrocarburo estable, lineal o ramificado o una combinación de los mismos, que consiste en un número determinado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización típica, el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en B, O, N y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos B, O, N y S pueden estar situados en cualquiera de las posiciones internas del heterohidrocarbilo (incluyendo la posición donde el hidrocarbilo está unido a la parte restante de la molécula). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Como mucho pueden ser adyacentes dos heteroátomos, tales como -CH₂-NH-OCH₃.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) son las expresiones idiomáticas, que se refieren a los alquilo que están unidos al resto de una molécula a través de un átomo de oxígeno, un amino o un átomo de azufre, respectivamente.

A menos que se especifique de otro modo, los términos "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o términos específicos de los mismos (tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo y heterocicloalquinilo) por sí mismos o combinando con otros términos,

representan, respectivamente, un "hidrocarbilo" o "heterohidrocarbilo" cíclico. Además, en los términos de heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (tales como heteroalquilo y heterocicloalquilo), los heteroátomos pueden ocupar la posición donde el anillo heterocíclico está unido a la parte restante de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, etc. Los ejemplos no limitantes de heterocíclico incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo), 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofuranoilindol-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

A menos que se especifique de otro modo, el término "arilo" representa un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede estar monosustituido, disustituido o multisustituido. Este puede ser monocíclico o policíclico (preferiblemente 1-3 anillos). Estos están condensados entre sí o conectados covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a un arilo (o anillo) que contiene de 1 a 4 heteroátomos. En una realización ejemplar, el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en B, N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. El heteroarilo puede estar conectado a la parte restante de la molécula mediante un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de arilo o heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzoimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalilo, 5-quinoxalilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes de uno cualquiera de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo mencionados anteriormente se seleccionan entre los sustituyentes aceptables descritos más adelante.

Por motivos de brevedad, cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltio, aralquilo), el arilo incluye el anillo arilo y heteroarilo como se ha definido anteriormente. Por tanto, el término "aralquilo" pretende incluir aquellos grupos en los que el arilo está unido a alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo), incluyendo aquellos alquilo en los que los átomos de carbono (tales como metileno) se han reemplazado por, por ejemplo, átomos de oxígeno, tales como fenoxi metilo, 2-piridiloximetil 3-(1-naftoxi)propilo.

La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede reemplazarse por otro grupo funcional o átomo a través de una reacción de sustitución (por ejemplo, reacción de sustitución nucleófila). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo, yodo; grupos sulfonato, tales como mesilato, tosilato, p-bromobenzenosulfonato, p-tosilato; aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi, etc.

La expresión "grupo protector" incluye, pero sin limitación, "grupos protectores de amino", "grupos protectores de hidroxilo" y "grupos protectores de mercapto". La expresión "grupos protectores de amino" se refiere a un grupo protector que es adecuado para prevenir que sucedan reacciones secundarias en el átomo de nitrógeno de un grupo amino. Un grupo protector de amino representativo incluye, pero sin limitación: formilo; acilo, tal como alcanóilo (tal como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcóxicarbonilo, tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); aril metoxicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); aril metilo, tal como bencilo (Bn), trifenilmetilo (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metilo; sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS). La expresión "grupos protectores de hidroxilo" se refiere a un grupo protector que es adecuado para prevenir reacciones secundarias de un grupo hidroxilo. Un grupo protector de hidroxilo representativo incluye, pero sin limitación: alquilo, tal como metilo, etilo y *tert*-butilo; acilo, tal como alcanóilo (tal como acetilo); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (DPM); sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS).

El compuesto de la presente invención puede prepararse a través de muchos métodos sintéticos que son bien conocidos para el experto en la materia, incluyendo las realizaciones específicas listadas más adelante, las realizaciones obtenidas combinando las realizaciones específicas con otros métodos sintéticos químicos y los métodos alternativos equivalentes que son bien conocidos para el experto en la materia. Las realizaciones preferidas incluyen, pero sin limitación, los ejemplos de la presente invención.

Todos los disolventes utilizados en la presente invención están disponibles en el mercado y pueden utilizarse sin ninguna purificación adicional. Las reacciones se realizan generalmente en una atmósfera inerte de nitrógeno en un disolvente anhidro. Los datos de resonancia magnética nuclear de protón se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III 400 (400 MHz) con los desplazamientos químicos expresados en ppm campo abajo a partir de tetrametilsilano. Los espectros de masas se midieron en un Agilent 1200 Series Plus 6110 (&1956A). La CL/EM o EM de Shimadzu contiene un DAD: SPD-M20A (CL) y un detector Shimadzu Micromass 2020. El espectrómetro de masas está equipado con una fuente de ionización por electronebulización (IEN) operada en un modo positivo o negativo.

La presente invención adopta las siguientes abreviaturas: ag. representa agua; HATU representa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDC representa clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA representa ácido 3-cloroperbenzoico; equiv. representa equivalente, igual-cuantitativo; CDI representa carbonildiimidazol; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DIAD representa

azodicarboxilato de diisopropilo; DMF representa *N,N*-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa benciloxycarbonilo, que es un grupo protector de amino; Boc representa *tert*-butoxicarbonilo, que es un grupo protector de amina; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro sódico; t.a. representa temperatura ambiente; U/N
 5 representa durante una noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-*tert*-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; SOCl₂ representa cloruro de tionilo; CS₂ representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido *p*-toluenosulfónico; NFSI representa *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida; NCS representa 1-cloropirrolidin-2,5-diona; *n*-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; *i*PrOH representa 2-propanol; pf representa punto de fusión.

10

Los compuestos se nombran artificialmente o se nombran mediante el software ChemDraw®, y para los compuestos disponibles en el mercado se utilizan los nombres de directorio de los proveedores.

Breve descripción de los dibujos

15

La figura 1-1 muestra los resultados de un estudio farmacodinámico I *in vivo* de un fármaco sometido a ensayo en un modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo CO-04-0032 de cáncer de colon de ser humano, en donde:

- 1) el número de ratones en cada grupo era de 5;
- 20 2) volumen de dosificación: 10 µl/g según el peso corporal de los ratones. Si la pérdida de peso corporal era superior al 15 %, el régimen de dosificación se ajustaba en consecuencia;
- 3) el disolvente de BKM120: NMP al 10 % + PEG300 al 90 %, VO (vía oral), CD (cada día) x 5 semanas;
- 4) el solvente del Compuesto 11: agua, VO, CD x (durante) 5 semanas.

25 La figura 1-2a muestra los resultados de un estudio farmacodinámico II *in vivo* de un fármaco sometido a ensayo en un modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo CO-04-0032 de cáncer de colon de ser humano, en donde:

- 1) el número de ratones en cada grupo era de 6;
- 2) volumen de dosificación: 10 µl/g según el peso corporal de los ratones. Si la pérdida de peso corporal era superior al 15 %, el régimen de dosificación se ajustaba en consecuencia;
- 30 3) el disolvente de BKM120: NMP al 10 % + PEG300 al 90 %, VO, CD x 4 semanas;
- 4) el solvente del Compuesto 11: agua, VO, CD x 4 semanas;
- 5) el disolvente de los Compuestos 25, 27 y 32: DMSO al 5 % + PEG400 al 60 % + agua al 35 %.

35 La figura 1-2b muestra los resultados de un estudio farmacodinámico II *in vivo* de un fármaco sometido a ensayo en un modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo CO-04-0032 de cáncer de colon de ser humano, en donde:

- 1) el número de ratones en cada grupo era de 6;
- 2) volumen de dosificación: 10 µl/g según el peso corporal de los ratones. Si la pérdida de peso corporal era superior al 15 %, el régimen de dosificación se ajustaba en consecuencia;
- 40 3) el disolvente de BKM120: NMP al 10 % + PEG300 al 90 %, VO, CD x 4 semanas;
- 4) el solvente del Compuesto 11: agua, VO, CD x 4 semanas;
- 5) el disolvente de los Compuestos 25, 27 y 32: DMSO al 5 % + PEG400 al 60 % + agua al 35 %.

45 La **figura 2-1** muestra los resultados de un estudio farmacodinámico I *in vivo* de un fármaco sometido a ensayo en un modelo de ratón de xenoinjerto subcutáneo ST- 02-0013 de cáncer gástrico humano, en donde:

- 1) el número de ratones en cada grupo era de 5;
- 2) volumen de dosificación: 10 µl/g según el peso corporal de los ratones. Si la pérdida de peso corporal era superior al 15 %, el régimen de dosificación se ajustaba en consecuencia;
- 50 3) el disolvente de BKM120: NMP al 10 % + PEG300 al 90 %, VO, CD x 18 días;
- 4) el solvente del Compuesto 11: agua, VO, CD x 18 días;
- 5) el disolvente del Compuesto 15: MC al 1 %, VO, CD x 18 días.

55 La **figura 2-2** muestra los resultados de un estudio farmacodinámico II *in vivo* de un fármaco sometido a ensayo en un modelo de ratón de xenoinjerto subcutáneo ST- 02-0013 de cáncer gástrico humano, en donde:

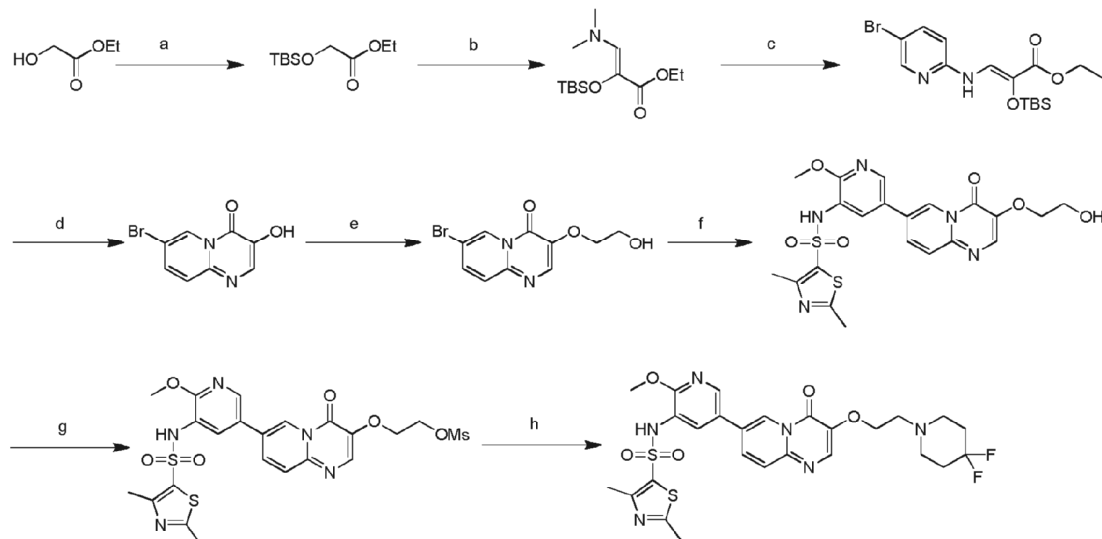
- 1) el número de ratones en cada grupo era de 8;
- 2) volumen de dosificación: 10 µl/g según el peso corporal de los ratones. Si la pérdida de peso corporal era superior al 15 %, el régimen de dosificación se ajustaba en consecuencia;
- 60 3) el disolvente de los Compuestos 25, 27 y 32: DMSO al 5 % + PEG400 al 60 % + agua al 35 %.

REALIZACIONES ESPECÍFICAS

65 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la presente invención con mayor detalle, pero el ámbito de la presente

invención no se limita a los mismos.

Esquema 1:



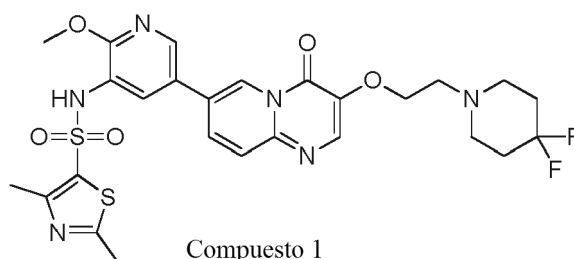
- 5 Condiciones de reacción: a) cloruro de *tert*-butildimetilsililo, 1H-imidazol; b) 1-*tert*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametildiaminometano, calentamiento; c) 2-amino-5-bromopiridina, ácido acético, calentamiento; d) ácido acético, microondas; e) carbonato potásico, DMF, calentamiento; f) R borato (ácido bórico), cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento; g) cloruro de metanosulfonilo, trietilamina, diclorometano, 0 °C; h) 4,4-difluoropiperidina, diisopropiletilamina, acetonitrilo, calentamiento.

10

Ejemplo 1

N-(5-(3-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)etoxi)-4-oxo-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il]-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida

15



Compuesto 1

a) 2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)acetato de etilo

- 20 Se disolvieron glicolato de etilo (100 g, 961 mmol) y 1H-imidazol (130 g, 1,9 mol) en diclorometano (1 l), se pusieron en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (158 g, 1 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se lavó con agua (1 l x 3) y se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (195 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo.
RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 4,14-4,09 (m, 4H), 1,20-1,16 (t, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

25

b) (Z)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo

- Se agitaron a reflujo 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetato de etilo (96 g, 0,44 mol) y 1-*tert*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametildiaminometano (91,9 g, 0,53 mol) durante 24 horas. La mezcla se concentró y el líquido residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (80 g, 66,6 %) en forma de un aceite de color amarillo.
RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 6,68 (s, 1H), 4,13-4,11 (c, 2H), 2,96 (s, 6H), 1,28-1,24 (t, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

30

c) (Z)-3-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acrilato de etilo Se disolvieron (Z)-3-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acrilato de etilo (80 g, 293 mmol) y 2-amino-5-bromopiridina (50,6 g, 293 mmol) en ácido acético (800 ml) y se agitaron a 80 °C durante 2 horas.

5

La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con una solución de carbonato sódico (500 ml) y salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (74 g, 63,0 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8,24 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, 1H), 7,63-7,60 (d, 1H), 6,75-6,72 (d, 1H), 6,57-6,54 (d, 1H), 4,25-4,20 (c, 2H), 1,34-1,30 (t, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

d) 7-Bromo-3-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

15 Se disolvió (Z)-3-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acrilato de etilo (2 g x 34, 169 mmol) en ácido acético (13 ml x 34) y se agitó en condiciones de microondas a 140 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en etanol (50 ml x 34) y se filtró para dar el compuesto del título (20,4 g, 50 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H).

20 e) 7-Bromo-3-(2-hidroxietil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Se disolvieron 2-bromoetanol (933 mg, 7,47 mmol), 7-bromo-3-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (600 mg, 2,49 mmol) y carbonato potásico (1,03 g, 7,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora en una atmósfera protectora de nitrógeno. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

25

f) N-(5-(3-(2-hidroxietil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida

30 Se disolvió 7-bromo-3-(2-hidroxietil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (704 mg, 2,49 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml), y se añadieron N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (1,06 g, 2,49 mmol), carbonato potásico (687 mg, 4,97 mmol) y cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (50 mg). La solución de reacción se agitó para que reaccionara a 100 °C durante 3 horas. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto, y el producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para dar el producto del título (500 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9,09 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,80-7,67 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

40 g) Metanosulfonato de 2-((7-(5-(2,4-dimetiltiazol 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamido)-6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)oxi)etilo

Se disolvieron N-(5-(3-(2-hidroxietoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (50,00 mg, 99,30 μmol) y trietilamina (20,10 mg, 198,60 μmol) en diclorometano y se le añadió cloruro de metanosulfonilo (13,65 mg, 119,16 μmol) a 0 °C. La mezcla se agitó para que reaccionara a 0 °C durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se había completado y después se añadieron diclorometano (10 ml) y agua (8 ml) a la solución de reacción. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (55 mg, 95,2 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

45

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,08 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,43 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,67-7,79 (m, 3H), 4,58-4,66 (m, 2H), 4,43-4,50 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

h) N-(5-(3-(2-(4,4-Difluoro-1-piperidinil)etoxi)-4-oxo-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida

55

Se disolvieron metanosulfonato de 2-((7-(5-(2,4-dimetiltiazol 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamido)-6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)oxi)etilo (50,00 mg, 85,96 μmol) y 4,4-difluoropiperidina (12,50 mg, 103,16 μmol) en acetonitrilo (2 ml) y se les añadió diisopropiletilamina (22,22 mg, 171,93 μmol). La mezcla se agitó para que reaccionara a 50 °C durante 12 horas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para dar el producto del título (15,00 mg, 28,77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

60

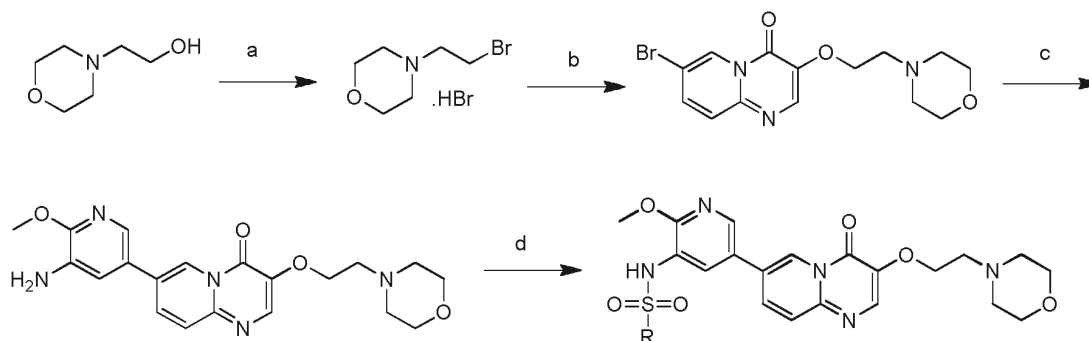
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) ppm 9,11 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,40 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,94-2,97 (m, 2H), 2,78 (d, J = 5,02 Hz, 4H), 2,64 (s,

65

3H), 2,49 (s, 3H), 1,98 - 2,05 (m, 4H).

Los siguientes 5 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 1:

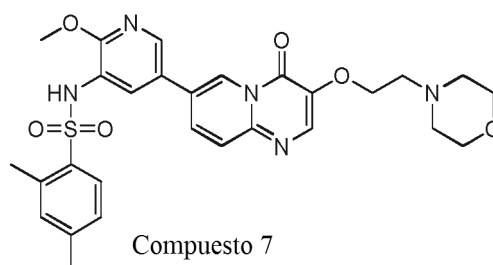
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
2		589
3		572
4		586
5		598
6		517

Esquema 2:

Condiciones de reacción: a) 2-morfolinoetanol, dibromotrifetilfosfina, diclorometano; b) 7-bromo-3-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida; c) 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento; d) cloruro de R-sulfonilo, piridina.

Ejemplo 7

10 2,4-Dimetil-N-(2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida



15 a) Bromhidrato de 4-(2-bromoetil)morfolina

A una solución de 2-morfolinoetanol (4 g, 30,49 mmol) en diclorometano (80 ml), se añadió en lotes dibromotrifetilfosfina (15,45 g, 36,59 mmol) a 0 °C en una atmósfera protectora de nitrógeno. La solución de la mezcla se agitó a 15 °C durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con diclorometano y se secó a presión reducida para dar un sólido de color prácticamente blanco (5,1 g, 60,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 4,06 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,89-3,75 (m, 4H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,56 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H).

25 b) 7-Bromo-3-(2-morfolinoetoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

En una atmósfera protectora de nitrógeno, Se añadieron 7-bromo-3-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1 g, 4,15 mmol), bromhidrato de 4-(2-bromoetil)morfolina (1,14 g, 4,15 mmol) y carbonato potásico (1,72 g, 12,45 mmol) a N,N-dimetilformamida (80 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró para retirar N,N-dimetilformamida. Se añadió diclorometano a la solución concentrada y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró para dar un producto sólido de color pardo (1,3 g, 88,4 %).

RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) ppm δ 9,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 2,2, 9,5 Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 1H), 4,24 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,75-3,56 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,62-2,47 (m, 4H).

c) 7-(5-Amino-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-morfolinoetoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

En una atmósfera protectora de nitrógeno, a una solución mezcla de 7-bromo-3-(2-morfolinoetoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (100 mg, 0,28 mmol), 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-amina

(46 mg, 0,31 mmol) y carbonato potásico (117 mg, 0,85 mmol) en dioxano (5 ml), se añadieron cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (8 mg, 0,008 mmol) y agua (1 ml). La solución de mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró. El

5 producto en bruto resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina y cromatografía líquida preparativa para dar un sólido prácticamente de color blanco (23,82 mg, 22,06 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,82-3,66 (m, 4H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,62 (s a, 4H).

10

d) 2,4-Dimetil-N-(2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida piridin-3-il)

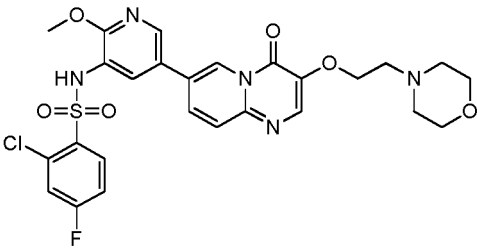
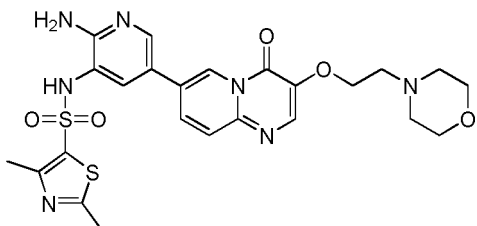
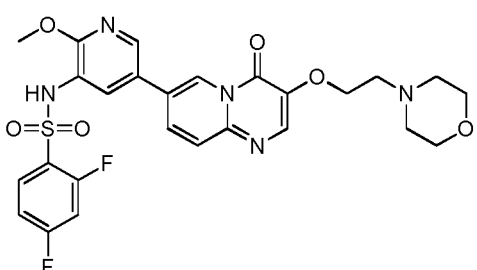
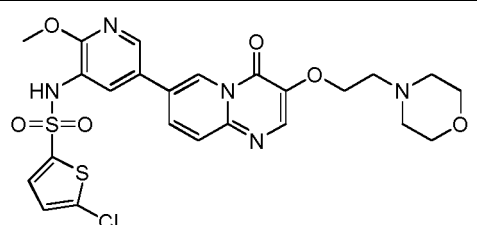
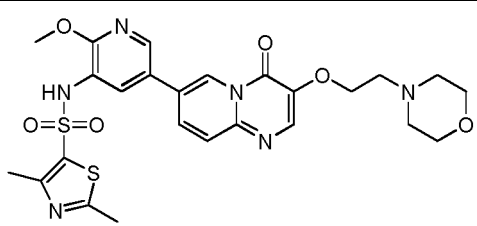
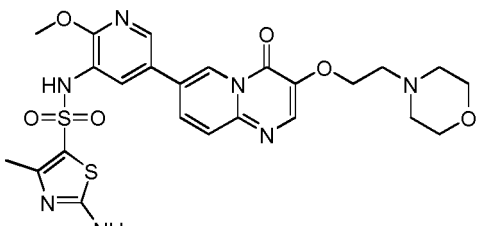
A una solución de 7-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-morfolinoetoxi) -4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (100,00 mg, 251,62 μmol) en piridina (3 ml), se añadió gota a gota cloruro de 2-metil-4-fluorobencenosulfonilo (61,8 mg, 301,94 μmol). La solución de reacción se agitó a 18 °C durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, la piridina se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar un producto sólido

20

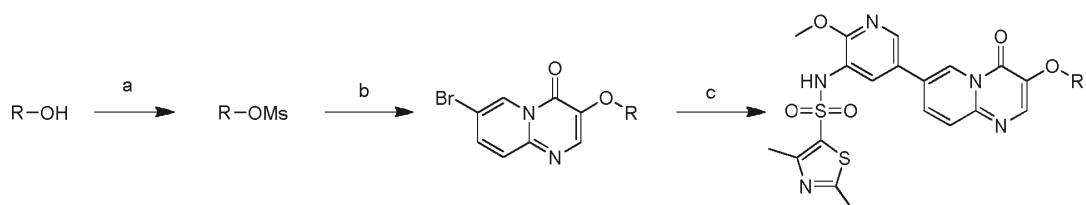
de color amarillo (23,16 mg, 16,11 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,31 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82-3,66 (m, 4H), 2,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,61 (d, J = 4,2 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H).

25 Los siguientes 13 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 7:

Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
8		570
9		556
10		572

(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
11		590
12		558
13		574
14		578
15		573
16		574

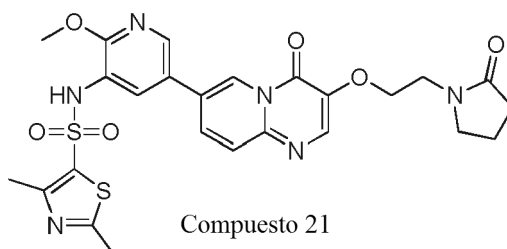
(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
17		544
18		476
19		502
20		588

Esquema 3:

Condiciones de reacción: a) cloruro de metanosulfonilo, trietilamina, diclorometano; b) carbonato potásico, N,N-dimetilformamida; c) N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida, paladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento.

Ejemplo 21

- 10 N-(2-Metoxi-5-(4-oxo-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida



a) Metanosulfonato 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo

A una solución de 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (500,00 mg, 3,87 mmol) y trietilamina (1,17 g, 11,61 mmol) en 5 diclorometano (5 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (531,97 mg, 4,64 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró para dar un producto en bruto (470,00 mg, 58,60 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 10 2,40 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,06 (quint., J = 7,6 Hz, 2H).

b) 7-Bromo-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Una solución mezcla de 7-bromo-3-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (100,00 mg, 414,87 μmol), 15 metanosulfonato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo (257,94 mg, 1,24 mmol) y carbonato potásico (229,36 mg, 1,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 120 °C durante 18 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto (210,00 mg, 79,05 %, pureza: 55 %) en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 2,1, 9,4 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 4,23 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,10-1,86 (m, 2H).

c) N-(2-Metoxi-5-(4-oxo-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin -7-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida

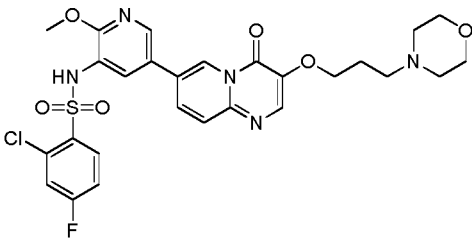
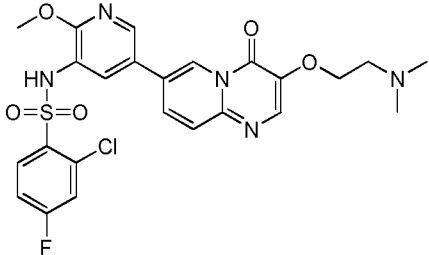
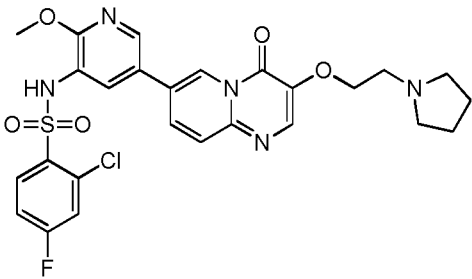
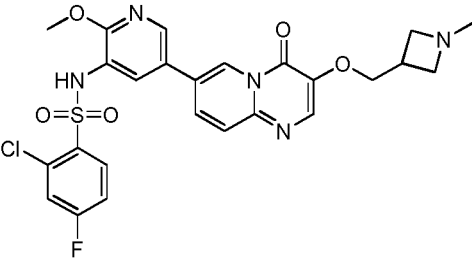
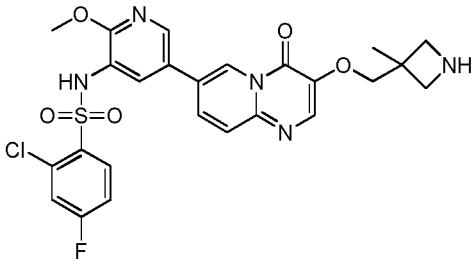
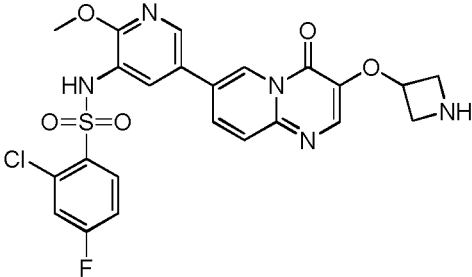
25 En una atmósfera protectora de nitrógeno, a una solución mezcla de 7-bromo-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona (210,00 mg, 327,96 μmol), N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (145,19 mg, 327,96 μmol) y carbonato potásico (135,98 mg, 983,87 μmol) en dioxano (5 ml), se añadieron cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (2,40 mg, 3,28 μmol) y agua (1 ml). La solución de mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró. El residuo concentrado se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto del título (60,07 mg, 30,41 %) en forma de un sólido de color amarillo.

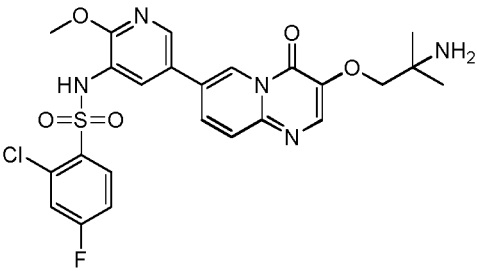
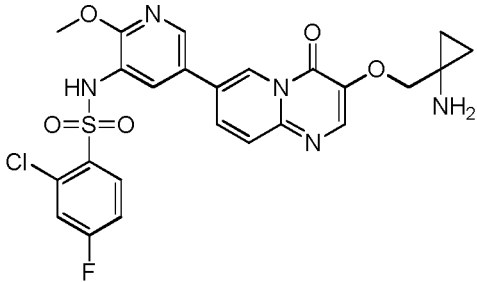
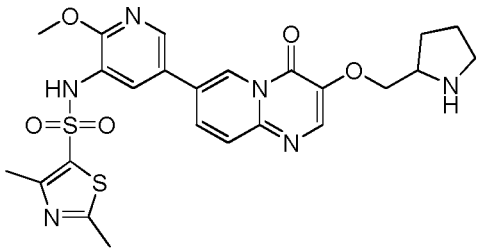
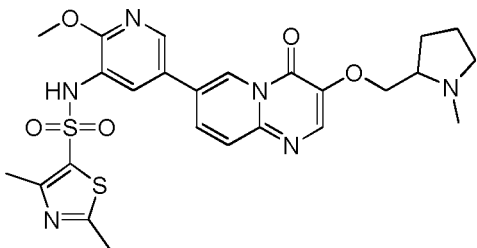
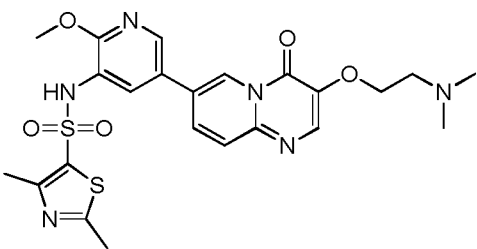
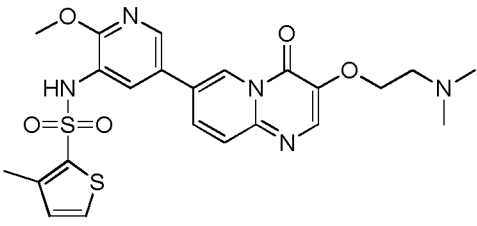
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,20-8,06 (m, 3H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,09 (m, 1H), 4,32 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84-3,65 (m, 4H), 2,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,08 (quint., J = 7,6 Hz, 2H).

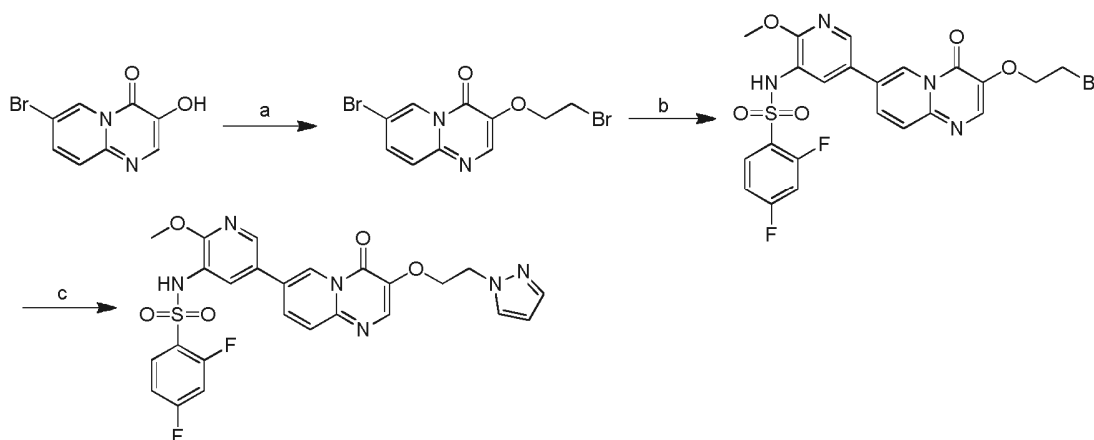
Los siguientes 15 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 21:

40

Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
22		562
23		598

(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
24		604
25		548
27		574
28		560
29		560
30		532

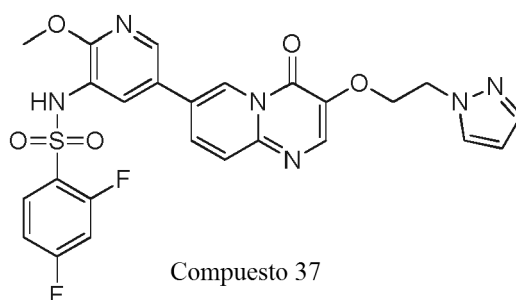
(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
31		548
32		546
33		543
34		557
35		531
36		516

Esquema 4:

Condiciones de reacción: a) 1,2-dibromoetano, carbonato potásico, DMF, calentamiento; b) 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento; c) 1H-pirazol, carbonato de cesio, acetonitrilo, calentamiento.

Ejemplo 37

10 2,4-Difluoro-N-(2-metoxi-5-(4-oxo-3-(2-pirazol-1-il-etoxi)pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida



a) 7-Bromo-3-(2-bromoetoxi)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

15

Se disolvieron 7-bromo-3-hidroxi-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (600,00 mg, 2,49 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,40 g, 7,47 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió carbonato potásico (1,03 g, 7,47 mmol). La mezcla se agitó para que reaccionara a 100 °C durante 1,5 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado y después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (550,00 mg, 63,5 %) en forma de un sólido de color pardo.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,54, 1,71 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,36 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 6,36 Hz, 2H).

b) N-(5-(3-(2-Bromoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonaamida

25

Se disolvió 7-bromo-3-(2-bromoetoxi)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (550,00 mg, 1,58 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (2 ml), y después se añadieron 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (673,67 mg, 1,58 mmol), carbonato potásico (436,74 mg, 3,16 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (117,20 mg, 158,00 μmol) en una atmósfera protectora de nitrógeno. La mezcla se agitó para que reaccionara a 90 °C durante 1,5 horas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título (250,00 mg, 27,89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,03 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,89-7,98 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,32 (s a, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 4,52 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,69 (t, J = 6,36 Hz,

35

2H).

c) 2,4-Difluoro-N-(2-metoxi-5-(4-oxo-3-(2-pirazol-1-il-etoxi)pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

5 Se disolvieron N-(5-(3-(2-bromoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida (50,00 mg, 88,13 μ mol) y 1H-pirazol (9,00 mg, 132,20 μ mol) en acetonitrilo (0,5 ml) y después se añadió carbonato de cesio (57,43 mg, 176,26 μ mol). La mezcla se agitó para que reaccionara a 70 °C durante 2 horas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por

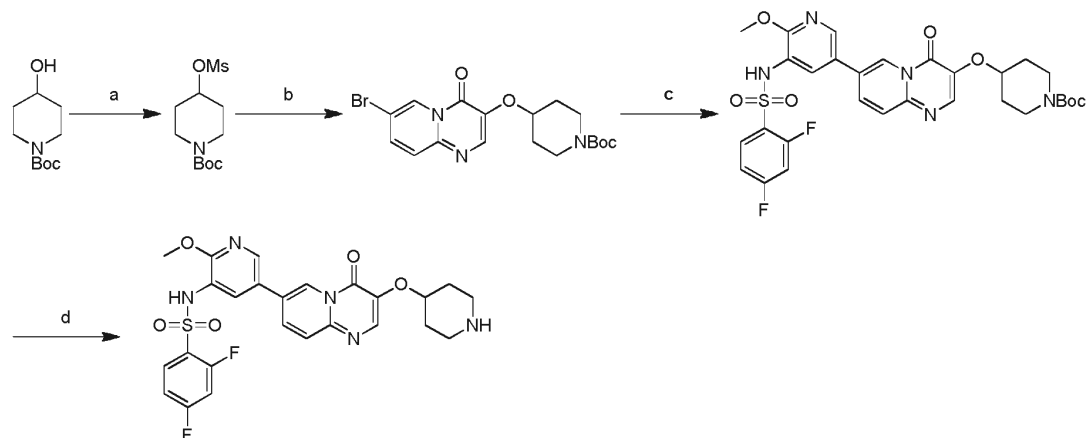
10 cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para dar el producto del título (15,00 mg, 30,69 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ppm 9,00 (d, J = 0,98 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,87-7,99 (m, 3H), 7,61-7,73 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,34 (s a, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 6,26 (t, J = 1,96 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 10,88, 4,28 Hz, 4H), 3,97 (s, 3H).

15

Los siguientes 3 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 37:

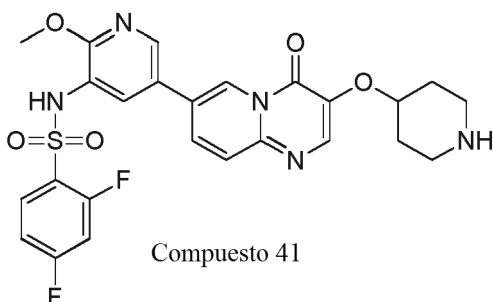
Compuesto	Estructura	EM (EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$
38		569
39		623
40		569

Esquema 5:

Condiciones de reacción: a) cloruro de metanosulfonilo, trietilamina, diclorometano, de 0 °C a temperatura ambiente; b) carbonato potásico, DMF, calentamiento; c) R borato (ácido bórico), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento; d) ácido clorhídrico-acetato de etilo, acetato de etilo, temperatura ambiente.

Ejemplo 41

10 2,4-Difluoro-N-(2-metoxi-5-(4-oxo-3-(piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida



a) 4-((Metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15

Se disolvieron 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 4,97 mmol) y trietilamina (1 g, 9,95 mmol) en diclorometano (4 ml), y después se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1 g, 8,72 mmol) a 0 °C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó para que reaccionara durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo para detener la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,6 g, un producto en bruto) en forma de un sólido de color rojo.

20

b) 4-((7-Bromo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25

Se disolvieron 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,72 mmol), 7-bromo-3-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (115 mg, 0,48 mmol) y carbonato potásico (198 mg, 1,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó para que reaccionara a 120 °C durante 2 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (170 mg, 84 %) en forma de un sólido de color rojo.

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,14-9,10 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 4,90-4,88 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,71-3,70 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

35

c) 4-((7-(5-(2,4-Difluorobencenosulfonamido)-6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)oxi)piperidin-1-

carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron 4-((7-bromo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,3 mmol), 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (130 mg, 0,3 mmol), carbonato potásico (85 mg, 0,61 μ mol) y cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (22 mg, 0,03 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno y en condiciones de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (80 mg, 30 %) en forma de un aceite de color rojo.

10

d) Clorhidrato de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4-oxo-3-(piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

Se disolvió 4-((7-(5-(2,4-difluorobencenosulfonamido)-6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (28 mg, 0,043 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico/acetato de etilo (15 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró y el sólido se evaporó mediante rotación a sequedad para dar el producto del título (7,4 mg, 29 %) en forma de un sólido de color pardo.

15

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) ppm 9,24 (s, 1H), 8,47-8,46 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 4,85-4,84 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,19 (s, 4H).

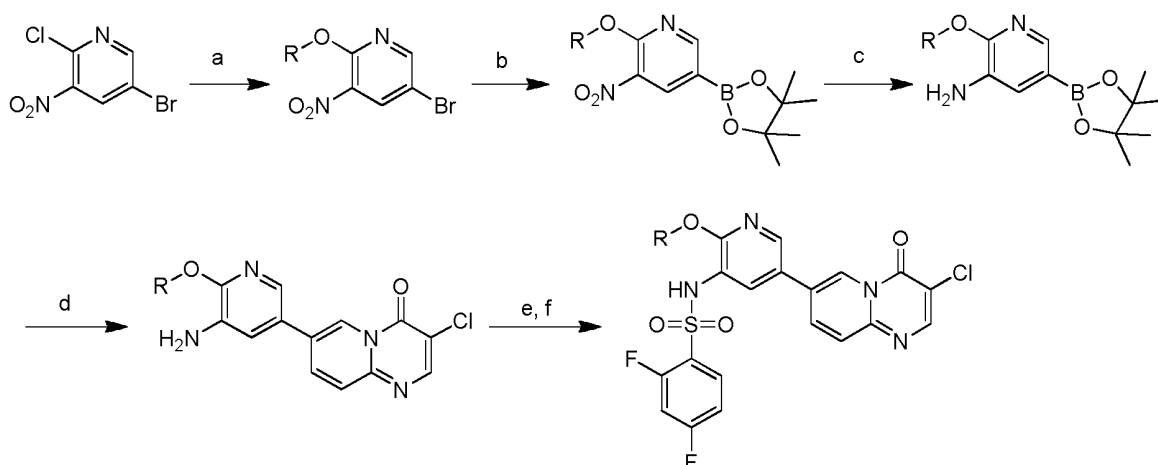
20

Los siguientes 3 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 41:

Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
42		558
43		532
44		530

25

Esquema 6:

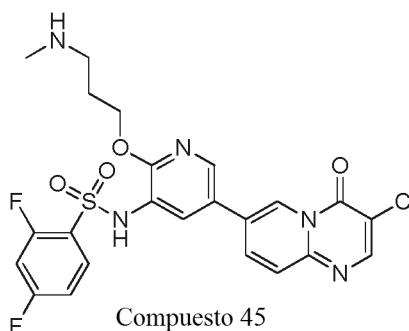


Condiciones de reacción: a) 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina, R alcohol, hidróxido potásico, carbonato potásico, 2-(2-metoxietoxi)-N,N-di[2-(2-metoxietoxi)etil]etanamina, tolueno; b) 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, acetato potásico, dioxano, calentamiento; c) Pd/C, metanol; d) 7-bromo-3-cloro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento; e) cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo, piridina; f) ácido clorhídrico/dioxano, dioxano.

10 Ejemplo 45

N-[5-(3-Cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-2-(3-(metilamino)propoxi) bencenosulfonamida

piridin-3-il]-2,4-difluoro-



15

a) (3-((5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)propil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución mezcla de hidróxido potásico (723 mg, 12,89 mmol) y carbonato potásico (1,78 g, 12,89 mmol) en tolueno (30 ml), se añadieron 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (1,8 g, 7,58 mmol), (3-hidroxipropil) (metil)carbamato de *tert*-butilo (1,72 g, 9,1 mmol) y 2-(2-metoxietoxi)-N,N-di[2-(2-metoxietoxi)etil]etanamina (245 mg, 0,758 mmol). La solución de mezcla se agitó a 15 °C durante 18 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 20:1-4:1) para dar el compuesto del título (1,5 g, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

b) Metil(3-((3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo

En una atmósfera protectora de nitrógeno, a una solución mezcla de (3-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)propil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 3,84 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,17 g, 4,61 mmol) y acetato potásico (1,13 g, 11,53 mmol) en dioxano (30 ml), se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (97 mg, 0,11 mmol). La solución de mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción según detección, la solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía sobre gel

de sílice para dar un producto en bruto (0,9 g, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,04 (s a, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (s, 12H).

5 c) (3-((3-Amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)propil)(metil) carbamato de *terc*-butilo

Se añadió Pd/C (90,00 mg) a una solución de metil(3-((3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)propil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 2,06 mmol) en metanol (10 ml). La solución de mezcla se agitó a 15 °C durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la finalización de la reacción según detección, la solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto (870 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 7,93 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (s a, 2H), 2,85 (s a, 3H), 2,00 (s a, 2H), 1,41 (s a, 9H), 1,31 (s, 12H).

15 d) (3-((3-Amino-5-(3-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

En una atmósfera protectora de nitrógeno, a una solución mezcla de 7-bromo-3-cloro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (503 mg, 1,94 mmol), (3-((3-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (790 mg, 1,94 mmol) y carbonato sódico (1 M, 4,85 ml, 4,85 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió cloruro de 1,1-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (17 mg, 0,019 mmol) a temperatura ambiente. La solución de mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción según detección, la solución de reacción se filtró y el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (600 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

25 9,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 2,1, 9,2 Hz, 1H), 7,84-7,66 (m, 2H), 7,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,45 (s a, 2H), 3,43 (s a, 2H), 2,88 (s a, 3H), 2,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

e) (3-((5-(3-Cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-3-(2,4-difluorobencenosulfonamido)piridin-2-il)oxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

30 Se añadió cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (333 mg, 1,57 mmol) a una solución mezcla de (3-((3-amino-5-(3-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin -7-il)piridin-2-il)oxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,3 mmol) en piridina (5 ml). La solución de mezcla se dejó reaccionar a 15 °C durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró. El producto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (404 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35 f) N-[5-(3-Cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-2-(3-(metilamino)propoxi)piridin-3-il]-2,4-difluorobencenosulfonamida

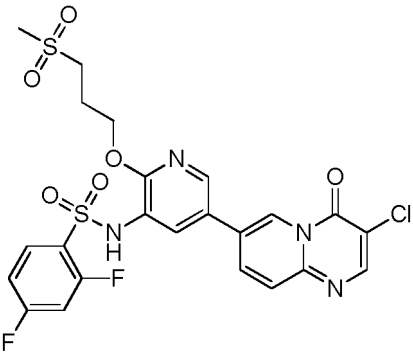
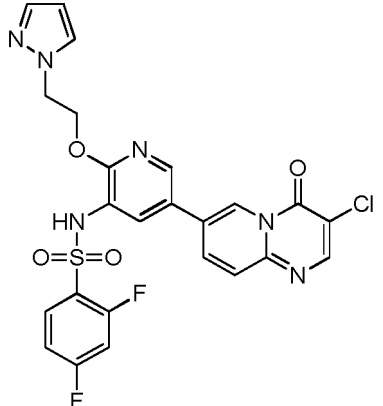
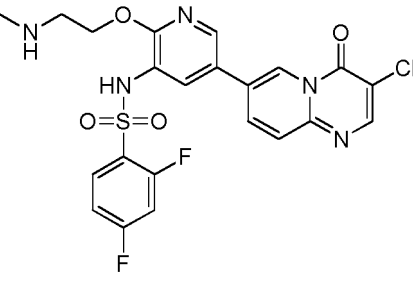
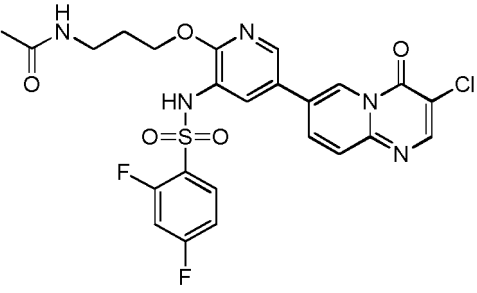
A una solución de (3-((5-(3-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin -7-il)-3-(2,4-difluorobencenosulfonamido)piridin-2-il)oxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (450 mg, 0,43 mmol) en dioxano (30 ml), se añadió una solución de ácido clorhídrico/dioxano (4 ml). La solución de la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró. Al residuo concentrado se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico. El precipitado se retiró por filtración y se bombeó a sequedad, y se lavó con diclorometano para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (175,56 mg, 75,9 %).

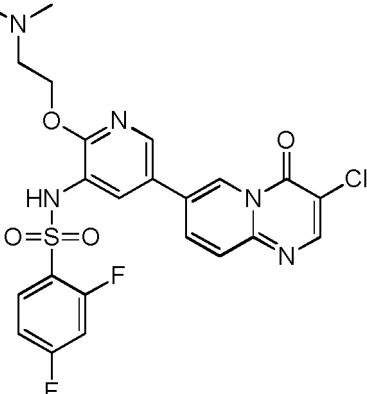
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 2,0, 9,3 Hz, 1H), 8,02-7,89 (m, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 7,19-7,09 (m, 1H), 4,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

Los siguientes 5 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 45:

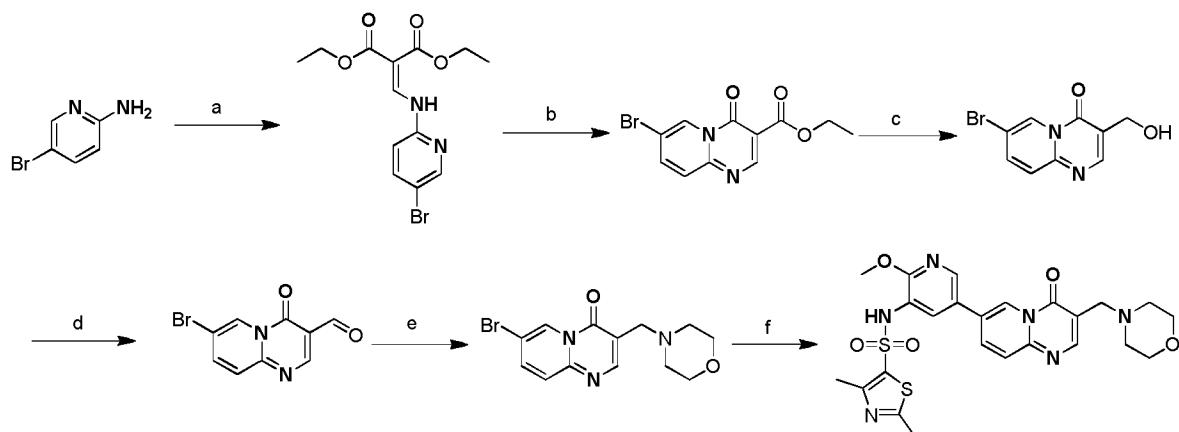
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
-----------	------------	----------------------------

55

(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
46		585
47		559
48		522
49		564

(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
50		536

Esquema 7:



5

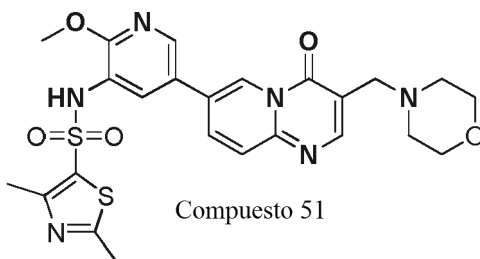
Condiciones de reacción:

- a) etoximetilenomalonato de dietilo, etanol, calentamiento; b) oxibromuro de fósforo, calentamiento; c) DIBAL-H, tetrahydrofurano, -5 °C-0 °C; d) dióxido de manganeso, dioxano, calentamiento; (e) morfolina, triacetoborohidruro sódico, ácido acético, metanol, calentamiento; f) N-[2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]-2,4-dimetil-5-sulfonamida, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento.

Ejemplo 51

15

N-(2-Metoxi-5-(3-(morfolinometil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida



20 a) 2-(((5-Bromopiridin-2-il)amino)metileno)malonato de dietilo

Se pusieron 2-amino-5-bromopiridina (1,72 g, 9,94 mmol) y etoximetilenomalonato de dietilo (4,51 g, 20,87 mmol) en un matraz de fondo redondo y la mezcla se agitó para que reaccionara a 130 °C durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado y después la mezcla se enfrió a 25 °C y se filtró. La torta de filtro se aclaró con éter de petróleo (20 ml x 3) para dar el compuesto del título (3,14 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 11,10 (d, J = 12,47 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 12,72 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,56, 2,45 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 4,21-4,34 (m, 4H), 1,35 (dt, J = 16,02, 7,15 Hz, 6H).

b) 7-Bromo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo

- 10 Se pusieron 2-(((5-bromopiridin-2-il)amino)metileno)malonato de dietilo (21,76 g, 63,41 mmol) y oxibromuro de fósforo (54,54 g, 190,23 mmol) en un matraz de fondo redondo y la mezcla se agitó para que reaccionara a 80 °C durante 4 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y después se añadió lentamente a agua helada. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de carbonato sódico y el pH se ajustó a aproximadamente 8. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (300 ml x 3) y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (200 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (18,8 g, 99,8 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,36 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 9,26, 1,98 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,26 Hz, 1H), 4,42 (c, J = 7,06 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,06 Hz, 3H).

20 c) 7-Bromo-3-(hidroximetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- Se puso 7-bromo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (5,00 g, 16,83 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (150 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas. Se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (50,49 mmol) en tolueno (50 ml) a la mezcla anterior a -5 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. Se añadió lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3), se lavó con salmuera saturada (200 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,1 g, 25,6 %) en forma de un bloque sólido de color rojo.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,15 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 9,54, 2,20 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H).
- 30

d) 7-Bromo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbaldehído

- 35 Se puso 7-bromo-3-(hidroximetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,7 g, 2,74 mmol) disuelta en dioxano (15 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se le añadió dióxido de manganeso (2,39 g, 27,44 mmol). La mezcla se agitó para que reaccionara a 80 °C durante 3 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado y la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,6 g, 86,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 10,38 (s, 1H), 9,39 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 9,26, 2,21 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,26 Hz, 1H).

e) 7-Bromo-3-(morfolinometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

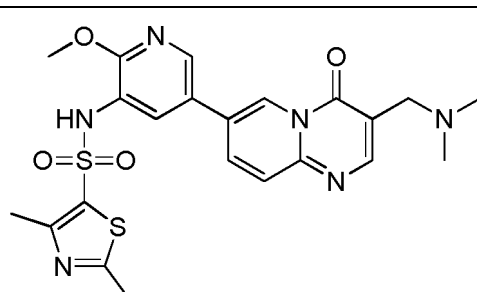
- 45 Se puso 7-bromo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbaldehído (88,00 mg, 347,75 µmol) disuelto en metanol (4 ml) en un vial de palomilla de 10 ml y se le añadieron morfolina (45,44 mg, 521,63 µmol) y AcOH (41,77 mg, 695,51 µmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió triacetoborohidruro sódico (294,81 mg, 1,39 mmol) a la solución de reacción mencionada anteriormente y la agitación se continuó a 50 °C durante 12 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado y después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (45 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,13 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,41, 2,08 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 3,68-3,73 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,57 (s a, 4H).

55 f) N-(2-Metoxi-5-(3-(morfolinometil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida

- Se disolvió 7-bromo-3-(morfolinometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (60,00 mg, 185,09 µmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml), y se añadieron N-[2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (86,60 mg, 203,60 µmol), carbonato potásico (51,16 mg, 370,18 µmol) y cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (13,54 mg, 18,51 µmol) en una atmósfera protectora de nitrógeno. La mezcla se agitó para que reaccionara a 80 °C durante 2 horas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para dar el producto del título (50,00 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,23 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 9,04, 1,76 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,76
- 60
- 65

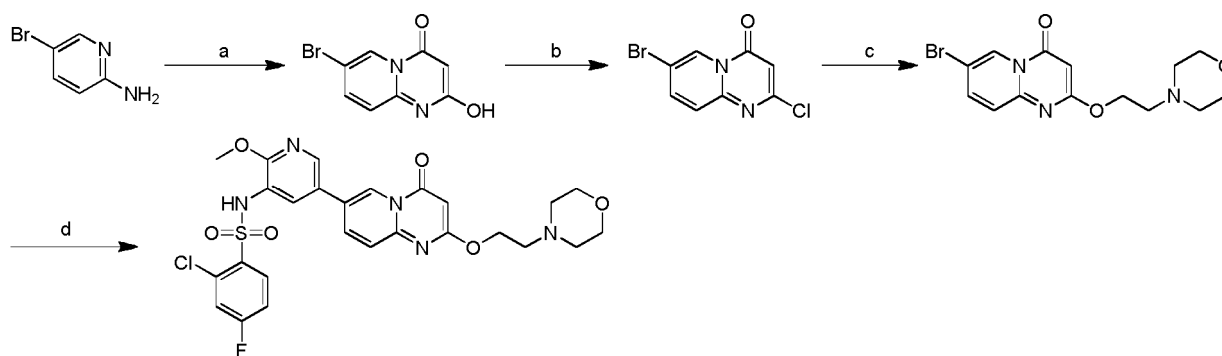
(t, J = 4,41 Hz, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,59 (s, 7H).

El siguiente compuesto 1 también se sintetizó con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 51:

Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
52		501

5

Esquema 8:



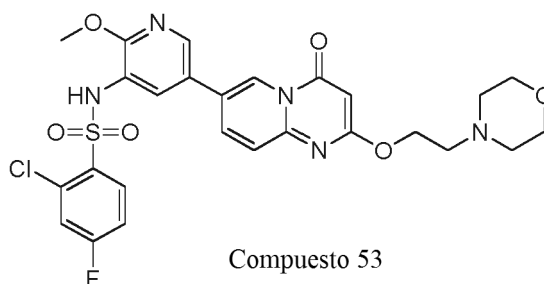
- 10 Condiciones: a) cloruro de malonilo, diclorometano, temperatura ambiente; b) oxícloruro de fósforo, reflujo; c) N-(2-hidroxipropil)morfolina, hidruro sódico, tetrahidrofurano, de 0 °C a temperatura ambiente; d) R borato (ácido bórico), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento.

Ejemplo 53

15

2-Cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(2-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]

pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida



Compuesto 53

20

a) 7-Bromo-2-hidroxi-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona

Se puso 2-amino-5-bromopiridina (1,0 g, 5,7 mmol) disuelta en diclorometano (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se añadió gota a gota cloruro de malonilo (977 mg, 6,9 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición gota a gota, la solución de reacción se calentó a 15 °C y se agitó para que reaccionara a 15 °C durante 48 horas. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y la torta de filtro se aclaró con diclorometano (20 ml) para dar el compuesto del título (1,4 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

25

b) 7-Bromo-2-cloro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Se puso 7-bromo-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (900 mg, 3,73 mmol) disuelta en oxiclورو de fósforo (8 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y la mezcla se agitó para que reaccionara a 110 °C durante 18 horas. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua (50 ml) a temperatura ordinaria para detener la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (300 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,99 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,56 (s, 1H).

c) 7-Bromo-2-(2-morfolinoetoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

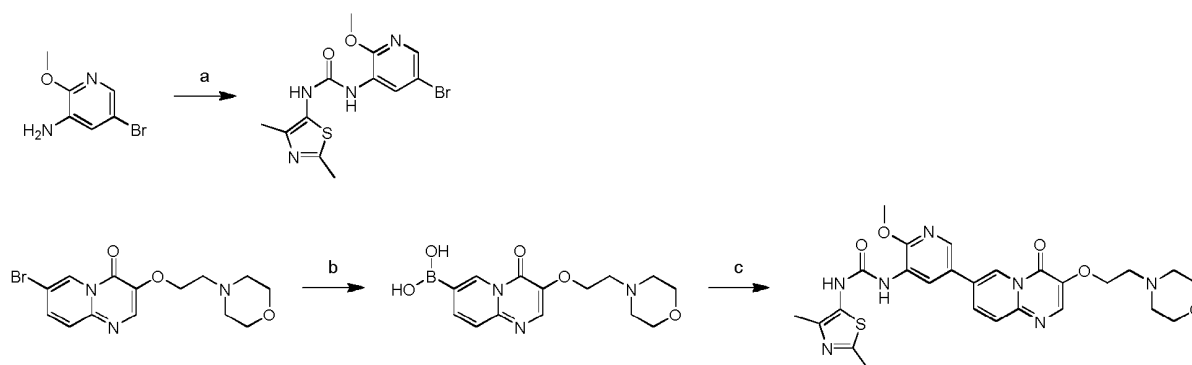
Se puso N-(2-hidroxipropil)morfolina (404 mg, 3,08 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (5 ml) en un vial de fondo redondo de 50 ml, se añadió hidruro sódico (308 mg, 7,71 mmol, pureza del 60 %) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota 7-bromo-2-(2-morfolinoetoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (200 mg, 770 µmol). La solución de reacción se calentó a 15 °C y la mezcla se agitó para que reaccionara durante 3 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (50 ml) para detener la reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto del título (40 mg, 14 %).

d) 2-Cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(2-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

Se disolvió 7-bromo-2-(2-morfolinoetoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (70 mg, 197 µmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml), y se añadieron 2-cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (87 mg, 197 µmol), carbonato potásico (54 mg, 395 µmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (7 mg). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para dar el producto del título (50 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) ppm 9,08 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,58-4,48 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,76 (s a, 4H), 2,85 (s a, 2H), 2,62 (s a, 3H).

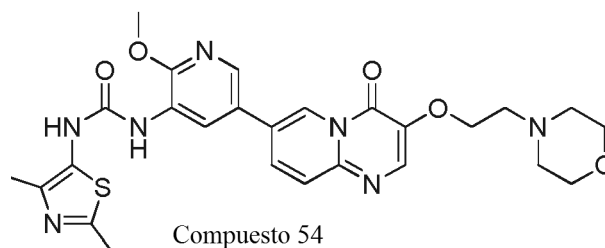
Esquema 9:



Condiciones de reacción: a) trifosgeno, trietilamina, 2,4-dimetil-5-aminotiazol, 0 °C; diclorometano anhidro, temperatura ambiente; b) cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, acetato potásico, bis(pinacolato)diboro, dioxano anhidro, calentamiento; c) 1-(2-metoxi-5-bromopiridin-3-il)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)urea, dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio, trihidrato de fosfato potásico, tetrahidrofurano, agua y calentamiento.

Ejemplo 54

1-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)-3-(2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetil)-4-oxo-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)urea



a) 1-(2-Metoxi-5-bromopiridin-3-il)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)urea

- 5 Se pusieron 2-metoxi-3-amino-5-bromopiridina (100,00 mg, 492,52 μ mol), trietilamina (498,38 mg, 4,93 mmol) y diclorometano anhidro (5 ml) en un matraz de tres bocas y fondo redondo de 10 ml, se añadió lentamente, gota a gota, una solución de trifosgeno (438,47 mg, 1,48 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C en una atmósfera protectora de nitrógeno y la mezcla se agitó para que reaccionara a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 2,4-dimetil-5-aminotiazol (162,20 mg, 985,04 μ mol) a 0 °C en una atmósfera protectora de nitrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado y después se añadió agua (50 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron, y el compuesto del título (85,00 mg, 48 %) se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice.
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) ppm δ 8,57 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

b) Ácido (3-(2-morfolinoetil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)borónico

- Se puso 7-bromo-3-(2-morfolinoetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (200,00 mg, 564,65 μ mol) en un matraz de fondo redondo de boca larga de 10 ml y se disolvió en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadieron bis(pinacolato)diboro (430,16 mg, 1,69 mmol), acetato potásico (221,57 mg, 2,26 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (41,32 mg, 56,47 μ mol) en una atmósfera protectora de nitrógeno. La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 2 horas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se extrajo con agua (20 ml x 3). Las fases acuosas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (120,00 mg, un producto en bruto). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.
- 25

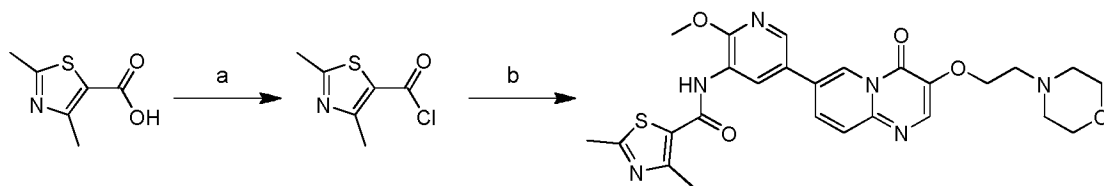
c) 1-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)-3-(2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)urea

- 30 A una solución de ácido (3-(2-morfolinoetil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)borónico (120,00 mg, un producto en bruto) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml), se añadieron 1-(2-metoxi-5-bromopiridin-3-il)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)urea (30,00 mg, 83,98 μ mol), trihidrato de fosfato potásico (38,68 mg, 167,96 μ mol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (5,47 mg, 8,40 μ mol). La mezcla se dejó reaccionar a 80 °C durante 5 horas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para dar el producto del título (24,00 mg, 52 %).
- 35 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm δ 8,92 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,01-8,03 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 4,19-4,22 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 4H), 2,67-2,70 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 7H), 2,23 (s, 3H).

- 40 El siguiente compuesto 1 también se sintetizó con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 54:

Compuesto	Estructura	EM (EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$
55		569

Esquema 10:

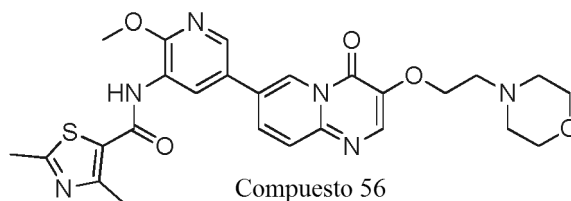


Condiciones de reacción:

a) cloruro de sulfóxido, diclorometano, temperatura ambiente; b) 7-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-morfolinoetoxy)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, DMF, calentamiento.

Ejemplo 56

N-(2-Metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxy)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida



a) Cloruro de 2,4-dimetiltiazol-5-carbonilo

Se pusieron ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (50,0 mg, 0,318 mmol) y diclorometano (2 ml) en un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadió cloruro de sulfóxido (378,43 mg, 3,18 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó para que reaccionara a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color negro, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

b) N-(2-Metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxy)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida

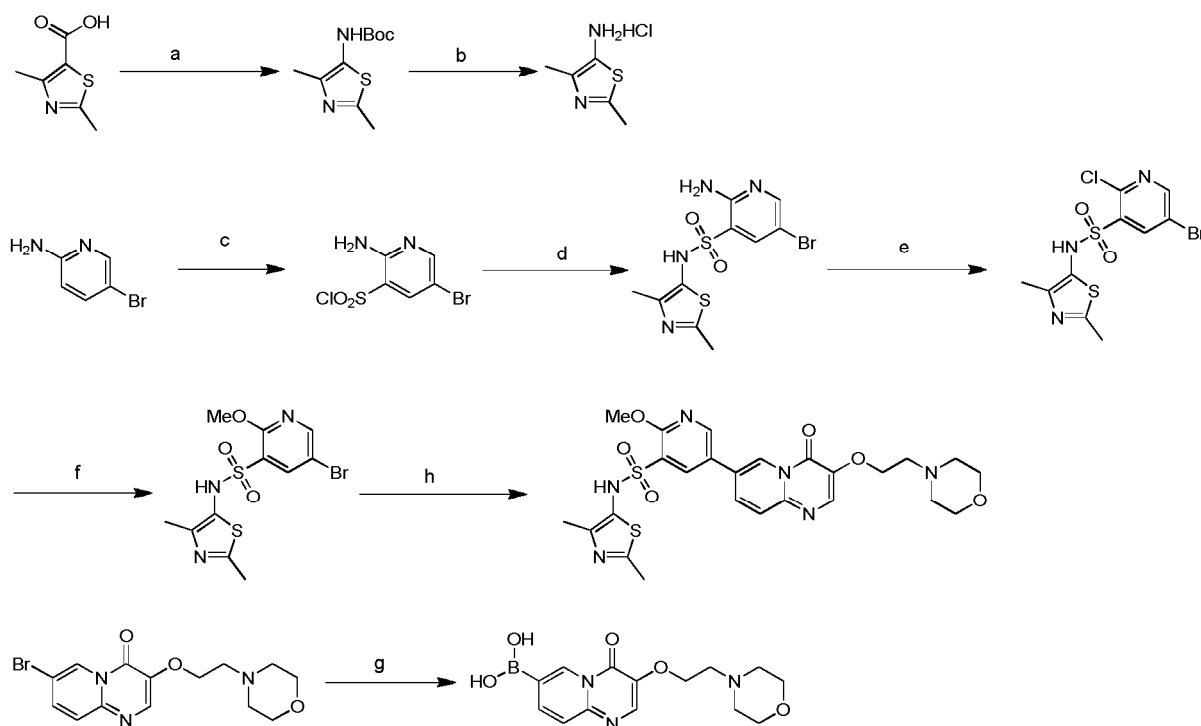
Se pusieron cloruro de 2,4-dimetiltiazol-5-carbonilo (50,0 mg, 0,284 mmol), 7-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-morfolinoetoxy)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (113,1 mg, 0,284 mmol) y DMF (0,5 ml) en un matraz de fondo redondo de 10 ml y la reacción se agitó a 60 °C durante 0,5 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado y después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante una placa cromatográfica preparativa de capa fina para dar el compuesto del título (10 g, 80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) ppm δ 9,19 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 4,50-4,52 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,97 (s, 4H), 3,59 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,73 (d, 1H).

El siguiente compuesto 1 también se sintetizó con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 56:

Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
57		554

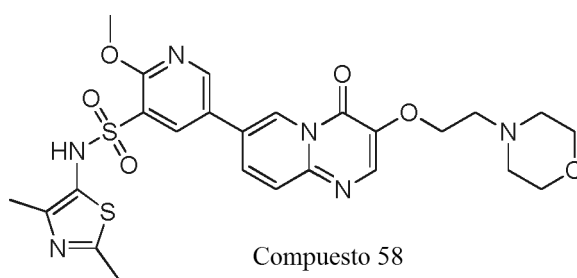
Esquema 11:



Condiciones de reacción: a) trietilamina, difenilfosforilazida, *tert*-butanol, calentamiento; b) ácido clorhídrico-acetato de etilo, temperatura ambiente; c) ácido clorosulfónico, calentamiento; d) piridina, 2,4-dimetil-5-aminotiazol, dioxano, calentamiento; e) nitrito sódico, ácido clorhídrico concentrado, baño de hielo; f) metóxido sódico, metanol, calentamiento; g) bis(pinacolato)diboro, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, acetato potásico, dioxano, calentamiento; h) ácido (3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)borónico, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento.

10 Ejemplo 58

N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-sulfonamida



15

a) (2,4-Dimetiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo

Se pusieron ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (700,00 mg, 4,45 mmol), difenilfosforilazida (1,65 g, 6,00 mmol), trietilamina (1,13 g, 11,13 mmol) y *tert*-butanol (35 ml) en un matraz de fondo redondo de una sola boca y 100 ml y la mezcla se agitó para que reaccionara a 85 °C durante 4 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió H₂O (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron, y el filtrado se evaporó rotativamente a sequedad. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (900,00 mg, 88,54 %).

25

b) Clorhidrato de 2,4-dimetil-5-aminotiazol

Se disolvió (2,4-dimetiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo en ácido clorhídrico-acetato de etilo (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó rotativamente a sequedad. El producto en bruto resultante se suspendió con acetato de etilo para dar el compuesto del título (700 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

5

c) Cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo

Se puso ácido clorosulfónico (136,18 g, 57,80 mmol) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml y se enfrió a -15 °C, y después se le añadió gota a gota 2-amino-5-bromopiridina (10,00 g, 57,80 mmol) en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó gradualmente a 160 °C en un baño de aceite y se agitó durante 5 horas con calentamiento. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en hielo. Después fundirse el hielo, el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua enfriada con hielo para dar el compuesto del título (10,00 g, 63,72 %).

10

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

d) 2-Amino-5-bromo-N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)piridin-3-sulfonamida

Una solución de cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo (164,90 mg, 607,33 mmol) en dioxano (3 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml y se enfrió a 0 °C, y se le añadieron piridina (196,00 mg, 2,48 mmol) y clorhidrato de 2,4-dimetil-5-aminotiazol (100,00 mg, 607,33 mmol). La solución de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, y después se calentó a 50 °C y se dejó reaccionar durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en una solución mezcla de diclorometano y metanol (diclorometano: metanol = 20:1). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se filtró, el filtrado resultante se evaporó rotativamente a sequedad y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (60,00 mg, 27,20 %).

20

25

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

30 e) 2-Cloro-5-bromo-N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)piridin-3-sulfonamida

Se puso 2-amino-5-bromo-N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)piridin-3-sulfonamida (100,00 mg, 275,29 μmol) en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se enfrió a 0 °C, y se le añadió ácido clorhídrico concentrado (7 ml). Después, se le añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito sódico (855,00 mg, 12,39 mmol, 1,5 ml) a 0 °C. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se filtró, y el filtrado se ajustó a pH 8 con una solución saturada de bicarbonato sódico. La solución resultante se evaporó rotativamente a sequedad y después se disolvió en una solución mezcla de diclorometano y metanol (diclorometano: metanol = 10:1). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó rotativamente a sequedad y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía de capa fina para dar el compuesto del título (30,00 mg, 28,48 %).

35

40

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

f) 2-Metoxi-5-bromo-N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)piridin-3-sulfonamida

Una solución de 2-cloro-5-bromo-N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)piridina-3-sulfonamida (30,00 mg, 78,39 μmol) y metóxido sódico (10,00 mg, 185,19 μmol) en metanol se puso en un tubo para microondas cerrado herméticamente y se calentó a 110 °C y se agitó durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió bicarbonato sódico saturado (5 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron rotativamente a sequedad para dar el compuesto del título (20,00 mg, 67,45 %).

45

50

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

g) Ácido (3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)borónico

55

Una solución de 7-bromo-3-(2-morfolinoetoxi)-4H-4-oxo-pirido[1,2-a] pirimidina (80,00 mg, 225,86 μmol), bis(pinacolato)diboro (172,06 mg, 677,58 μmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (49,58 mg, 67,76 μmol) y acetato potásico (66,50 mg, 677,58 μmol) en dioxano (3 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de una sola boca y 50 ml y se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción, se le añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se evaporó rotativamente a sequedad y el producto en bruto resultante se suspendió con una solución mezcla de diclorometano y metanol (diclorometano: metanol = 20:1) y se filtró para dar el compuesto del título (60,00 mg, 83,24 %).

60

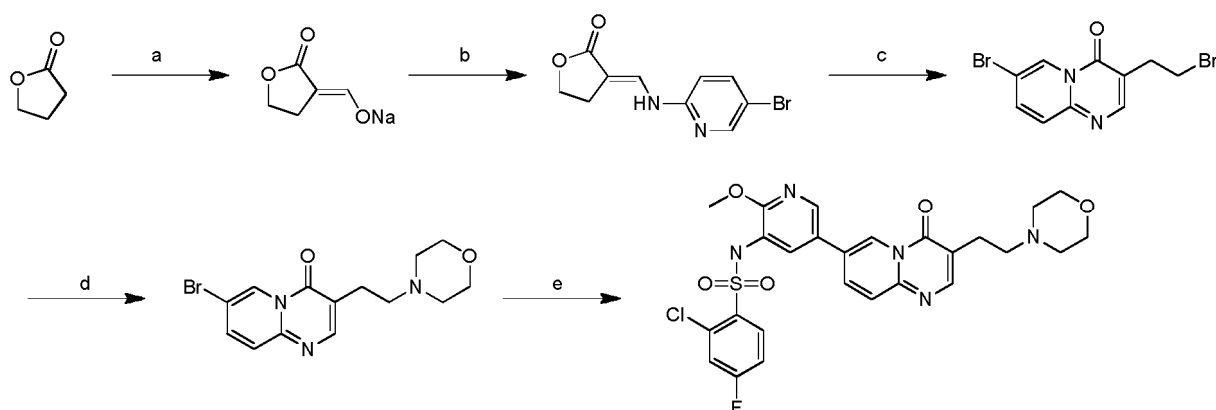
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, a., 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (s, a, 2H), 3,73 (s, a, 4H), 2,87 (s, a, 2H), 2,65 (s, a, 4H), 1,22 (s, 4H).

65

h) N-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)-2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-sulfonamida

5 Se disolvieron 2-metoxi-5-bromo-N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)piridin-3-sulfonamida (20,00 mg, 52,87 μ mol), ácido (3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il) borónico (60,00 mg, 188,02 μ mol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (3,87 mg, 5,29 μ mol) y carbonato potásico (21,92 mg, 158,61 μ mol) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml). La solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción, la solución se evaporó rotativamente a sequedad y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para dar el compuesto del título (5,00 mg, 16,51 %). RMN 1 H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 4H), 2,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,66 (s, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); EM (IEN) m/z: 573 (M+H $^+$).

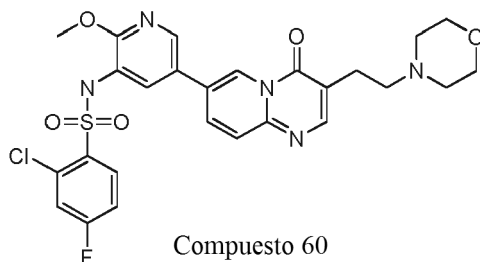
15 Esquema 13:



Condiciones de reacción: a) formiato de etilo, hidruro sódico, dimetoxietano, calentamiento; b) 5-bromopiridin-2-amina, acetato de amonio, calentamiento; c) oxibromuro de fósforo, calentamiento; d) carbonato de cesio, acetonitrilo, calentamiento; e) R ácido bórico (borato), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, carbonato potásico, dioxano, agua, calentamiento.

Ejemplo 60

25 2-Cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-(2-etilmorfolinil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a] pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida



Compuesto 60

30 a) (E)-(2-Oxo-dihidrofuran-3(2H)-ilideno)metóxido sódico

Se añadió lentamente hidruro sódico (0,93 g, 23,23 mmol) en lotes a un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía dimetoxietano (96 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de dihidrofuran-2(3H)-ona (2 g, 23,23 mmol) y formiato de etilo (1,72 g, 23,23 mmol) en dimetoxietano (12 ml) con agitación y después se añadió etanol (0,15 ml). La solución de reacción se agitó para que reaccionara a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C y se filtró, y la torta de filtro se aclaró con acetato de etilo (20 ml x 3) para dar el compuesto del título (2,1 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo-verde. RMN 1 H (400 MHz, D $_2$ O) ppm δ 8,45-8,31 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 2,71 (t, 2H).

b) (E)-3-(((5-Bromopiridin-2-il)amino)metilideno)dihidrofuran-2(3H)-ona

Se pusieron (E)-(2-oxo-dihidrofuran-3(2H)-ilideno)metóxido sódico (1,42 g, 10,4 mmol), 5-bromopiridin-2-amina (1,2 g, 6,94 mmol) y acetato amónico (2,67 g, 34,68 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitaron para que reaccionaran a 120 °C durante 1 hora. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado y después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua enfriada con hielo. Se precipitó un sólido y se filtró. La torta de filtro se aclaró con agua (20 ml x 3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido en bruto. Después, el sólido en bruto se suspendió con éter de petróleo (30 ml) para dar el compuesto del título (1,4 g, 75 %) en forma de un sólido de color gris.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8,29 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 2,90 (dt, 2H).

c) 7-Bromo-3-(2-bromoetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Se pusieron (E)-3-(((5-bromopiridin-2-il)amino)metilideno)dihidrofuran-2(3H)-ona (1,4 g, 5,2 mmol) y oxibromuro de fósforo (6,98 g, 24,35 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitaron para que reaccionaran a 0 °C durante 1,5 horas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado y después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se ajustó a pH 8 y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (1,2 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9,17 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,21 (t, 2H).

d) 7-Bromo-3-(2-etilmorfolinil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

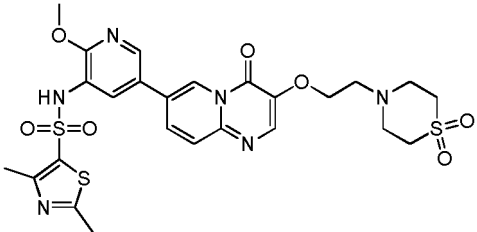
Se pusieron 7-bromo-3-(2-bromoetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,2 g, 0,6 mmol), morfolina (78,73 mg, 0,9 mmol) y carbonato de cesio (0,59 g, 1,81 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitaron para que reaccionaran a 70 °C durante 12 horas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado y después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente reacción.

e) 2-Cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-(2-etilmorfolinil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

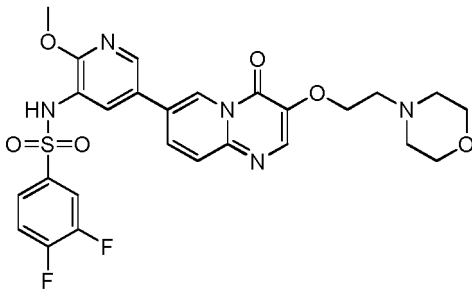
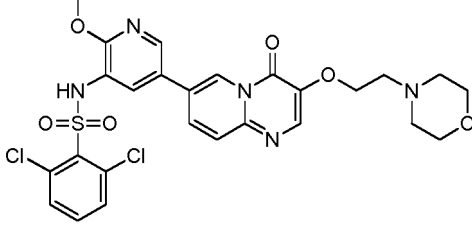
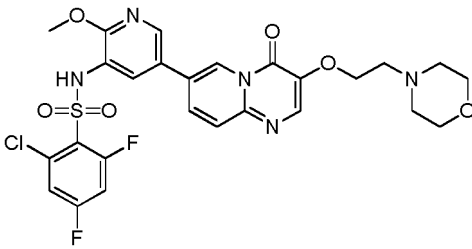
Se disolvió 7-bromo-3-(2-etilmorfolinil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,59 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml), y se añadieron 2-cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (0,59 mmol), carbonato potásico (1,18 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (22 mg) en una atmósfera protectora de nitrógeno. La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 hora en condiciones de reacción de microondas. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para dar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s a, 3H), 2,93 (s a, 1H).

El siguiente compuesto 1 también se sintetizó con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 1.

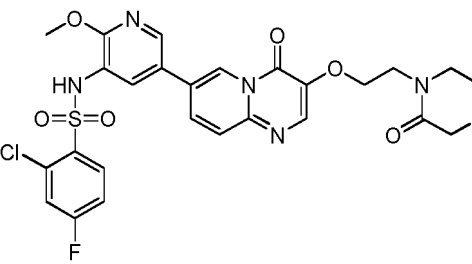
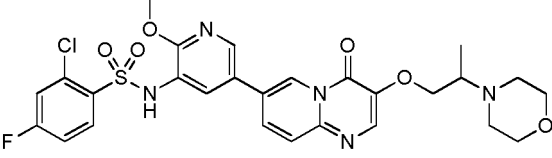
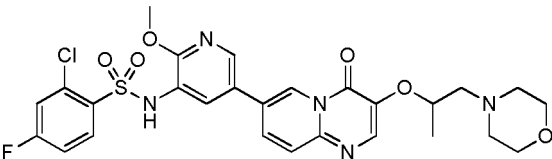
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
61		621,7

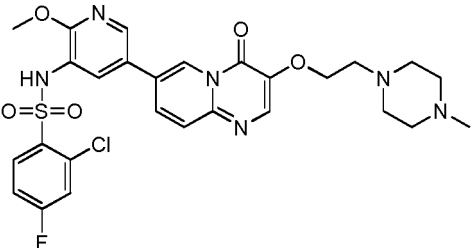
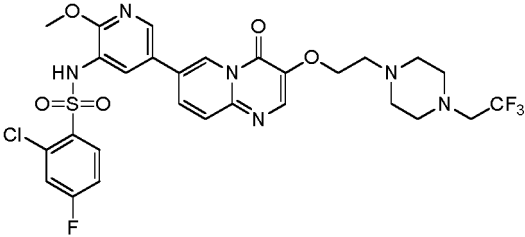
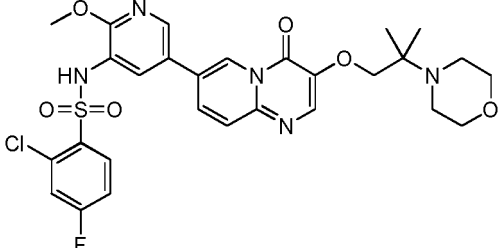
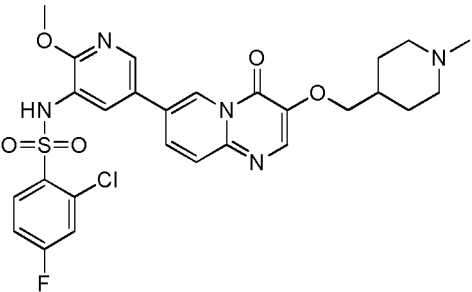
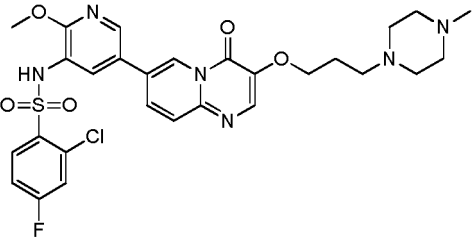
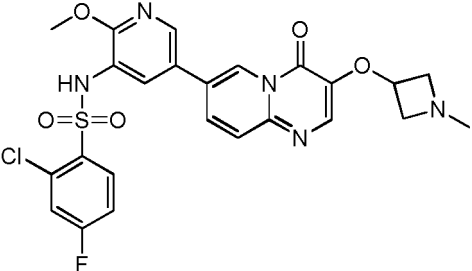
Los siguientes 3 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 7.

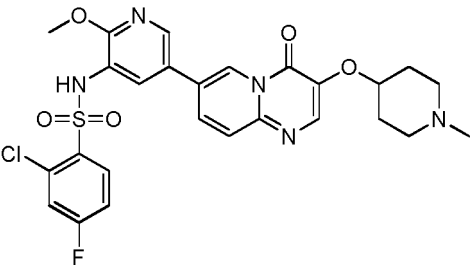
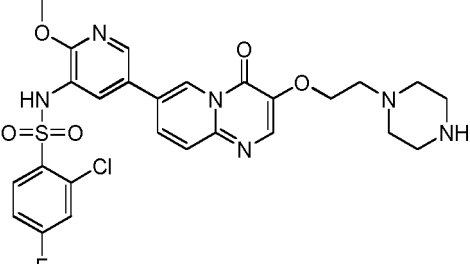
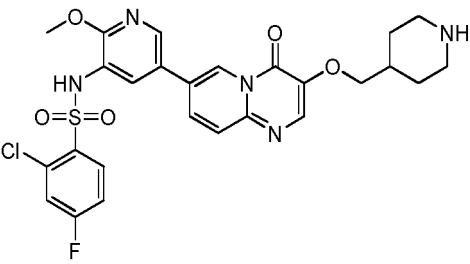
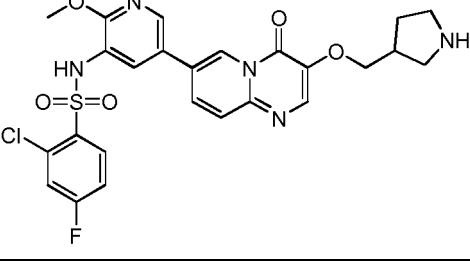
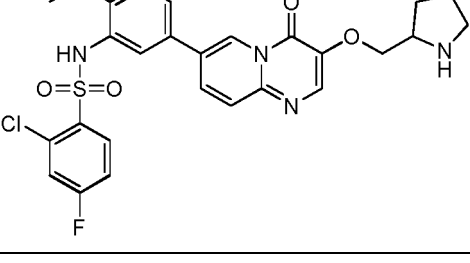
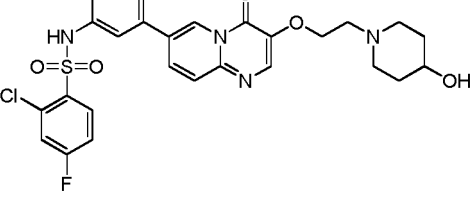
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
62		574,5
63		607,5
64		609

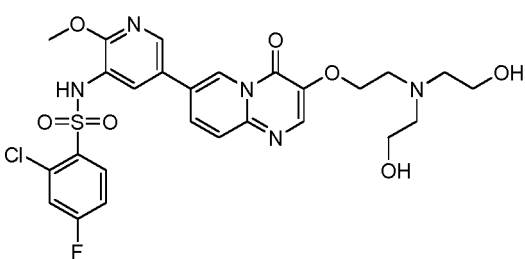
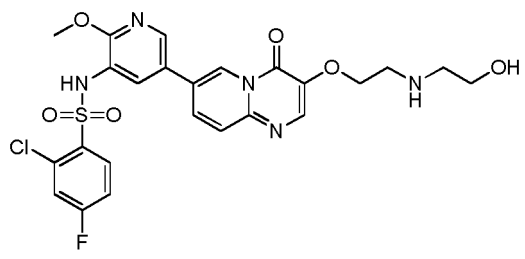
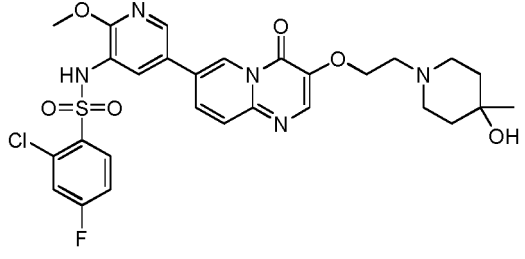
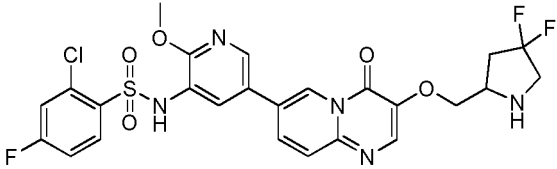
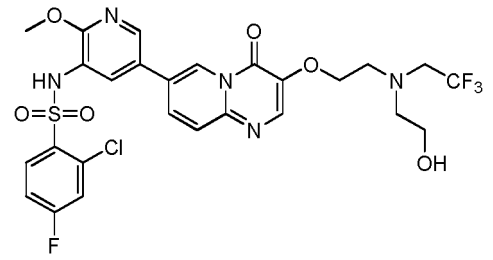
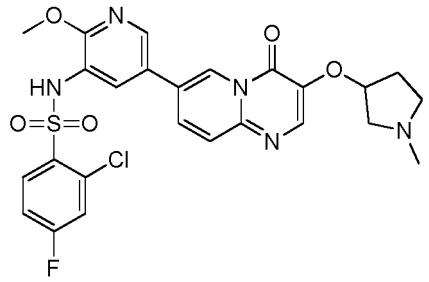
Los siguientes 31 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 21.

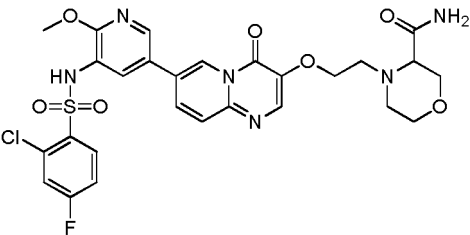
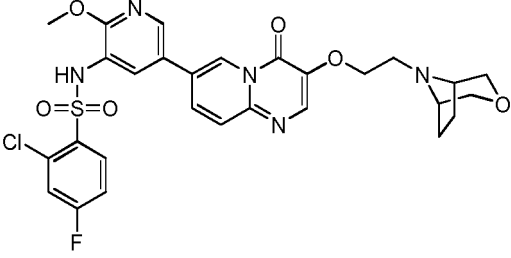
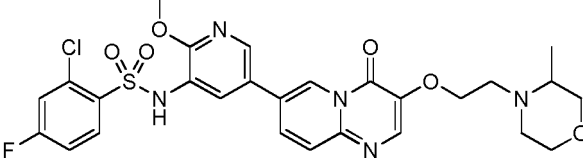
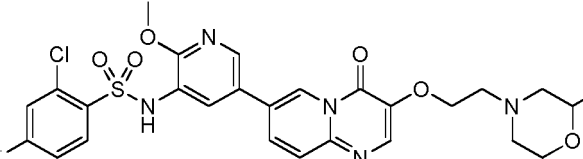
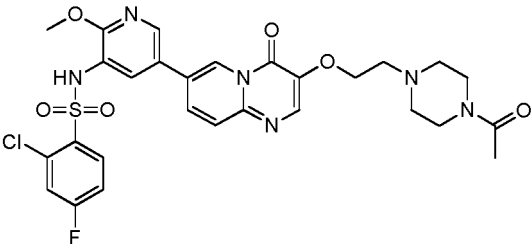
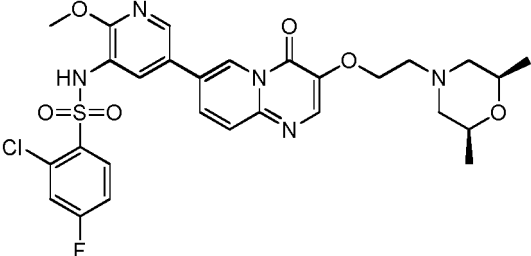
5

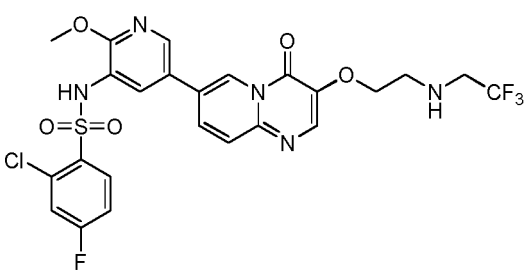
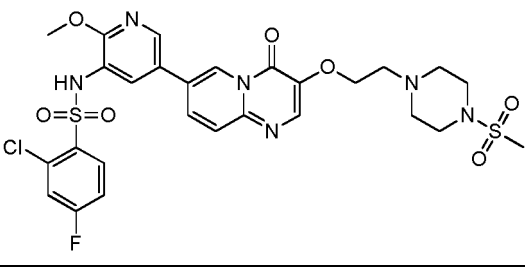
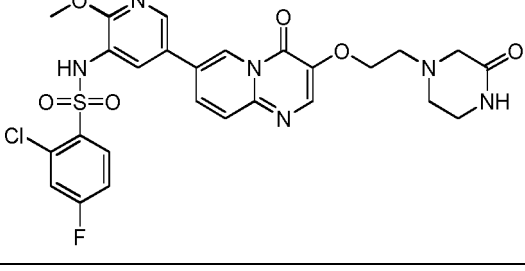
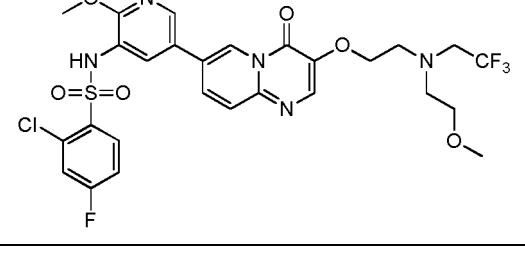
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
65		604
66		606
67		604

(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
68		604
69		672
70		619
71		589
72		618
73		547

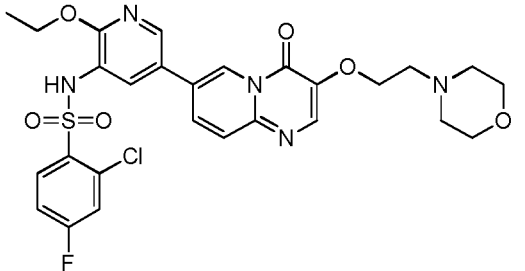
(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
74		575
75		590
76		575
77		561
78		561
79		605

(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
80		609
81		565
82		619
83		595
84		647
85		561

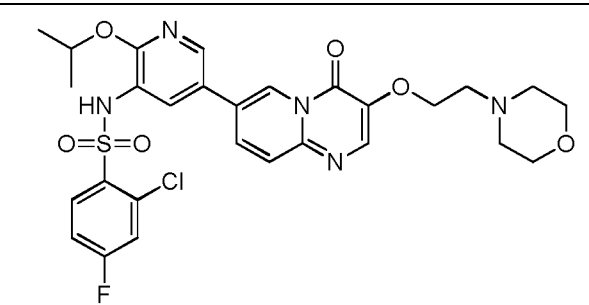
(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
86		634
87		616
88		606
89		606
90		632
91		619

(continuación)		
Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
92		603
93		668
94		604
95		661

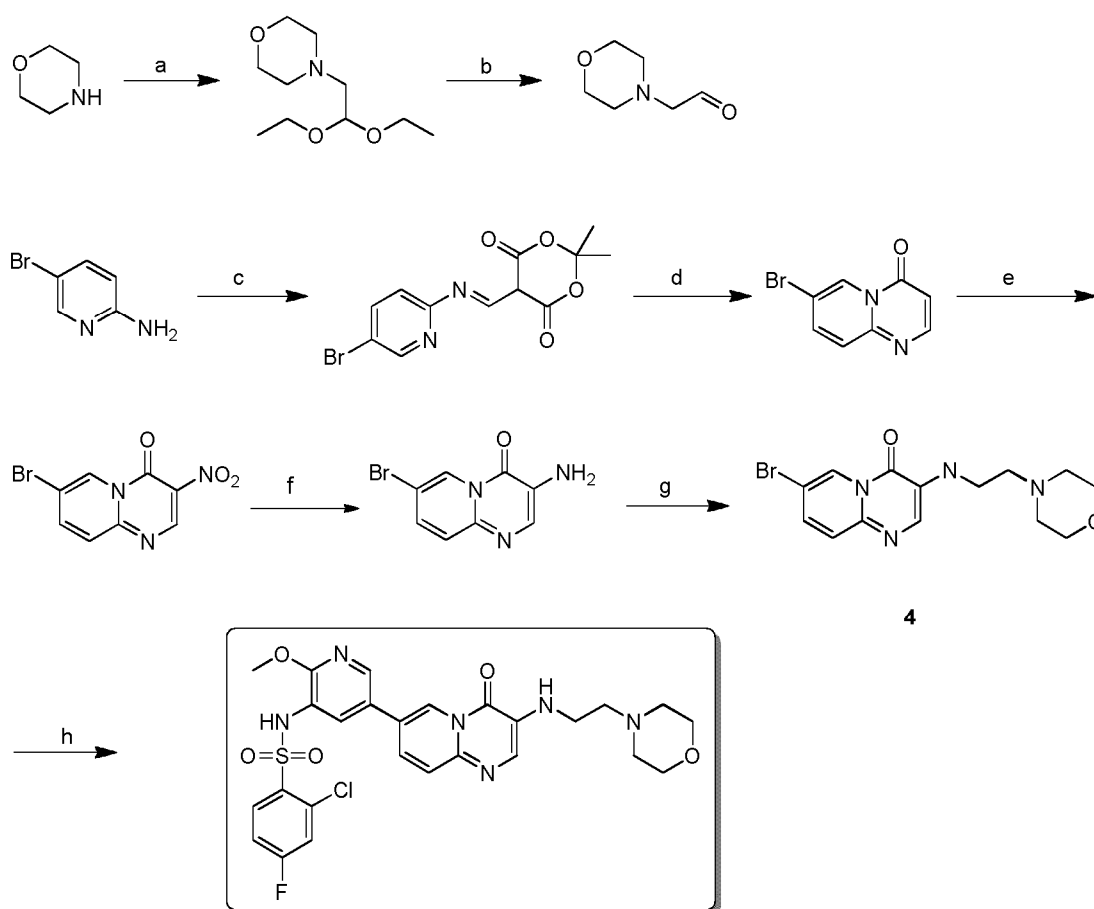
Los siguientes 2 compuestos también se sintetizaron con referencia al proceso para la preparación del Compuesto 45.

Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
96		606

(continuación)

Compuesto	Estructura	EM (EN) [M+H] ⁺
97		619

Esquema 14



5

Condiciones de reacción: a) 2-bromo-1,1-dietoxi-etano, carbonato potásico, calentamiento; b) ácido clorhídrico concentrado, calentamiento; c) ortoformiato de trietilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, calentamiento; EtOH, calentamiento; d) difenil éter, reflujo;

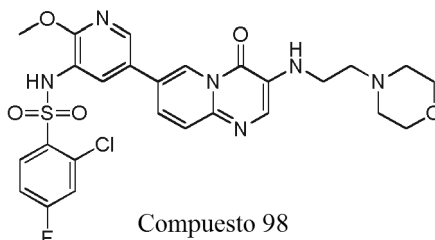
- 10 e) ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico; f) polvo de Fe, cloruro de amonio, etanol, agua, calentamiento; g) 3-amino-7-bromo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, diclorometano, tamices moleculares de polvo de 4A, ácido acético, triacetoxiborohidruro sódico; h) 2-cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-((2-morfolinoetil)amino)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida, dioxano, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio, carbonato potásico, agua, calentamiento.

15

Ejemplo 98

2-Cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-((2-morfolinoetil)amino)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

20



a) 4-(2,2-Dietoxietil)morfolina

- 5 Se pusieron morfolina (2,21 g, 25,37 mmol, 1,00 equiv.) y 2-bromo-1,1-dietoxi-etano (5,00 g, 25,37 mmol, 1,00 equiv.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas, se añadió carbonato potásico (7,01 g, 50,73 mmol, 2,00 equiv.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (3,50 g, 67,87 %) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,62-4,65 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,45-3,59 (m, 3H), 3,33 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,49 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 1,19-1,22 (m, 5H), 1,18 (s, 2H).

b) 2-Morfolinoacetaldehído

- 15 Se puso 4-(2,2-dietoxietil)morfolina (800,00 mg, 3,94 mmol, 1,00 equiv.) disuelta en ácido clorhídrico concentrado (4 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH 10 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano DCM (50 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (350,00 mg, 67,87 %) en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,69 (s, 1H), 3,62-3,67 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,54-2,60 (m, 4H).

c) (E)-5-(((5-bromopiridin-2-il)imino)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

- 25 Se pusieron ortoformiato de trietilo (25,8 g, 0,174 mol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano -4,6-diona (25,1 g, 0,174 mol) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se agitaron para que reaccionaran a 60 °C durante 2 horas. A la mezcla anterior se añadió gota a gota una solución de 2-amino-5-bromopiridina (30 g, 0,174 mol) en etanol (150 ml). La solución de reacción se agitó para que reaccionara a 60 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C y se filtró y la torta de filtro se aclaró con etanol (200 ml x 3) para dar el compuesto del título (40 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,77 (s, 6H), 6,93-7,04 (m, 1H), 8,44-8,53 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 9,31-9,42 (m, 1H), 11,28-11,40 (m, 1H).

35 d) 7-Bromo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- Se pusieron (E)-5-(((5-bromopiridin-2-il)imino)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (18 g, 0,056 mmol) y difeniléter (180 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se agitaron para que reaccionaran a 220 °C durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se había completado y después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (10 g, 80 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,46 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,19 (d, 1H).

e) 7-Bromo-3-nitro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- 45 Se puso 7-bromo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (5 g, 22,2 mmol) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, se añadió ácido sulfúrico concentrado (11,2 ml) y se añadió gota a gota ácido nítrico (5,2 ml) a 5-10 °C. La mezcla se hizo reaccionar a 20 °C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió lentamente en agua enfriada con hielo, se ajustó a pH = 8 con hidróxido sódico 1 N y se filtró. La torta de filtro se recogió y se evaporó rotativamente a sequedad a presión reducida para dar el producto del título de color amarillo (4,0 g, 66,7 %).
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H).

f) 3-Amino-7-bromo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- Se pusieron 7-bromo-3-nitro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (4,0 g, 14,7 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de amonio (11,8 g, 220,54 mmol, 15,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se añadieron etanol (50 ml) y agua
- 55

(10 ml). Se añadió en lotes polvo de hierro (1,32 g, 220,54 mmol, 15,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se puso en un baño de aceite a 70 °C y se agitó para que reaccionara durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se aclaró con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (30 ml x 2) y salmuera saturada (30 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto (3,29 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,13 (s a, 2H), 7,39 (d, J = 0,98 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).

g) 7-Bromo-3-((2-morfolinoetil)amino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

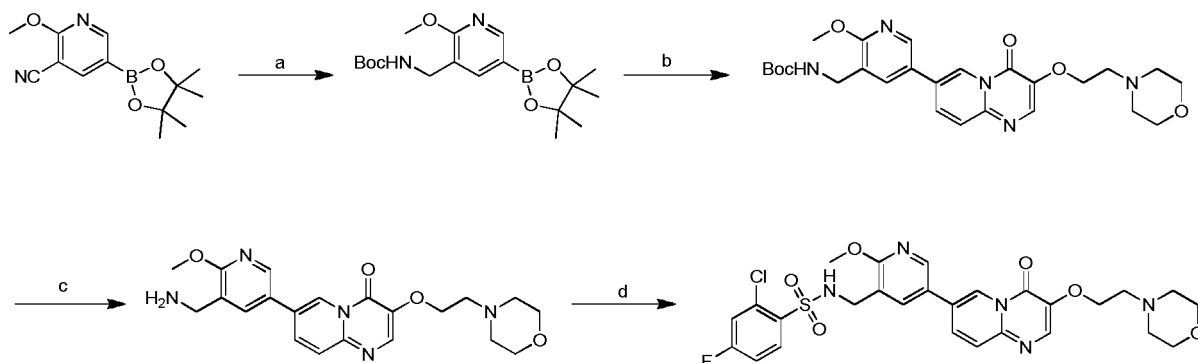
Se pusieron 2-morfolinoacetaldehído (80,70 mg, 624,84 μmol, 3,00 equiv.) y 3-amino-7-bromo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50,00 mg, 208,28 μmol, 1,00 equiv.) disueltos en diclorometano (5 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas. Se añadieron tamices moleculares de polvo de 4A y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadieron ácido acético (15,01 mg, 249,94 μmol, 1,20 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (52,97 mg, 249,94 μmol, 1,20 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. El color de la solución de reacción cambió de amarillo a rojo. La reacción se interrumpió con 0,5 ml de metanol y la mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se lavó con 10 ml de diclorometano y el filtrado se concentró y se purificó mediante una placa cromatográfica preparativa de gel de sílice para dar el compuesto del título (32,00 mg, 43,50 %) en forma de un sólido de color pardo.

h) 2-Cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-((2-morfolinoetil)amino)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

Se pusieron 7-bromo-3-((2-morfolinoetil)amino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (40,00 mg, 90,60 μmol, 1,00 equiv.) y 2-cloro-4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (48,13 mg, 108,72 μmol, 1,20 equiv.) disueltos en dioxano (3 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas. Se añadieron cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (3,31 mg, 4,53 μmol, 0,05 equiv.), carbonato potásico (37,56 mg, 271,79 μmol, 3,00 equiv.) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. La Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se separó mediante cromatografía líquida preparativa para dar el compuesto del título (5,70 mg, 10,25 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 8,06-8,15 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 5,17 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,29 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,51 (s a, 4H).

Esquema 15:

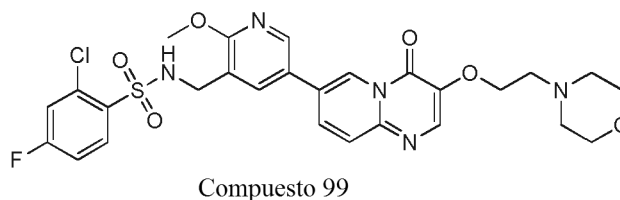


Condiciones de reacción: a) níquel Raney, tetrahydrofurano, anhídrido *tert*-butoxifórmico, hidrógeno, calentamiento; b) 7-bromo-3-(2-morfolinoetoxi)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, dioxano, carbonato potásico, agua, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio, calentamiento; c) diclorometano, una solución en dioxano de cloruro de hidrógeno; d) cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo, piridina.

Ejemplo 99

2-Cloro-4-fluoro-N-((2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]

pirimidin-7-il)piridin-3-il)metil)bencenosulfonamida



a) *terc*-Butil((2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil)carboxamida

- 5 Se añadió níquel Raney (9,88 mg, 115,34 μ mol) a un matraz de fondo redondo de una sola boca cargado con nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano (10,00 ml) y se añadieron 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ciano (150,00 mg, 576,70 μ mol) y anhídrido *terc*-butoxifórmico (151,04 mg, 692,04 μ mol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en una atmósfera de 0,28 MPa (40 psi) de hidrógeno. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó rotativamente a
- 10 sequedad para dar el compuesto del título de color amarillo (200,00 mg, 69,50 %), que se usó directamente en la siguiente reacción.

b) *terc*-Butil((2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)metil)carboxamida

- 15 Se disolvieron *terc*-butil((2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-3-il)metil)carboxamida (200,00 mg, 400,83 μ mol) y 7-bromo-3-(2-morfolinoetoxi)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (141,98 mg, 400,83 μ mol) en dioxano (10,00 ml) y se añadió una solución de carbonato potásico (110,80 mg, 801,67 μ mol) en agua (3,00 ml). Se añadió cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (14,66 mg, 20,04 μ mol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en una atmósfera protectora de nitrógeno. La LCMS mostró que la reacción se había completado.
- 20 La solución de reacción se concentró, se lavó con 5 ml de agua y se purificó mediante p-TLC (diclorometano: metanol = 20:1) para dar el compuesto del título de color amarillo (100,00 mg, 46,33 %).
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74-7,83 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,73-3,76 (m, 4H), 2,85-2,89 (m, 2H), 2,62 (s a, 4H), 1,45 (s, 9H).

25 c) 7-(5-(Aminometil)-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona

- Se disolvió *terc*-butil((2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a] pirimidin-7-il)piridin-3-il)metil)carboxamida (80,00 mg, 148,56 μ mol) en diclorometano (10,00 ml) y se añadió gota a gota una solución en dioxano de cloruro de hidrógeno (4 M, 2,00 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente (25 °C) y se
- 30 agitó durante 1 hora. La LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió carbonato potásico (1,12 g) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se filtró, y la torta de filtro se lavó con diclorometano (10 ml) y el filtrado se evaporó rotativamente a sequedad para dar el compuesto del título (70,00 mg) en forma de un producto en bruto de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente reacción.

35 d) 2-Cloro-4-fluoro-N-((2-metoxi-5-(3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a] pirimidin-7-il)piridin-3-il)metil)bencenosulfonamida

- Se disolvió 7-(5-(aminometil)-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-morfolinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (70,00 mg, 119,09 μ mol) en piridina (3,00 ml) y se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonilo (30,01 mg, 131,00 μ mol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante p-TLC (diclorometano: metanol = 10:1) y se
- 40 recristalizó en metanol (3 ml) para dar el compuesto del título (26,00 mg, 36,14 %) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 5,87 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,75 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,89 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,63 (s a, 4H).

Ejemplo experimental 1: Ensayo *in vitro* de actividad enzimática

- 50 Las actividades PI3K (p110a) cinasa de los compuestos en todos los ejemplos de la presente invención, se sometieron a ensayo mediante los dos métodos siguientes, respectivamente.

Método I:

- 55 Tampón de reacción: HEPES 50 mM (pH 7,0), NaN_3 al 0,02 %, BSA al 0,01 %, Ortovanadato 0,1 mM y DMSO al

1 %.

Tampón de detección: HEPES 10 mM (pH 7,0), BSA al 0,02 %, KF 0,16 M y EDTA 4 mM.

5 Enzimas para la reacción: subunidad p110a de PI3K humana recombinante de longitud completa (peso molecular = 128,4 kDa) con una etiqueta de His en el extremo N y subunidad p85α sin marcar (peso molecular = 83,6 kDa), que se expresaron en células de insecto.

Sustrato para la reacción: Sustrato PIP2 (PI(4,5)P2) 10 μM.

10

Condiciones de la reacción: PI(4,5)P2 10 μM y ATP 10 μM.

Las etapas de reacción comprenden:

- 15 1. preparación del sustrato en el tampón de reacción recién preparado;
2. adición de la cinasa a la solución de reacción del sustrato y mezclado suave;
3. transferencia del compuesto disuelto en DMSO al 100 % a la solución de reacción de cinasa, utilizando la técnica acústica (Echo550; intervalo de nanolitros) e incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos;
4. adición de una concentración apropiada de ATP al sistema de reacción;
- 20 5. incubación a 30 °C durante media hora;
6. finalización de la reacción añadiendo una solución de terminación;
7. adición del tampón de detección e incubación durante toda la noche; y
8. detección utilizando el método de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTRF, siglas del inglés *homogeneous time-resolved fluorescence*) (longitud de onda de excitación de 320 nm, midiendo la relación de las lecturas de longitud de onda de emisión a 615 nm y 665 nm).
- 25

Método II:

Método de ensayo ADP-Glo

30

Dilución del compuesto:

El compuesto a ensayar se diluyó con un gradiente de concentración por triplicado y en total se obtuvieron 10 concentraciones (de 10 000 nM a 0,5 nM).

35

Método de ensayo:

Se transfirieron 50 nl del compuesto a una placa de reacción (PerkinElmer #6007299) y se añadieron 3 μl de la mezcla de enzima/sustrato (PI3Kalfa 0,33 nM, Millipore #14-602-K/PIP2 166,5 μM). Después de 20 minutos de incubación, se añadieron 2 μl de solución de ATP (100 μM) para iniciar la reacción. Después de hacer reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadieron 5 μl de reactivo ADP-Glo para finalizar la reacción de cinasa. Después, la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos para digerir completamente el ATP restante sin reaccionar. Se añadieron 10 μl de reactivo de detección de cinasa y después de 40 minutos de incubación a temperatura ambiente, la fluorescencia se leyó en un lector Envision. PIP2, ATP, ADP-Glo y el reactivo de detección de cinasa, procedían del kit de ensayo de ADP-Glo cinasa (Promega #V1792).

45

Análisis de los datos:

La CI50 se calculó utilizando el método de ajuste estándar de 4 parámetros (Modelo 205, ajuste XL, iDBS).

50

Las actividades mTOR cinasa de los compuestos en todos los ejemplos de la presente invención, se sometieron a ensayo mediante el siguiente método.

Tampón de reacción: HEPES 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02 %, BSA 0,02 mg/ml, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM y DMSO al 2 %.

55

Enzima para la reacción: fragmento de la mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*, diana de rapamicina en células de mamífero) humana recombinante (aminoácidos 1360-2549, peso molecular = 163,9 kDa) con una etiqueta de GST en el extremo N, que se expresó en células de insecto.

60

Sustrato para la reacción: 4EBP1 (proteína 1 de unión a 4E) humana recombinante de longitud completa (peso molecular = 13,6 kDa) con una etiqueta de His en el extremo N, que se expresó en bacterias.

Condiciones de la reacción: 4EBP1 3 μM y ATP 10 μM.

65

Las etapas de reacción comprenden:

1. adición del sustrato de reacción y otros factores de reacción al tampón de reacción recién preparado;
- 5 2. adición de la cinasa a la solución de reacción del sustrato y mezclado suave;
3. transferencia del compuesto disuelto en DMSO al 100 % a la solución de reacción de cinasa, utilizando la técnica acústica (Echo550; intervalo de nanolitros) e incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos;
- 10 4. adición de una concentración adecuada de ^{32}P -ATP al sistema de reacción;
5. incubación a temperatura ambiente durante 2 horas;
6. detección de la actividad cinasa utilizando el método de unión al filtro P81.

15

En la tabla 3 siguiente se muestran los resultados del ensayo.

Tabla 3 resultados del ensayo *in vitro* de actividad enzimática

Compuesto	Actividad enzimática de PI3K(p110 α) CI50	Actividad enzimática de mTOR CI50	Método de ensayo PI3K
1	A	C	Método I
2	A	C	Método I
3	A	D	Método I
4	A	NM	Método II
5	A	NM	Método II
6	A	D	Método I
7	A	D	Método I
8	A	D	Método I
9	A	D	Método I
10	A	D	Método I
11	A	D	Método I
12	A	C	Método I
13	A	D	Método I
14	A	D	Método I
15	A	C	Método I
16	A	C	Método I
20	A	C	Método I
21	A	NM	Método II
22	A	NM	Método II
23	A	NM	Método II
25	A	D	Método II
27	A	C	Método II
32	A	C	Método II
33	A	NM	Método II
34	A	NM	Método II
35	A	C	Método I
36	A	D	Método I
37	A	C	Método I
38	B	NM	Método II
39	B	NM	Método II
40	B	NM	Método II
41	B	D	Método I
42	A	D	Método I
43	A	D	Método I
44	A	D	Método I
51	B	NM	Método II
52	B	NM	Método II
54	D	NM	Método II
56	D	NM	Método II
58	D	NM	Método II
61	A	NM	Método II
62	A	NM	Método II
63	A	NM	Método II

(continuación)

Compuesto	Actividad enzimática de PI3K(p110 α) CI50	Actividad enzimática de mTOR CI50	Método de ensayo PI3K
64	A	NM	Método II
65	A	NM	Método II
66	B	NM	Método II
67	B	NM	Método II
68	A	NM	Método II
70	B	NM	Método II
71	B	NM	Método II
73	B	NM	Método II
74	B	NM	Método II
75	A	NM	Método II
77	B	NM	Método II
78	B	NM	Método II
79	A	NM	Método II
80	A	NM	Método II
81	A	NM	Método II
82	A	NM	Método II
83	B	NM	Método II
84	B	NM	Método II
85	B	NM	Método II
86	A	NM	Método II
87	A	NM	Método II
88	A	NM	Método II
89	A	NM	Método II
90	A	NM	Método II
92	A	NM	Método II
93	A	NM	Método II
95	B	NM	Método II
Nota: A $\leq$ 1 nM; 1 nM < B $\leq$ 50 nM; 50 nM < C $\leq$ 200 nM; 200 nM < D; y NM significa no medido.			

Ejemplo experimental 2: Ensayo de actividad celular *in vitro*

5 Las etapas y métodos experimentales comprenden:

1. En una placa de cultivo tisular de 96 pocillos, se sembraron células MCF-7 a 25 000 células por pocillo, en un medio completo que contenía FBS al 10 %.
 - 10 2. Al segundo día, el medio se retiró de los pocillos y las células se trataron con los compuestos a una concentración específica (para una exploración primaria) o a diluciones en serie (para el ensayo de CI50) en medio sin suero durante 2 horas.
 3. Las células se trataron con insulina 10 μ g/ml en medio sin suero durante 30 minutos.
 4. Durante el período de espera, la solución de lisis se preparó de la siguiente manera:
 - 15 a) La solución potenciadora se sacó del frigorífico para descongelarla.
 - b) La solución de lisis concentrada se preparó diluyendo la solución potenciadora 10 veces en tampón de lisis 5 x.
 - c) La solución de lisis se preparó diluyendo la solución de lisis concentrada 5 veces con ddH₂O.
 - 20 5. Se eliminó cualquier medio de los pocillos y estos se aclararon rápidamente una vez con PBS.
 6. A cada pocillo, se añadieron 50 μ l de solución de lisis recién preparada, agitando a temperatura ambiente durante 10 min.
 7. Después de confirmar que todas las células se desprenden de los pocillos, la solución de lisis, junto con los restos celulares, se transfirió a tubos de 1,5 ml.
 - 25 8. Los tubos se sometieron a agitación vorticial varias veces para mezclar a fondo la solución de lisis y las células, y después, la mezcla se centrifugó a 12 000 g durante 10 minutos a 4 °C;
 9. Se determinó el número deseado de tiras de microplacas ELISA-One. Las tiras no utilizadas se retiraron del bastidor, se devolvieron a la bolsa de almacenamiento y se precintaron. Los pocillos para usar en el ensayo, se aclararon con 200 μ l de ddH₂O para eliminar los conservantes antes de su uso.
 - 30 10. A cada pocillo, se añadieron 50 μ l de solución de mezcla de anticuerpos. (La solución de mezcla de anticuerpos se preparó mezclando el reactivo de anticuerpo de captura y el reactivo de anticuerpo de detección por igual, evitando la agitación vorticial)
- A cada pocillo de la microplaca ELISA-One se añadieron 11,25 μ l de lisado. La microplaca se cubrió con

precintado adhesivo y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador de microplacas.

12. Cada pocillo se lavó 3 veces con 150 µl de tampón de lavado 1 x. Después del lavado final, cualquier tampón de lavado restante se eliminó de los pocillos. En caso necesario, la microplaca se deja durante un máximo de 30 minutos en tampón de lavado 1x, hasta que se haya preparado la solución de mezcla de sustrato.

5 13. La solución de mezcla de sustrato debe prepararse cuando va a utilizarse. A cada pocillo se añadieron 100 µl de solución de mezcla de sustrato, y después, la microplaca se precintó con papel de aluminio y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos en un agitador de microplacas.

14. A cada pocillo, se añadieron 10 µl de solución de terminación, y después, se mezclaron ligeramente (5-10 segundos) en un agitador de microplacas.

10 15. Para leer la intensidad de señal fluorescente, se instaló el juego de filtros ELISA-One correspondiente.

En la tabla 4 siguiente se muestran los resultados del ensayo.

Tabla 4 resultados del ensayo de actividad celular *in vitro*

Compuesto	Actividad celular
1	A
2	A
3	D
4	B
5	D
7	A
8	B
9	C
10	B
11	A
12	D
14	A
15	A
16	C
20	A
21	A
22	C
23	B
25	A
27	B
28	A
29	D
30	D
32	B
33	D
34	B
35	A
36	A
37	C
42	C
43	B
62	C
63	A
65	A
66	A
68	A
69	A
70	C
72	A
75	D
76	D
77	D
78	D
79	C
81	D
82	C
85	B

(continuación)

Compuesto	Actividad celular
88	B
89	A
90	B
91	A
94	D
95	A
Nota: A ≤ 50 nM; 50 nM < B ≤ 100 nM; 100 nM < C ≤ 250 nM; y D > 250 nM.	

Conclusión: Los compuestos de la presente invención tienen efectos inhibidores significativos sobre PI3K pero efectos inhibidores débiles sobre mTOR.

5

Experimento farmacodinámico *in vivo*:

Se realizaron estudios sobre si los fármacos sometidos a ensayo tenían eficacia *in vivo* sobre el modelo animal CO-04-0032 de cáncer de colon humano y el modelo animal ST-02-0013 de cáncer gástrico. La alimentación de los animales, las composiciones alimenticias, la observación experimental, los indicadores del experimento, el cese del experimento y el análisis de los datos en los experimentos, se describieron de la siguiente manera:

Alimentación animal: Los animales deben alimentarse en un entorno experimental durante 3-7 días antes de comenzar el experimento. Los animales se instalaron en jaulas (5 por jaula) en una sala para animales de calidad SPF (siglas del inglés *specific pathogen free*, sin patógenos específicos) con IVC (sistema de ventilación independiente). Antes de su uso, las jaulas, el encamado y el agua potable, debían esterilizarse y los registros de esterilización y desinfección se muestran en el anexo. Todo el personal del laboratorio debe usar ropa protectora y guantes de látex cuando trabaja en la sala de animales. Cada tarjeta de información de la jaula, debe indicar el número, el sexo, la cepa, la fecha de recepción, el régimen de dosificación, el número de experimento, el grupo, y la fecha de inicio del experimento del animal en la jaula. Las jaulas, el alimento y el agua potable se cambiaban dos veces por semana. El entorno de alimentación y las condiciones de iluminación fueron las siguientes:

- ✓ temperatura: 20~26 °C
- ✓ humedad: 40~70 %
- ✓ ciclo lumínico: 12 horas de luz, 12 horas de oscuridad

Composiciones alimenticias: el alimento cumple con los requisitos de los estándares de identificación de alimentos para animales de experimentación. El contenido máximo de contaminantes estaba bajo un intervalo controlable y el fabricante era responsable de la verificación de rutina. El agua potable se esterilizó en autoclave.

Agrupamiento de los animales: Los animales se pesaron y se midieron los volúmenes tumorales antes de la dosificación. Los animales se agruparon al azar en función de sus volúmenes tumorales (diseño de bloques al azar).

Observación: el programa del experimento, y cualquier modificación en el mismo, se llevaron a cabo con la aprobación de Shanghai Wuxi AppTec Co., Ltd. Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). El uso y el bienestar de los animales experimentales se implementaron según las normas de la asociación internacional para la evaluación y acreditación del cuidado de animales de laboratorio (*Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International*, AAALAC). La salud y la mortalidad de los animales se controlaron a diario, y las inspecciones de rutina incluyeron observaciones sobre la influencia del crecimiento tumoral y la terapia farmacológica en el comportamiento diario de los animales, tal como actividad, ingesta de alimentos y agua, cambios en el peso corporal (el peso se midió dos veces por semana), signos de aspecto u otros estados anómalos. El número de muertes de animales y los efectos secundarios se registraron en función del número de animales en cada grupo, y los registros relevantes se muestran en el anexo.

Índices experimentales: los índices experimentales se utilizaron para investigar si el crecimiento tumoral se inhibió o retrasó, o si el tumor se curó. El diámetro tumoral se midió dos veces por semana utilizando un calibrador Vernier. El volumen tumoral se calculó como: $V = 0,5a \times b^2$, en donde a y b representan, respectivamente, el diámetro largo y corto del tumor. La inhibición del crecimiento tumoral (ICT) del compuesto se evaluó usando T-C (días) y T/C (%). T-C (días) refleja el índice de retraso del crecimiento tumoral, en donde T representa el número promedio de días para que el tumor, en el grupo de administración, alcance un volumen predeterminado (por ejemplo, 1 000 mm³), y C representa el número promedio de días para que el tumor, en el grupo de control, alcance el mismo volumen. T/C (%) refleja la tasa de inhibición del crecimiento tumoral, en donde T y C representan, respectivamente, el peso tumoral (volumen tumoral) en el grupo de administración y el grupo de control en un día determinado.

La tasa de inhibición del crecimiento tumoral se calculó como: $ICT (\%) = [1 - (T_i - T_0)/(V_i - V_0)] \times 100$, en donde T_i es el volumen tumoral promedio en un grupo de administración determinado en un día determinado, T_0 es el volumen tumoral promedio en el grupo de administración inmediatamente antes de la dosificación; V_i es el volumen tumoral promedio en el grupo de control tratado con vehículo en un día determinado (el mismo día que

Ti); y V0 es el volumen tumoral promedio en el grupo de control tratado con vehículo inmediatamente antes de la dosificación. Después de finalizar el experimento, se pesó el tumor y se calculó la relación T/C. T y C representan, respectivamente, los pesos tumorales en el grupo de administración y el grupo de control tratado con vehículo.

5 **Cese del experimento:** si el estado de salud del animal empeoraba o si el volumen tumoral superaba los 2 000 mm³, o si había una enfermedad o dolor grave, el animal se sacrificaba. Un veterinario sacrificará al animal si presenta alguno de los siguientes estados:

- ✓ una pérdida de peso significativa, superior a un 20 %;
- ✓ no se puede alimentar ni puede beber agua fácilmente;
- ✓ si el volumen tumoral promedio en el grupo de control era de 2 000 mm³, y el experimento cesaba.
- ✓ el animal presenta las siguientes manifestaciones clínicas y continúa empeorando:

- piel erizada
- dorso arqueado
- orejas, nariz, ojos o pies pálidos
- respiración dificultosa (disnea)
- convulsión
- diarrea continua
- deshidratación
- movimiento lento
- vocalización

25 **Análisis de los datos:** se realizaron comparaciones entre tres grupos, o más, utilizando ANOVA unidireccional. Si los valores de F eran significativamente diferentes, se debían realizar comparaciones múltiples después del análisis ANOVA. Todos los análisis de los datos se realizaron utilizando el programa SPSS 17.0. El valor de $p < 0,05$ se consideró como diferencia significativa.

30 Estudios farmacodinámicos *in vivo* sobre el fármaco sometido a ensayo en un modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo CO-04-0032 de cáncer de colon de ser humano

Esquema del experimento:

35 Establecimiento del modelo de tumor de injerto de ser humano: el modelo CO-04-0032 de cáncer de colon de ser humano se obtuvo inicialmente de muestras tumorales resecadas durante la cirugía clínica. Las muestras se recogieron y utilizaron estrictamente según las leyes y regulaciones éticas nacionales, hospitalarias y empresariales, incluido el consentimiento informado del paciente. El procedimiento del establecimiento del modelo, estaba estrictamente de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) internos de la empresa. Las reglas de nomenclatura de pases incluyen: después de inocular al ratón limpio, la muestra tumoral se denominó

40 generación P0; el pase continuo uno se denominó generación P1 y así sucesivamente; una muestra recuperada se denominaba FP. El tejido tumoral utilizado en este experimento fue la generación FP4.

45 **Animales:** ratones limpios BALB/c, hembra, de 6-8 semanas de vida, peso: 18-20 g; proporcionados por Shanghai Sippr/BK Laboratory Animal Co., Ltd.

Inoculación del tumor: la masa tumoral CO-04-0032, con un volumen de aproximadamente 30 mm³, se inoculó por vía subcutánea en la parte posterior derecha de cada ratón. La agrupación y la administración comenzaron cuando el volumen promedio del tumor alcanzó aproximadamente 100-200 mm³.

50 **Resultados del ensayo farmacodinámico:** véanse las figuras 1-1, 1-2a y 1-2b.

Estudio farmacodinámico *in vivo* sobre los fármacos ensayados en el modelo de ratón de xenoinjerto subcutáneo ST-02-0013 de cáncer gástrico humano

Esquema del experimento:

60 Establecimiento del modelo de tumor de injerto de ser humano: el modelo PDX de ST-02-0013 se obtuvo inicialmente de muestras clínicas resecadas durante la cirugía. El ratón limpio, después del implante, se denominó generación P0; la siguiente generación de P0 se denominó generación P1, seguido de generaciones de trasplantes sucesivos en ratones, y así sucesivamente. El tumor de generación FP2 se recuperó para obtener el tumor de generación FP3. El tumor de generación FP3 se pasó al tumor de generación FP4, que se utilizó en este estudio.

Animales: ratones limpios BALB/c, hembra, de 6-8 semanas de vida, peso: 18-22 g; proporcionados por Shanghai Ling Chang Biotechnology Co., Ltd.

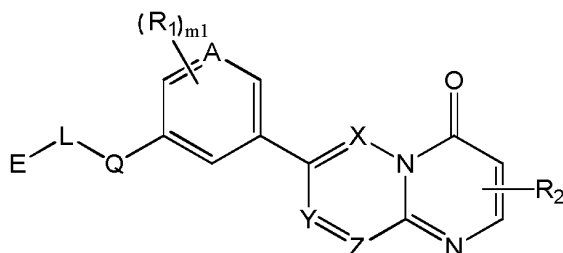
Inoculación del tumor: el tejido tumoral ST-02-0013 de generación FP4, con un volumen de aproximadamente 30 mm³, se inoculó por vía subcutánea en la parte posterior derecha de cada ratón. La agrupación y la administración comenzaron cuando el volumen promedio del tumor alcanzó aproximadamente 150-200 mm³.

5

Resultados del ensayo farmacodinámico: véanse las figuras 2-1 y 2-2.

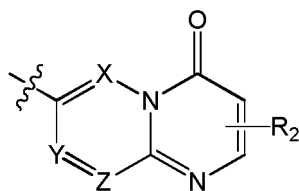
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

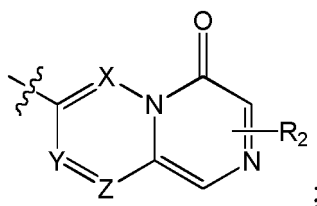


(I)

en la que, la unidad estructural



puede reemplazarse por



E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, donde dichos alquilo C_{1-6} y ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_3 ;

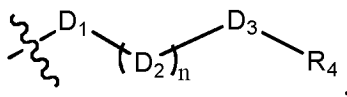
uno de L y Q se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(R_{d1})(R_{d2})-$, $-C(=O)N(R_{d3})-$, $-N(R_{d4})-$, $-C(=NR_{d5})-$, $-S(=O)_2N(R_{d6})-$, $-S(=O)N(R_{d7})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ y $-N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-$, y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y $-C(R_{d1})(R_{d2})-$;

A se selecciona entre el grupo que consiste en N y C(Rt);

ninguno o uno de X, Y y Z es N, y los otros son C(Rt);

m_1 es independientemente 0, 1, 2 o 3;

uno de R_{1-3} es



y los otros se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , CHO, COOH, heteroalquilo o alquilo C_{1-10} , ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, heteroalquilo o alquilo C_{1-10} sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, ciclohidrocarbilo-O- o heterociclohidrocarbilo-O- de 3 a 10 miembros y ciclohidrocarbilo-amino- o heterociclohidrocarbilo-amino- de 3 a 10 miembros, donde dicho heteroalquilo o alquilo C_{1-10} , ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, heteroalquilo o alquilo C_{1-10} sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, ciclohidrocarbilo-O- o heterociclohidrocarbilo-O- de 3 a 10 miembros y ciclohidrocarbilo-amino- o heterociclohidrocarbilo-amino- de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con R_{01} ;

D_1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, $-C(R_{d1})(R_{d2})-$, $-C(=O)N(R_{d3})-$, $-N(R_{d4})-$, $-C(=NR_{d5})-$, $-S(=O)_2N(R_{d6})-$, $-S(=O)N(R_{d7})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ y $-N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-$;

D_2 es $-C(R_{d1})(R_{d2})-$;

D_3 se selecciona entre el grupo que consiste en $-N(R_{d4})-$, $-C(=O)N(R_{d4})-$, $-N(R_{d4})C(=O)-$, $-N(R_{d4})C(=O)O-$, $-$

$N(R_{d4})OC(=O)-$, $-N(R_{d4})C(=O)N(R_{d4})-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ y $-S(=O)N(R_{d7})-$;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, heteroalquilo o alquilo C_{1-10} , ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros y heteroalquilo o alquilo C_{1-10} sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, donde dicho alquilo C_{1-10} o heteroalquilo, ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con R_{01} ;

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

opcionalmente, dos cualquiera de R_1 , R_{d1} y R_{d2} en el mismo D_2 , dos D_2 , R_4 y un D_2 , o R_4 y D_3 están unidos junto con el mismo átomo de carbono o heteroátomo para formar uno o dos anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos de 3, 4, 5 o 6 miembros;

R_t , R_{d1} y R_{d2} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , CHO, COOH, $C(=O)NH_2$, $S(=O)NH_2$, $S(=O)_2NH_2$, heteroalquilo o alquilo C_{1-10} , ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros y heteroalquilo o alquilo C_{1-10} sustituido con ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros, donde dicho heteroalquilo o alquilo C_{1-10} , ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con R_{01} ;

R_{01} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , CHO, COOH y R_{02} ;

R_{02} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} , N,N-di(alquil C_{1-10})amino, alcoxi C_{1-10} , alcanilo C_{1-10} , alcoxicarbonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilamino C_{3-10} , heterocicloalquilamino C_{3-10} , cicloalcoxi C_{3-10} , cicloalquilalilo C_{3-10} , cicloalcoxycarbonilo C_{3-10} , cicloalquilsulfonilo C_{3-10} , cicloalquilsulfonilo C_{3-10} , heterocicilo insaturado de 5 a 6 miembros y arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros;

el heteroátomo o grupo heteroaromático se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en $-C(=O)N(R_{d3})-$, $-N(R_{d4})-$, $-C(=NR_{d5})-$, $-S(=O)_2N(R_{d6})-$, $-S(=O)N(R_{d7})-$, $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ y $-N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-$;

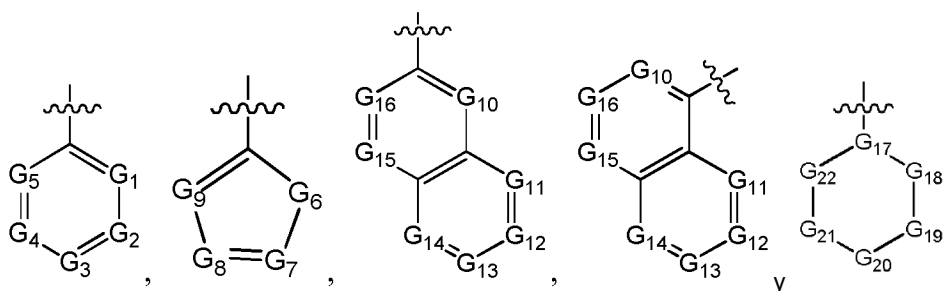
cada uno de R_{d3-d9} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, OH, NH_2 y R_{02} ;

R_{02} está opcionalmente sustituido con R_{001} ;

R_{001} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, $N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$, NH_2 , CHO, COOH, trifluorometilo, aminometilo, hidroximetilo, metilo, metoxi, metoxycarbonilo, metilsulfonilo y metilsulfonilo; y

en cualquiera de los casos anteriores, el número de R_{01} o R_{001} es cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3, y el número del heteroátomo o grupo heteroaromático es cada uno independientemente 1, 2 o 3.

2. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , donde dicho alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están sustituidos con R_3 , y el número de R_3 es 0, 1, 2 o 3, o E se selecciona entre el grupo que consiste en



donde,

ninguno o uno o dos o tres de G_{1-5} son N, y los otros son $C(R_3)$;

G_6 se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(R_3)(R_3)-$, $-C(=O)N(R_{3a})-$, $-N(R_{3a})-$, $-C(=NR_{3a})-$, $-S(=O)_2N(R_{3a})-$, $-S(=O)N(R_{3a})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ y $-N(R_{3a})C(=O)N(R_{3a})-$;

ninguno o uno o dos de G_{7-9} son N, y los otros son $C(R_3)$;

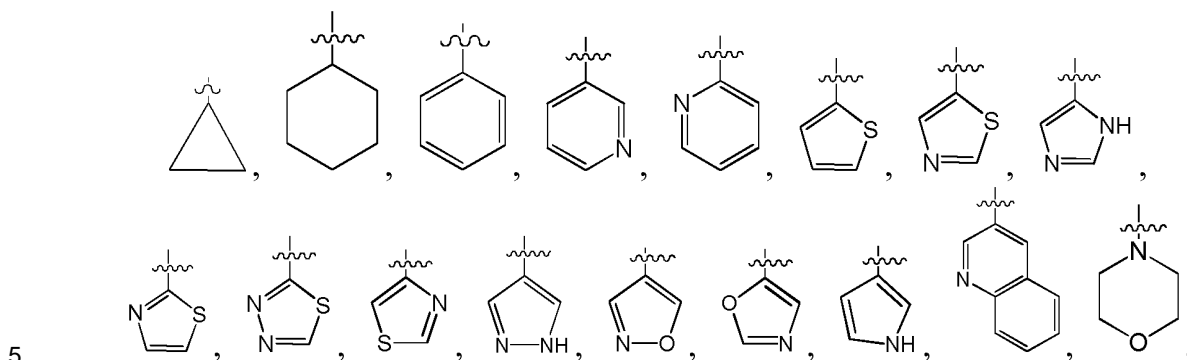
ninguno o uno o dos o tres o cuatro de G_{10-16} son N, y los otros son $C(R_3)$;

G_{17} se selecciona entre el grupo que consiste en N y $C(R_3)$;

ninguno o uno o dos o tres de G_{18-22} se seleccionan entre el grupo que consiste en $-C(=O)N(R_{3a})-$, $-N(R_{3a})-$, $-C(=NR_{3a})-$, $-S(=O)_2N(R_{3a})-$, $-S(=O)N(R_{3a})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ y $-N(R_{3a})C(=O)N(R_{3a})-$, y los otros son $-C(R_3)(R_3)-$;

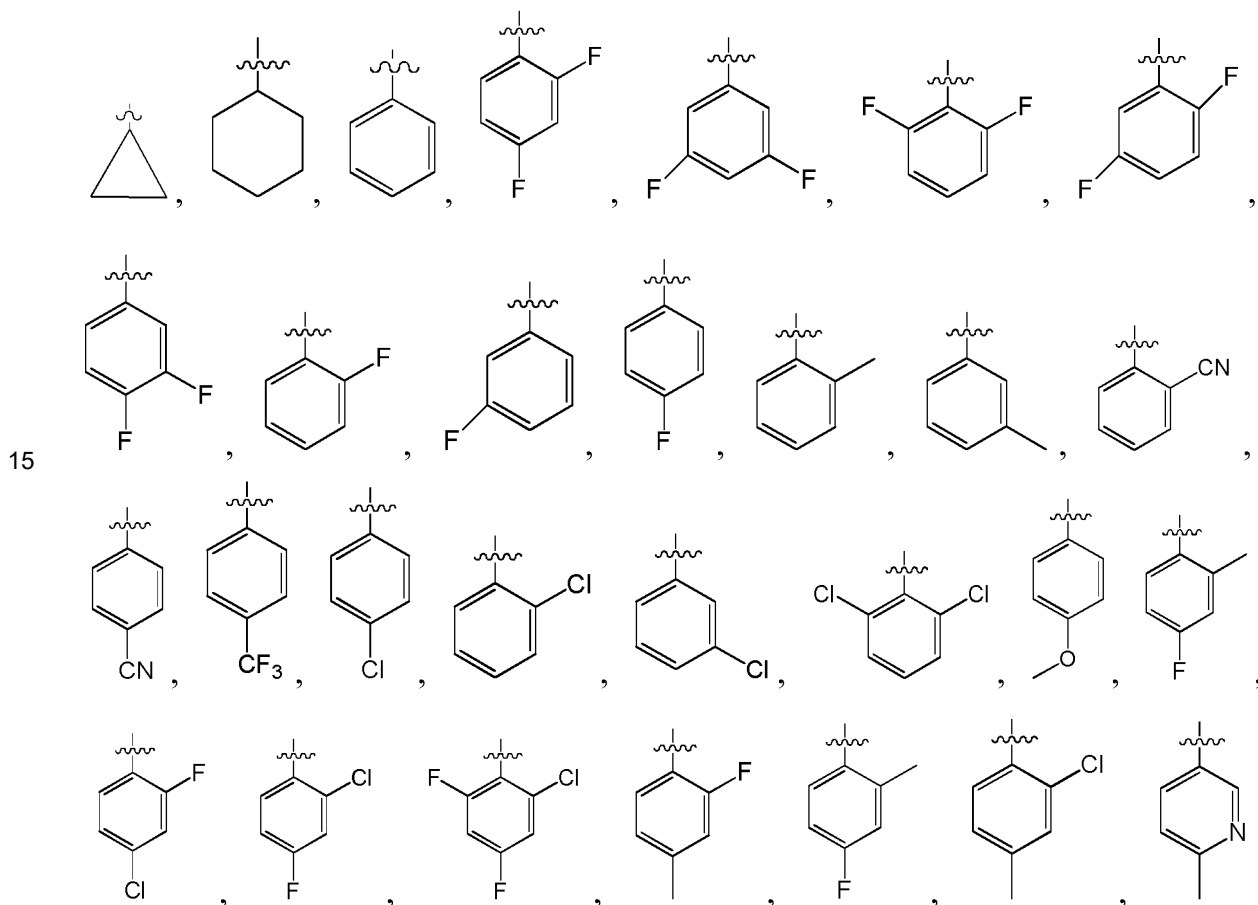
R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alquilalilo C_{1-10} , alcoxicarbonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalilo C_{3-10} , cicloalcoxycarbonilo C_{3-10} , cicloalquilsulfonilo C_{3-10} , cicloalquilsulfonilo C_{3-10} , heterocicilo insaturado de 5 a 6 miembros y arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros; y todas las otras variables son como se definen en la reivindicación 1.

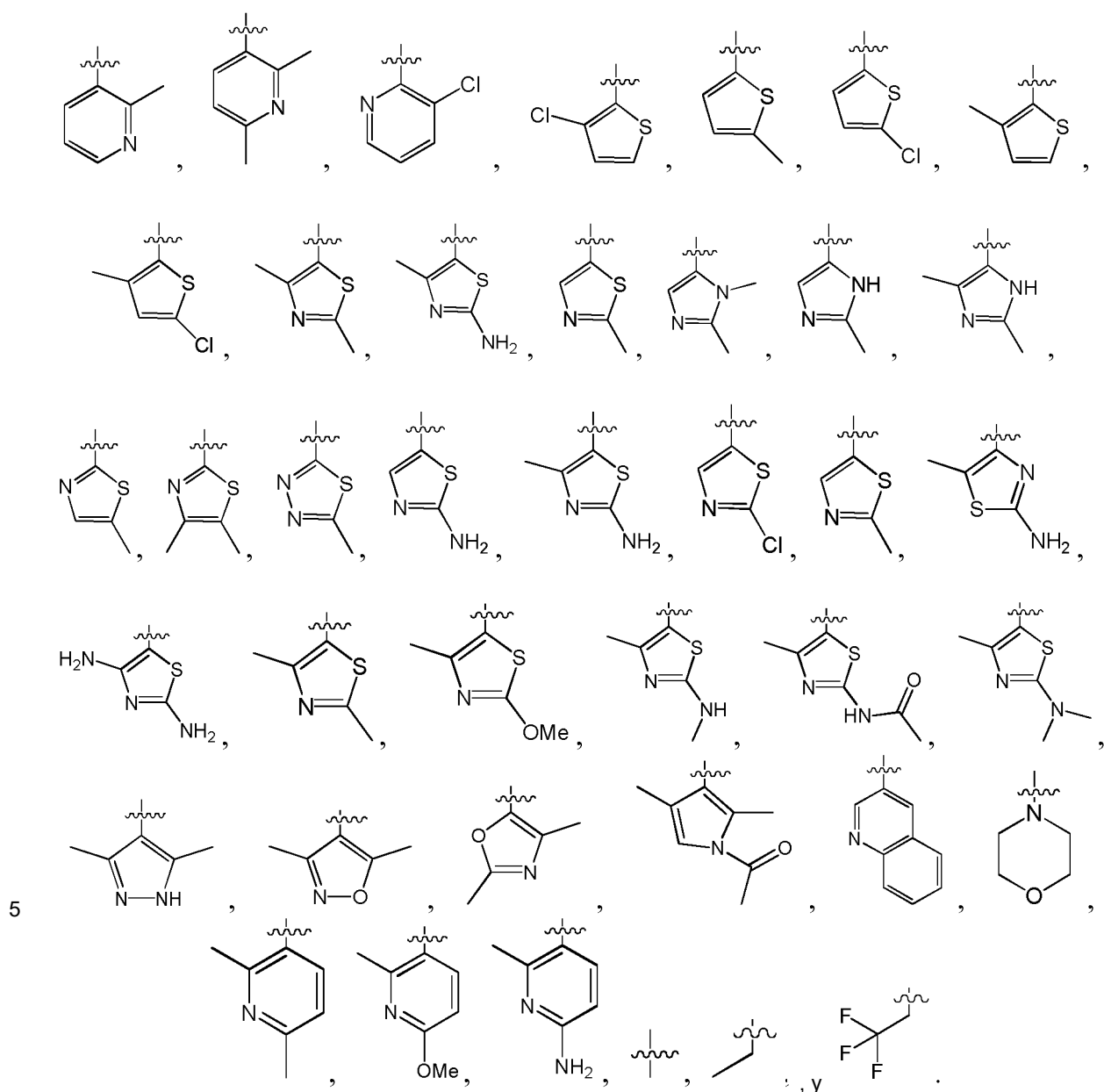
3. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que, E se selecciona entre el grupo que consiste en



y alquilo C₁₋₃, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos, OH, Oalquilo C₁₋₃, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, trifluoroetilo, C(=O)NH₂, alquil C₁₋₃C(=O), alquil C₁₋₃C(=O)NH, alquil C₁₋₃S(=O), alquil C₁₋₃S(=O)NH, alquil C₁₋₃S(=O)₂ o alquil C₁₋₃S(=O)₂NH.

4. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que, E se selecciona entre el grupo que consiste en





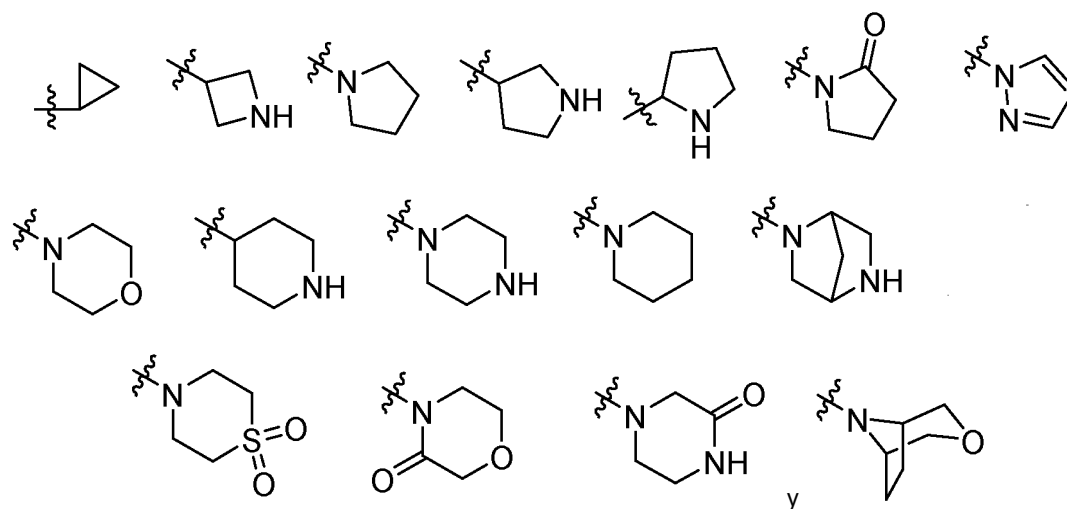
5. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que, uno de L y Q se selecciona entre el grupo que consiste en -S(=O)₂NH-, -S(=O)₂-, -NH- y -NHC(=O)NH-, y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y -CH₂-.

6. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que, ninguno o uno de X, Y y Z es N, y los otros se seleccionan entre el grupo que consiste en CH, C(CH₃), C(CF₃), CCl y CF.

7. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que, A se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C(CH₃), C(CF₃), CCl y CF.

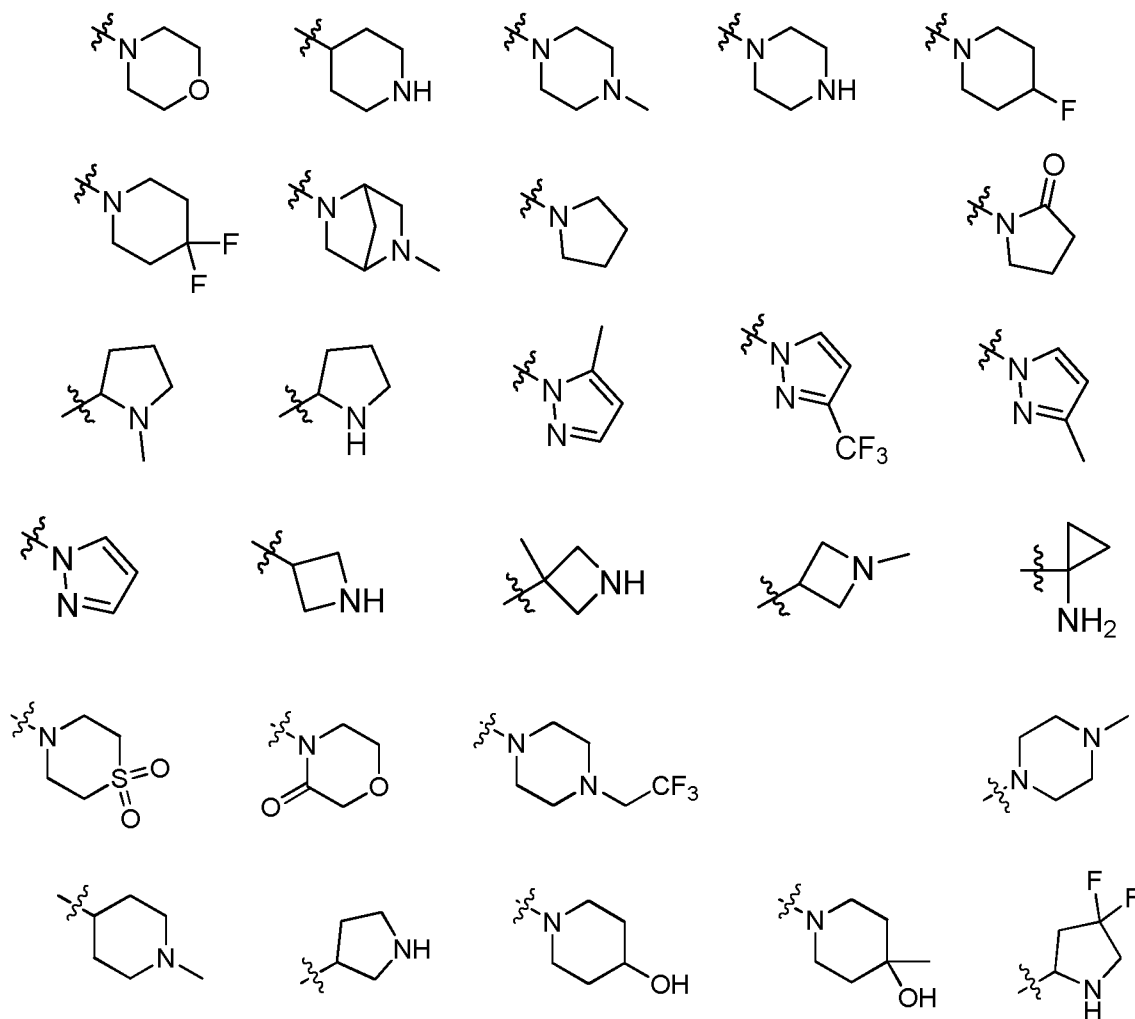
20

8. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que, el anillo formado entre dos cualquiera de R₁, R_{d1} y R_{d2} en el mismo D₂, dos D₂, R₄ y un D₂, o R₄ y D₃, se selecciona entre el grupo que consiste en

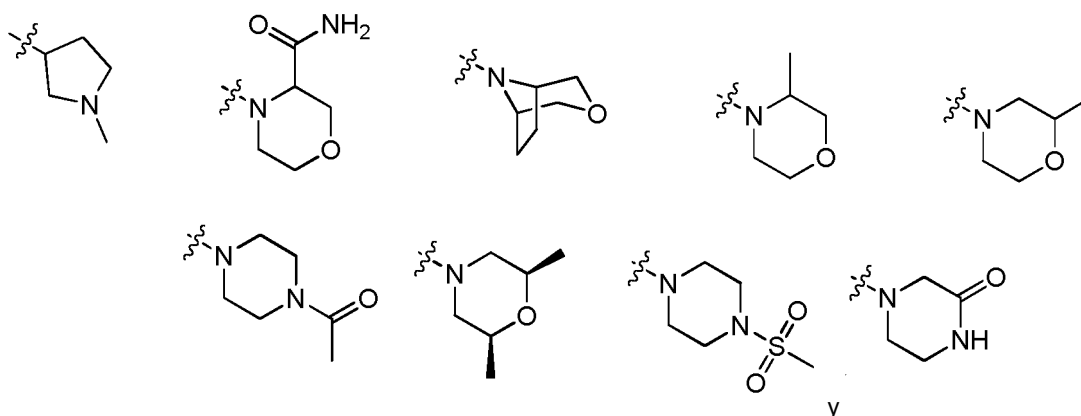


5 , todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos, OH, Oalquilo C₁₋₃, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, trifluoroetilo, C(=O)NH₂, alquil C₁₋₃C(=O), alquil C₁₋₃C(=O)NH, alquil C₁₋₃S(=O), alquil C₁₋₃S(=O)NH, alquil C₁₋₃S(=O)₂ o alquil C₁₋₃S(=O)₂NH.

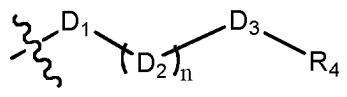
9. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde, el anillo formado entre dos cualquiera de R₁, R_{d1} y R_{d2} en el mismo D₂, dos D₂, R₄ y un D₂, o R₄ y D₃, se selecciona entre el grupo que consiste en



15



10. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que, uno de R_{1-3} es



y los otros se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, CHO, COOH, OR_a, N(R_b)(R_c), alquilo C₁₋₃ y ciclopropilo, donde dicho alquilo C₁₋₃ y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos con R_d;

D₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, -C(R_e)(R_e)-, -C(=O)N(R_a)-, -N(R_a)-, -C(=NR_a)-, -S(=O)₂N(R_a)-, -S(=O)N(R_a)-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- y -N(R_a)C(=O)N(R_a)-; D₂ es -C(R_a)(R_a)-;

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

R_a, R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, donde dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con R_d;

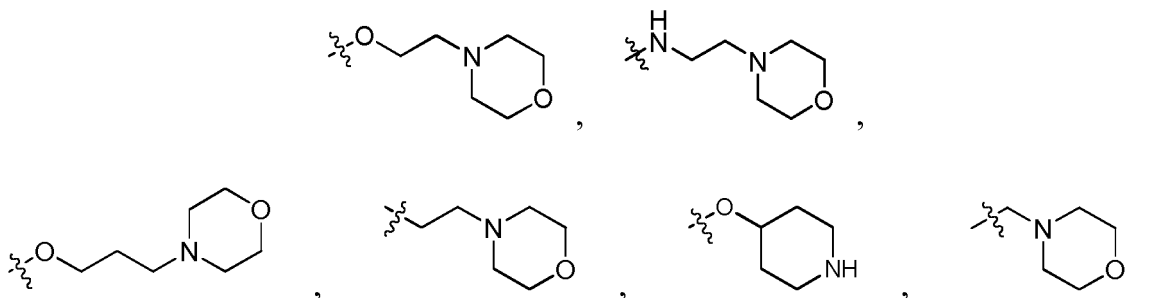
R_e se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi o alquilo C₁₋₆, y cicloalcoxi o cicloalquilo C₃₋₆, donde dicho alcoxi o alquilo C₁₋₆ y dicho cicloalcoxi o cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con R_d;

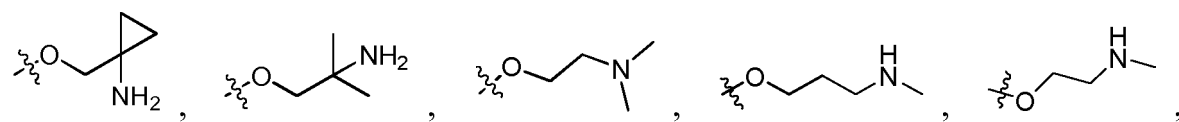
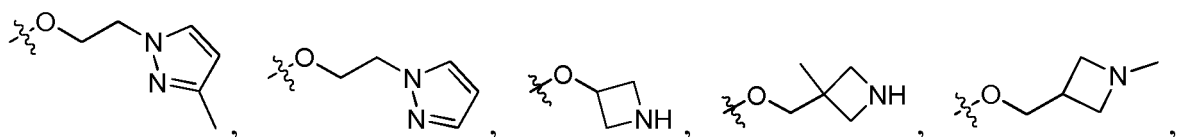
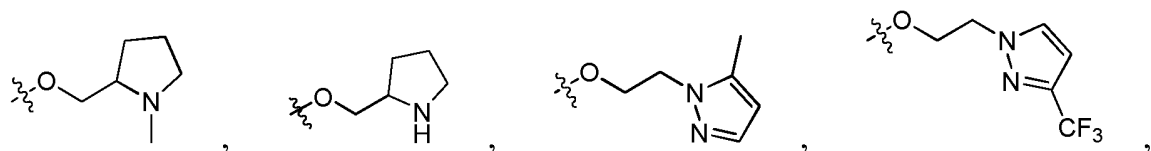
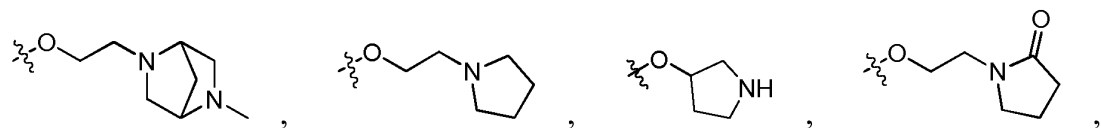
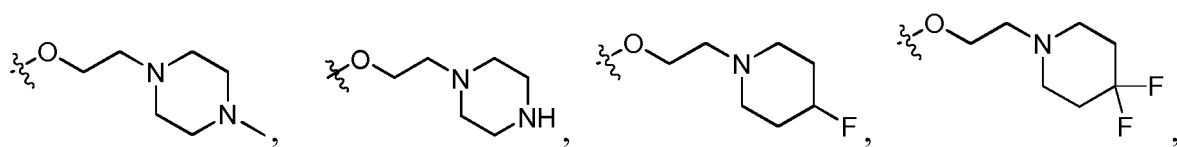
R_d se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, CHO, COOH, CH₃, CF₃, CH₃O y CH₃CH₂O, y el número de R_d es 0, 1, 2 o 3; y

opcionalmente, dos cualquiera de R₁, R_a y R_a en el mismo D₂, dos D₂ o R_a y uno D₂ se unen junto con el mismo átomo de carbono o átomo de oxígeno para formar uno o dos anillos carbocíclicos o anillos oxacíclicos de 3, 4, 5 o 6 miembros, donde el número de átomos de oxígeno es 1 o 2.

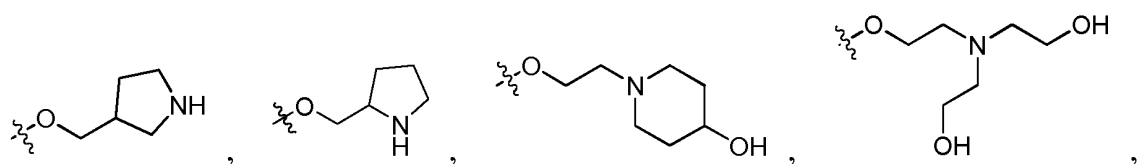
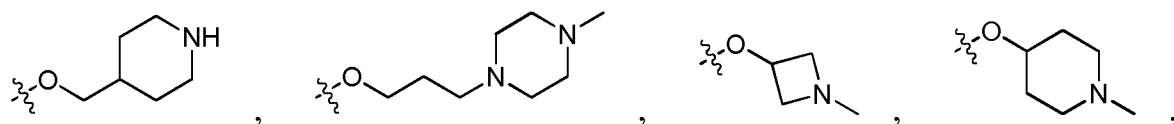
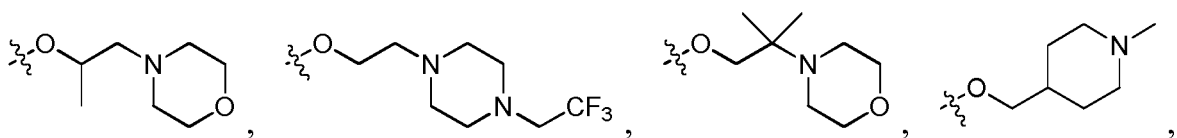
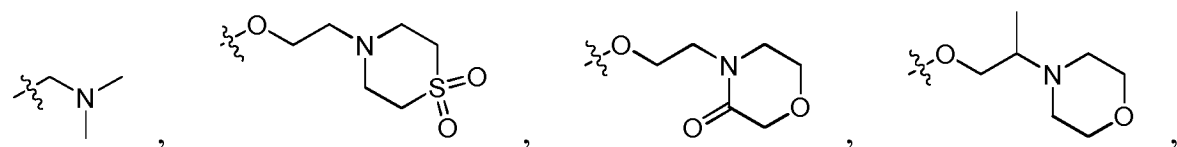
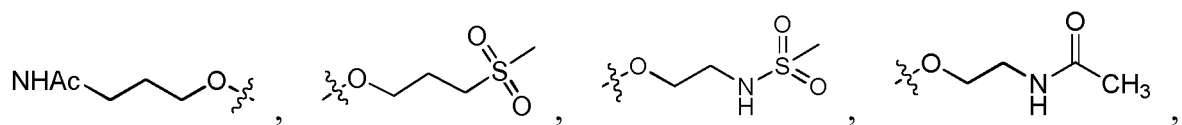
11. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde, el anillo formado entre dos cualquiera de R₁, R_a y R_a en el mismo D₂, dos D₂, o R_a y un D₂, se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetanilo y 1,3-dioxolanilo.

12. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde, uno de R_{1-3} se selecciona entre el grupo que consiste en

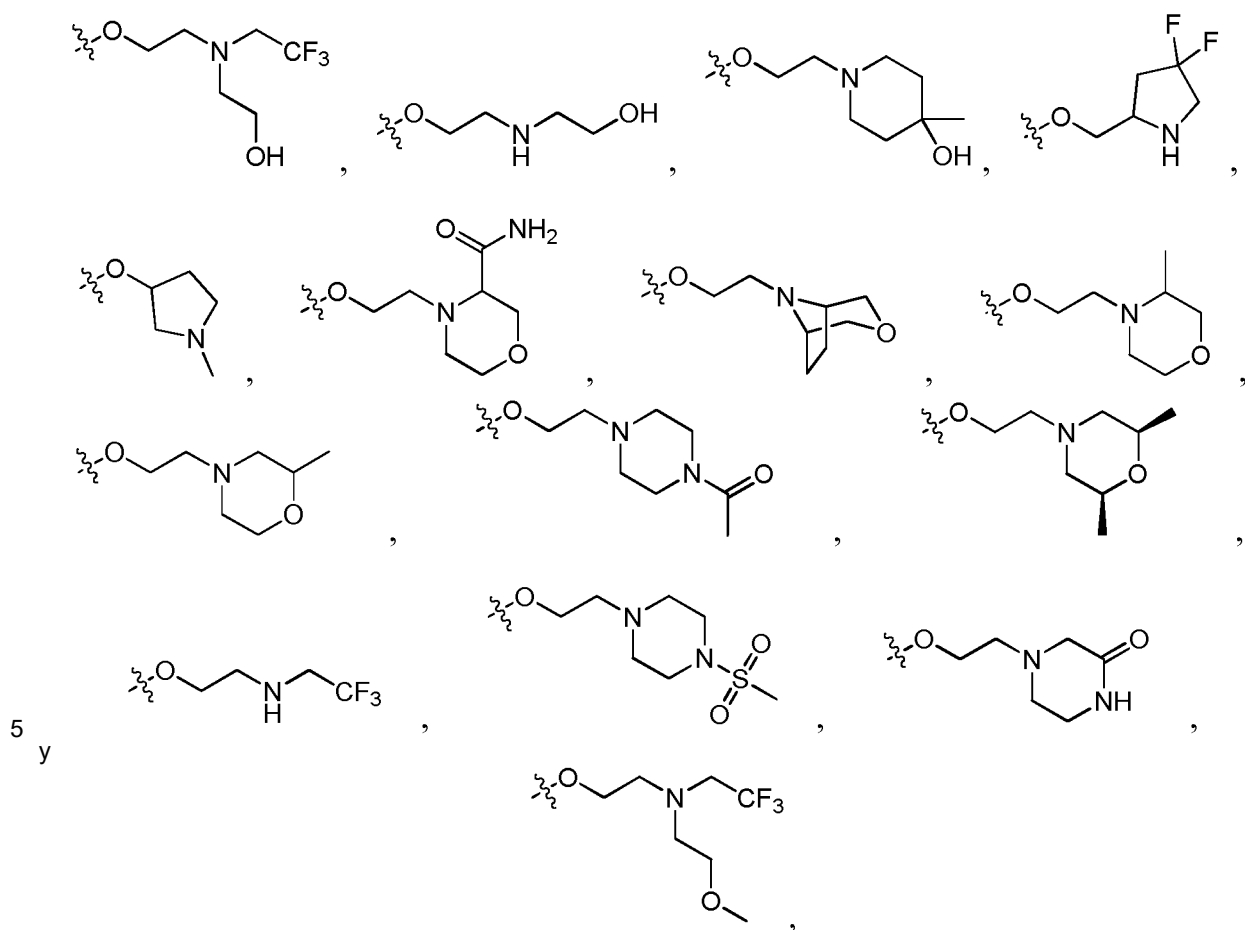




5



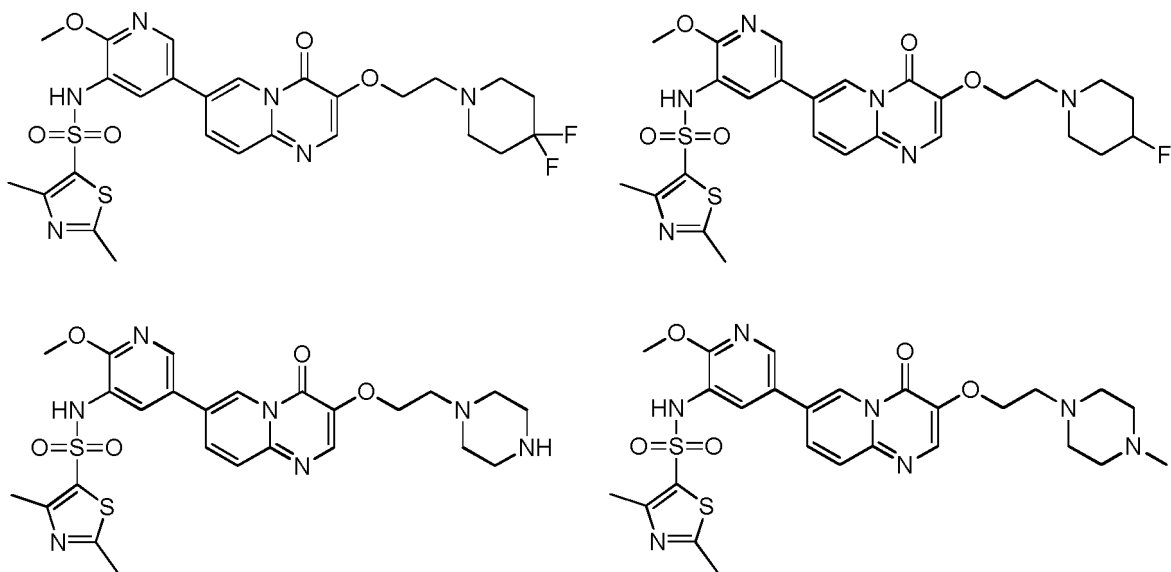
10

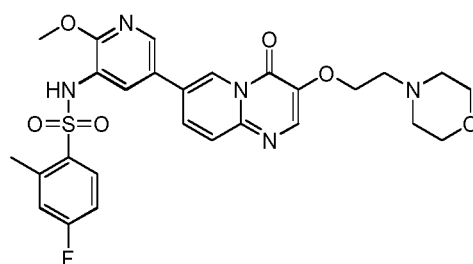
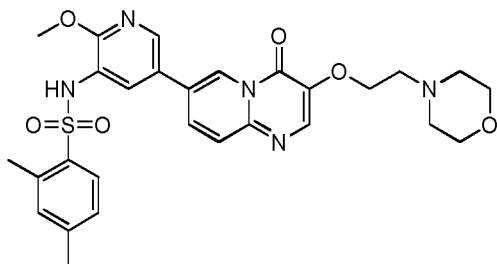
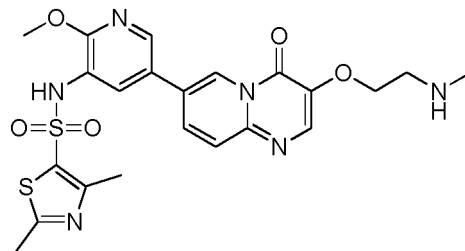
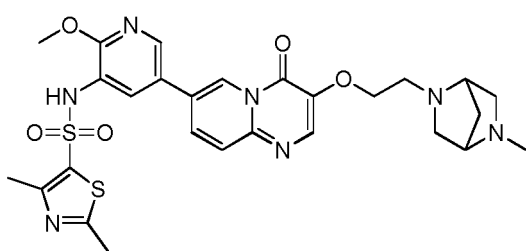


y los otros se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, dimetilamino, halometilo, haloetilo, halopropilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo y ciclopropilo.

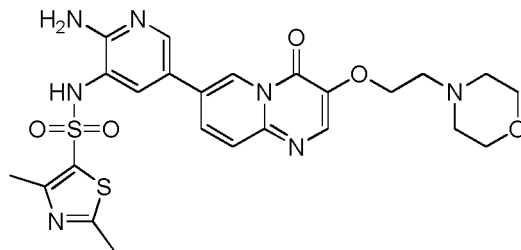
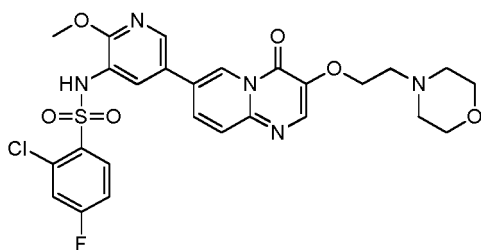
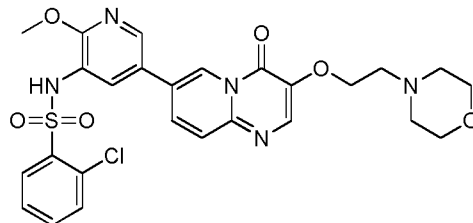
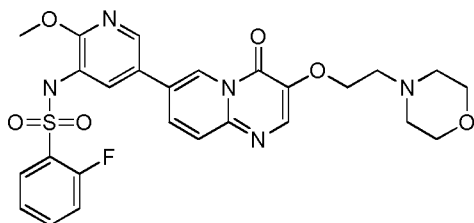
13. El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

15

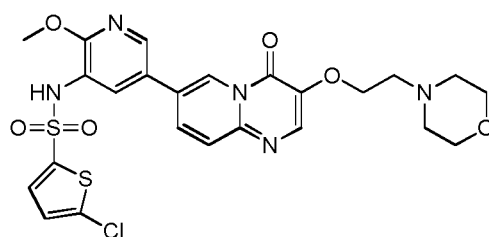
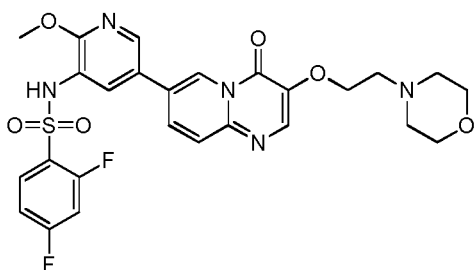




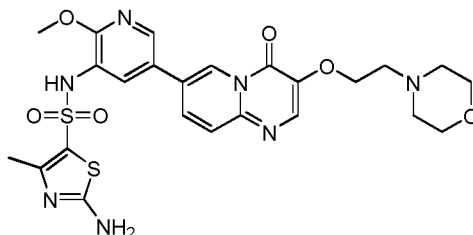
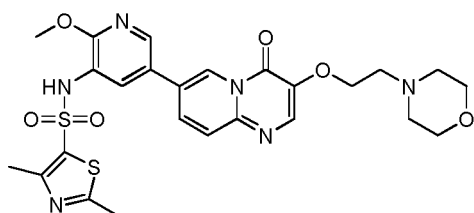
5

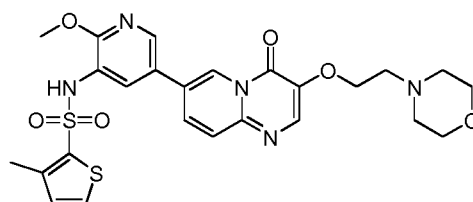
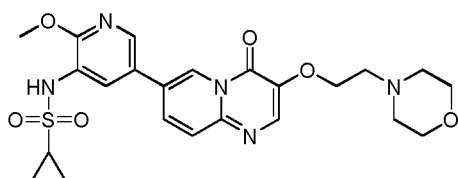
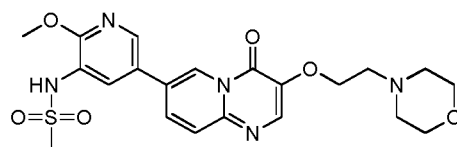
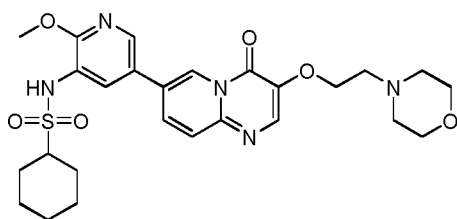


10

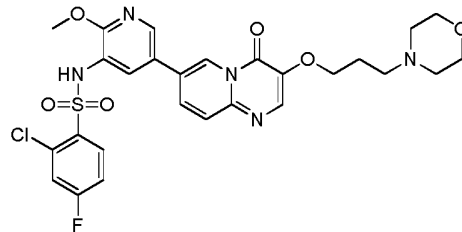
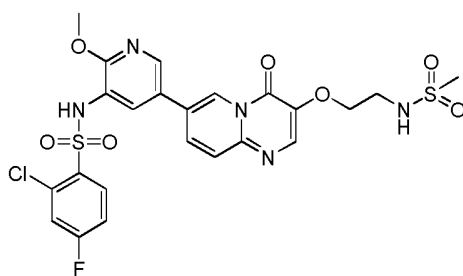
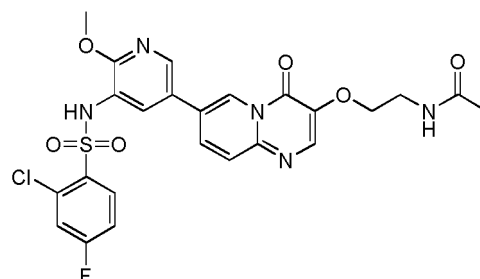
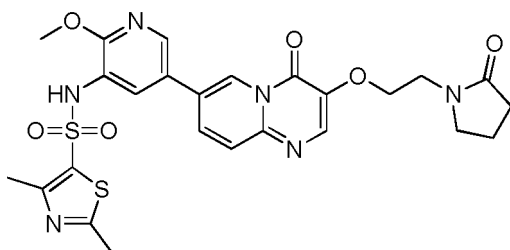


15

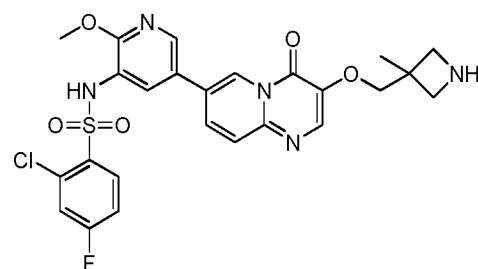
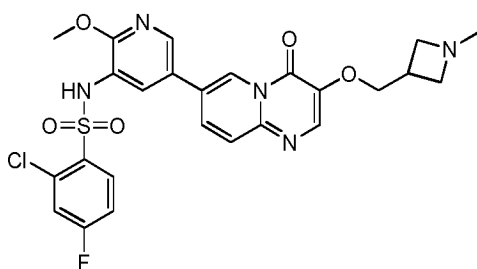
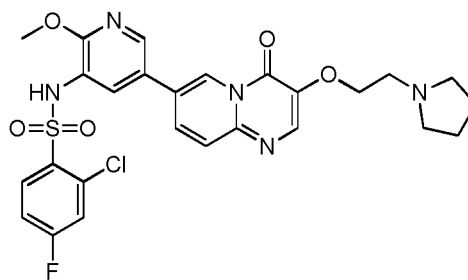
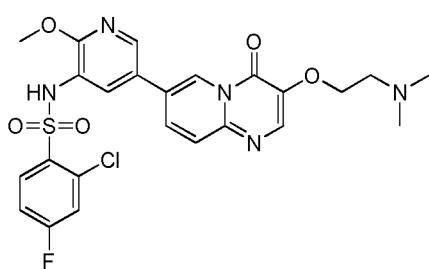




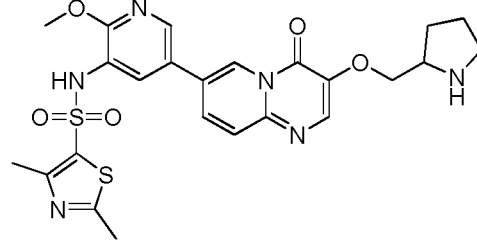
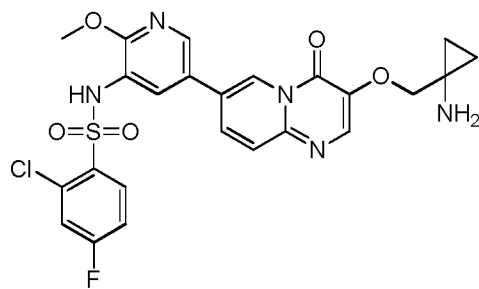
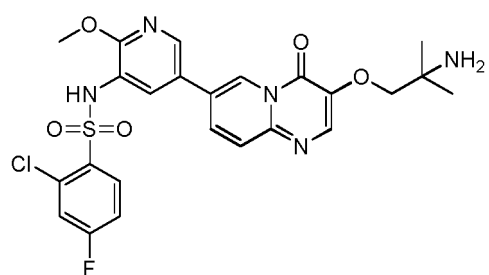
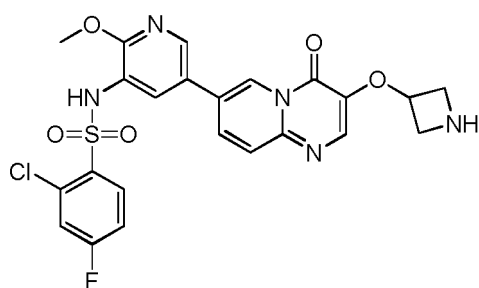
5



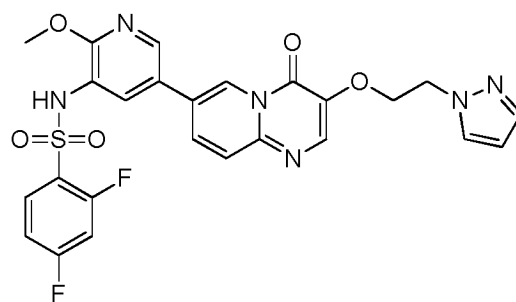
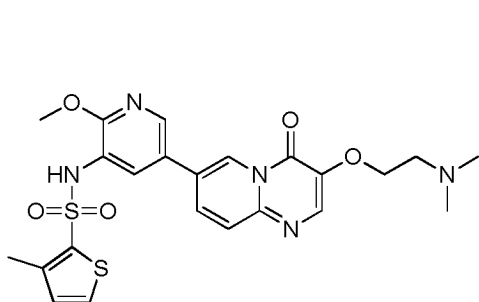
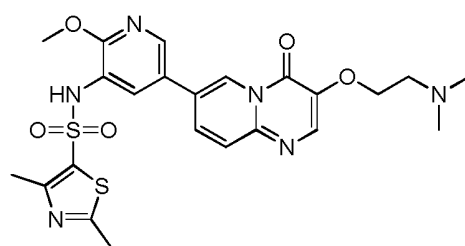
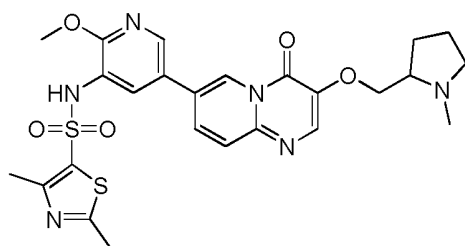
10



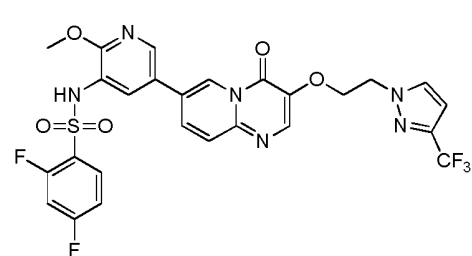
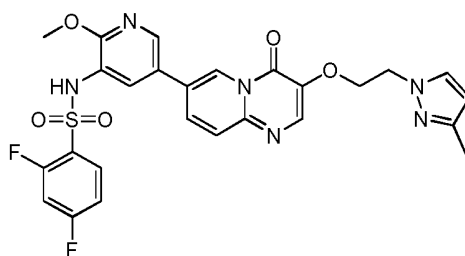
15

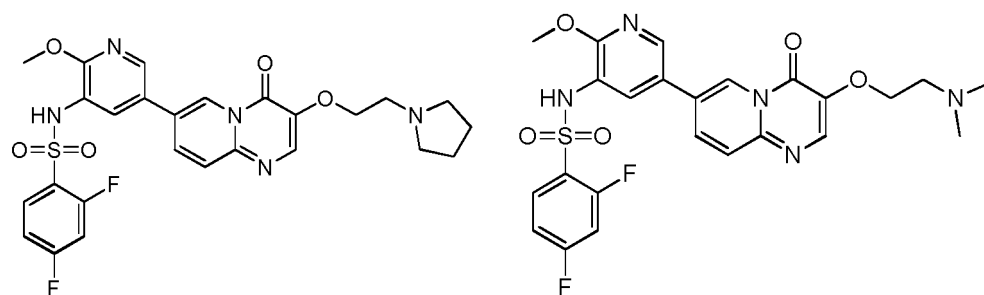
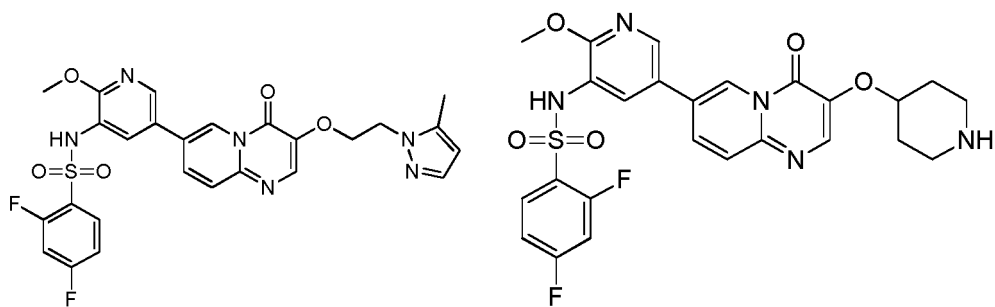


5

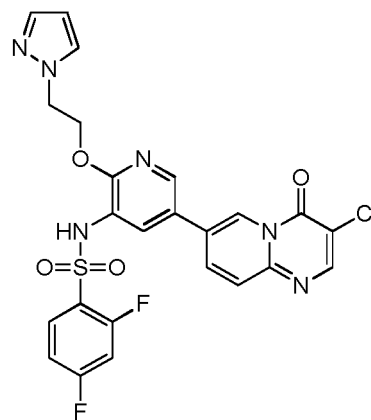
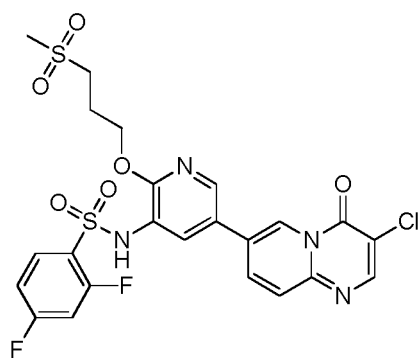
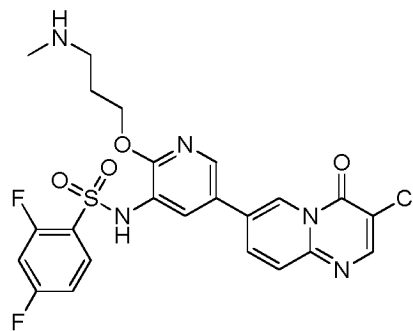
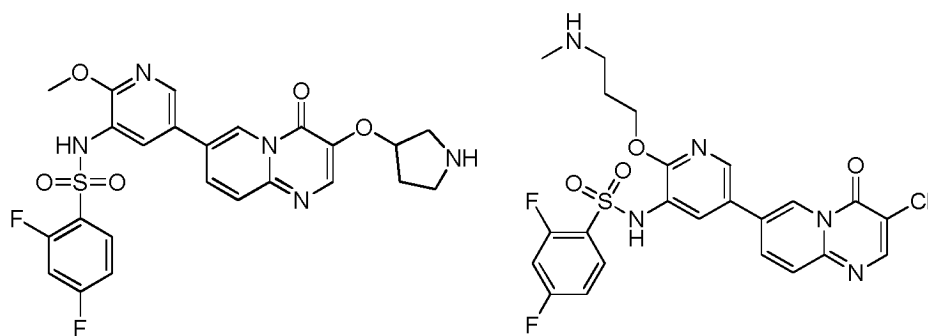


10

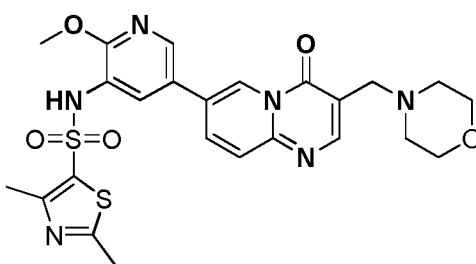
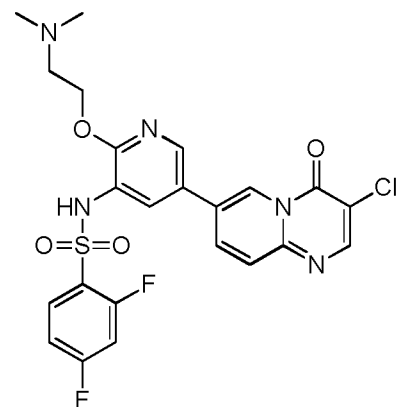
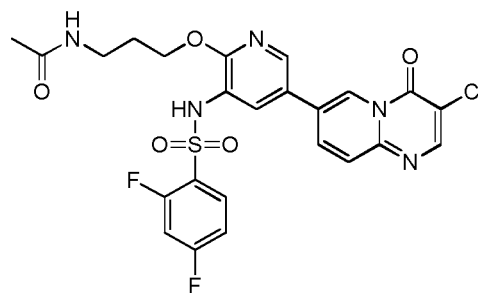
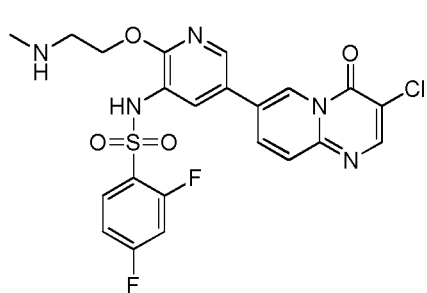




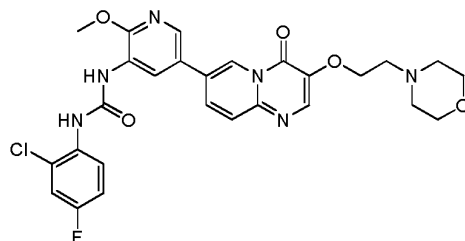
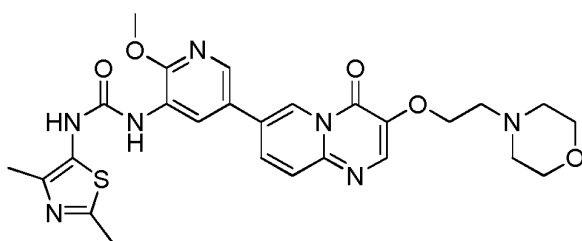
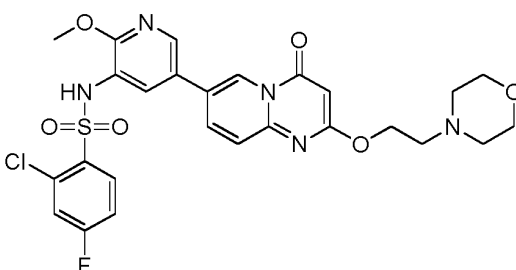
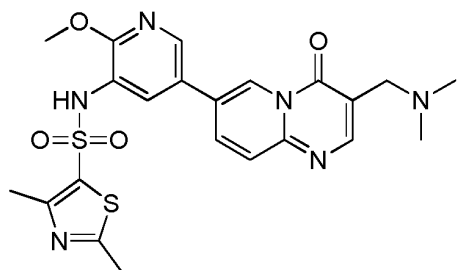
5



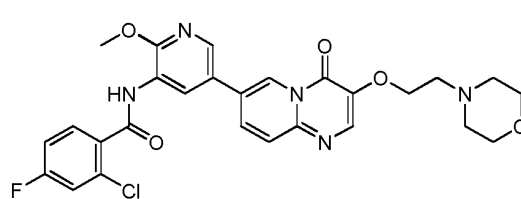
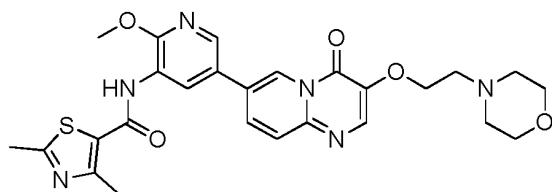
10

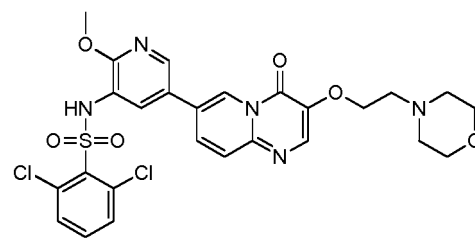
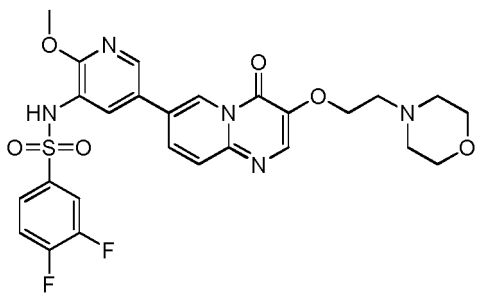
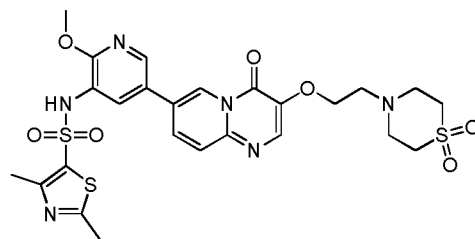
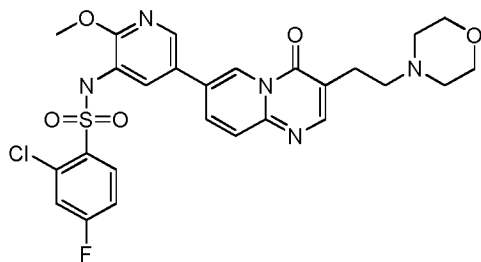
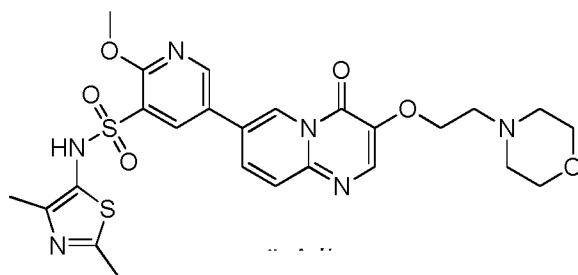


5

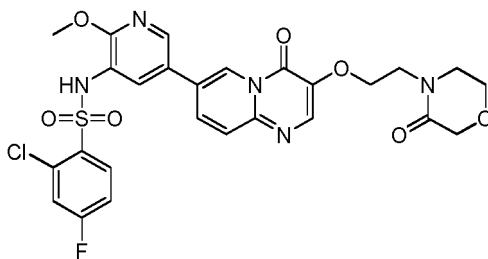
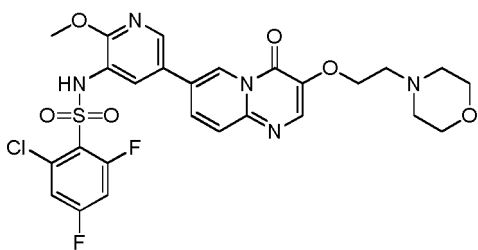


10

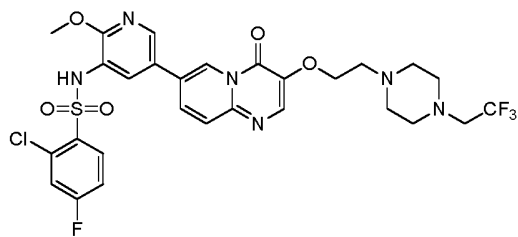
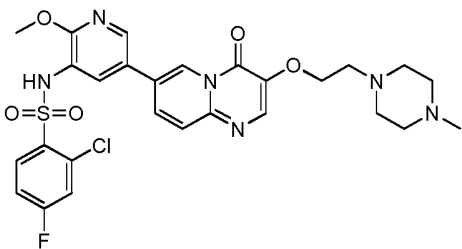
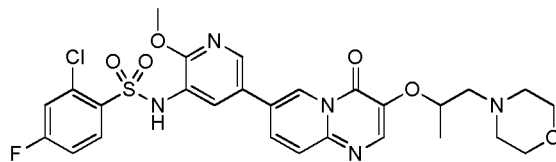
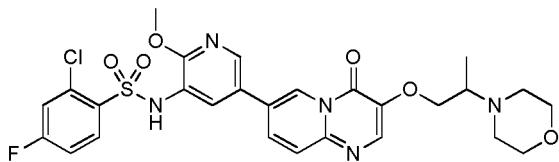


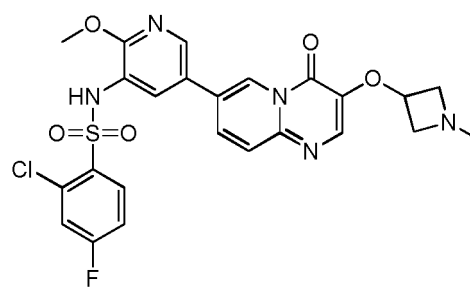
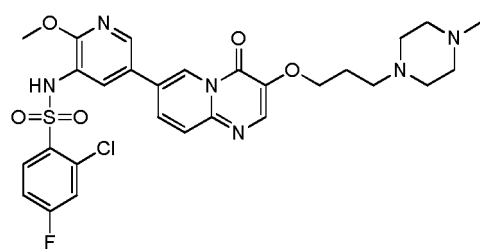
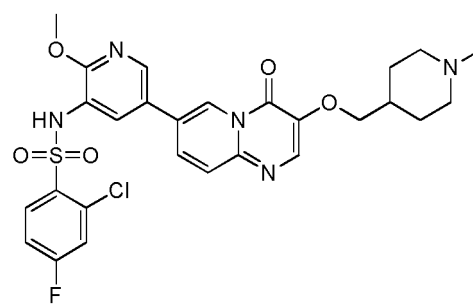
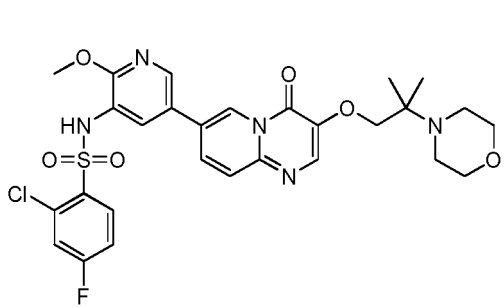


5

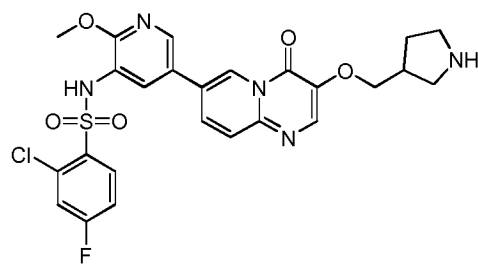
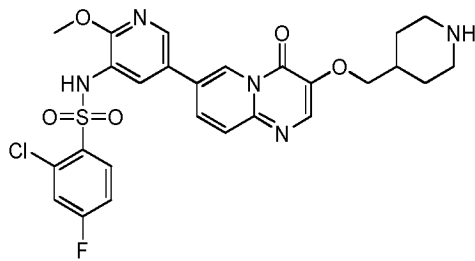
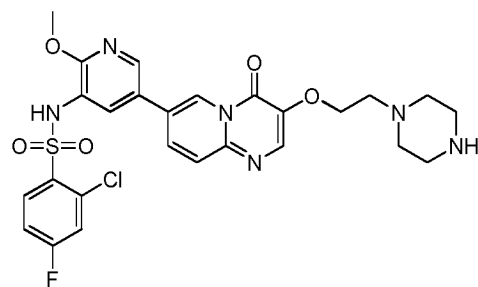
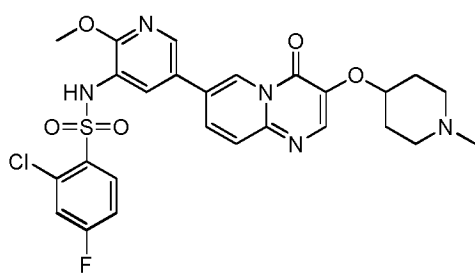


10

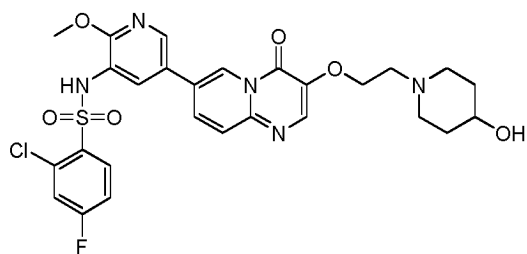
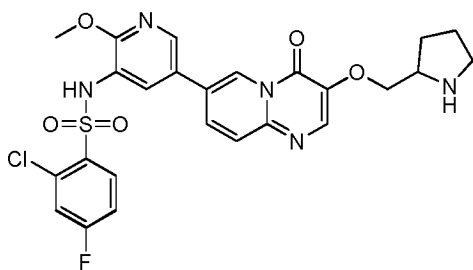


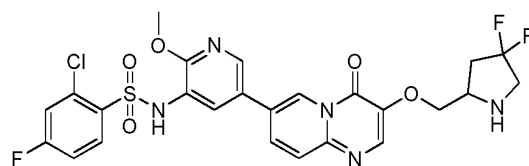
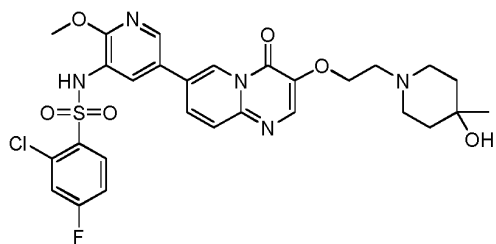
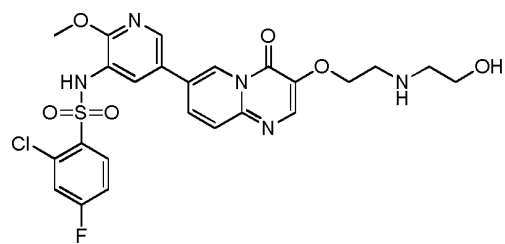
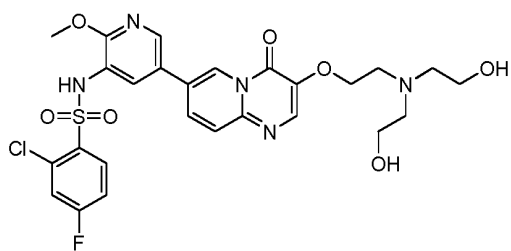


5

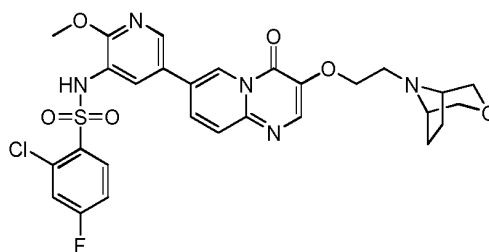
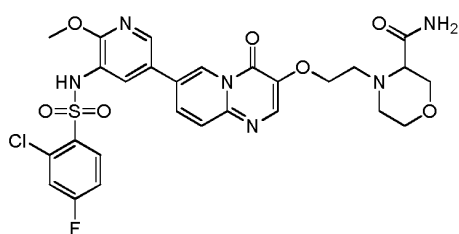
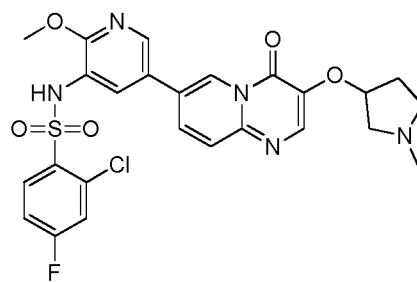
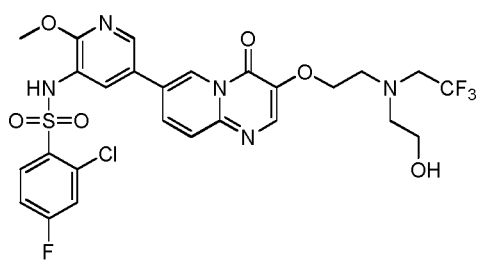


10

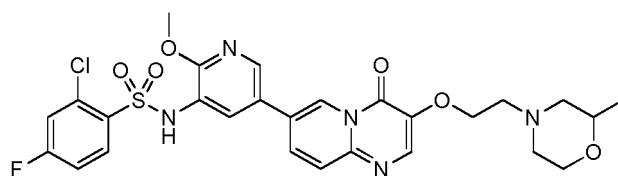
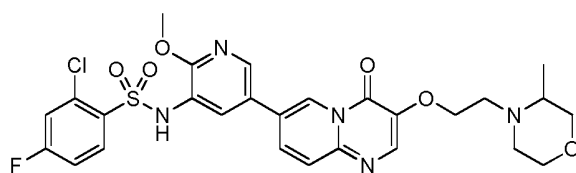




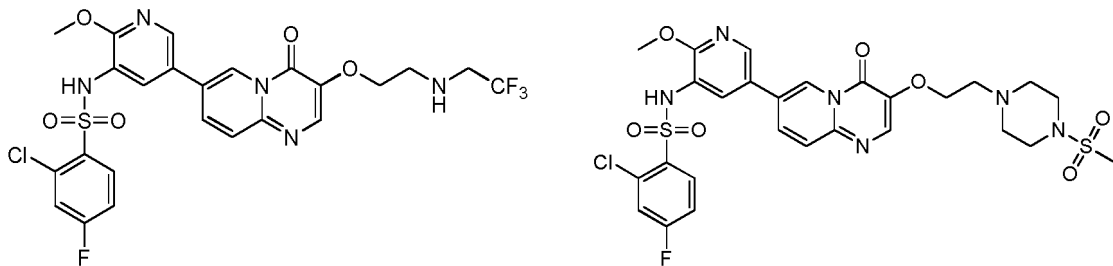
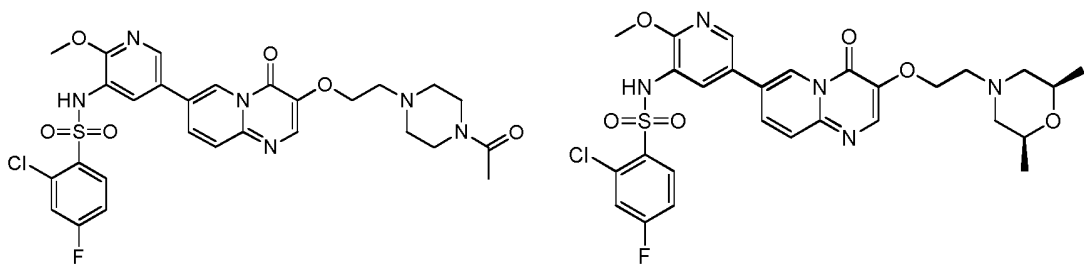
5



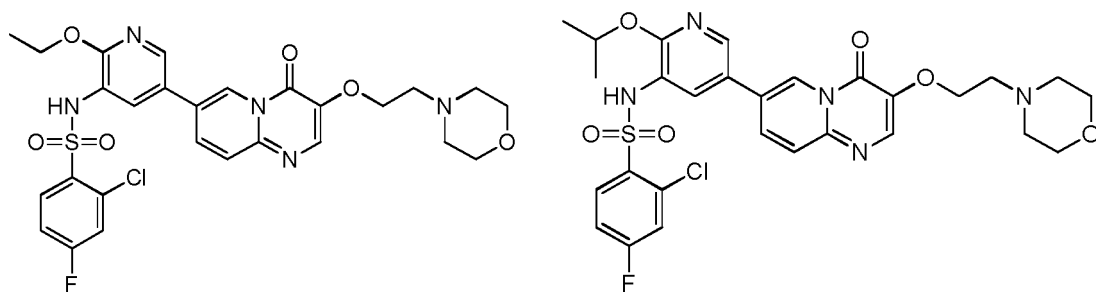
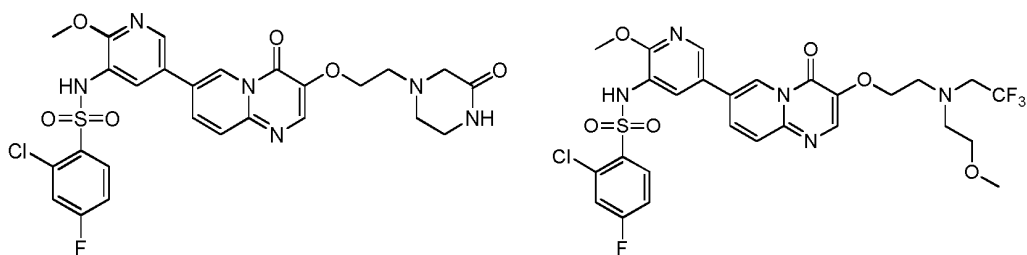
10



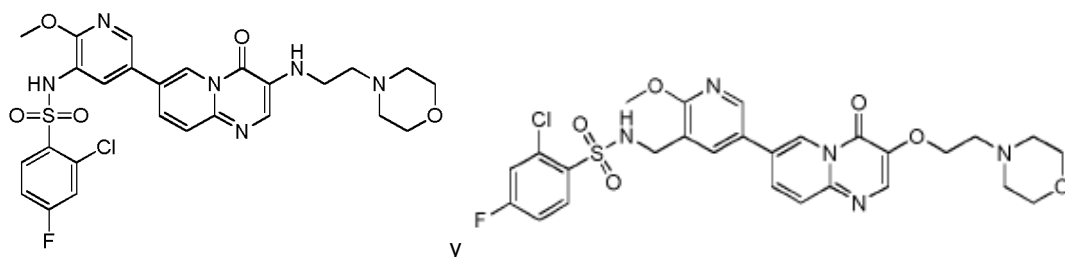
15



5



10



y

15

14. El compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 15. El compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso según la reivindicación 14, en donde el cáncer es cáncer de colon o cáncer gástrico.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • WO 2014022128 A [0004]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- **BERGE et al.** Pharmaceutical Salts. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, vol. 66, 1-19 [0023]
15 • **MAEHR.** *J. Chem. Ed.*, 1985, vol. 62, 114-120 [0030]
• Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott, Williams & Wilkins, 2005 [0034]