

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 929 424**

(51) Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 498/14** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2018 PCT/EP2018/072790**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2019 WO19038389**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2018 E 18759610 (1)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2022 EP 3672948**

---

(54) Título: **Compuestos de piridinamina-piridona y pirimidinamina-piridona**

(30) Prioridad:

**23.08.2017 EP 17187560**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.11.2022**

(73) Titular/es:

**SPRINT BIOSCIENCE AB (100.0%)**  
Hälsovägen 7  
141 57 Huddinge, SE

(72) Inventor/es:

**LINDSTRÖM, JOHAN;**  
**FORSBLOM, RICKARD;**  
**GINMAN, TOBIAS;**  
**RAHM, FREDRIK y**  
**VIKLUND, JENNY**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 929 424 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridinamina-piridona y pirimidinamina-piridona

**5 Campo de la invención**

La invención proporciona nuevos compuestos de piridinamin-piridona y pirimidinamin-piridona de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades que incluyen cáncer y diabetes de tipo II.

10

**10 Antecedentes de la invención**

Las enzimas pertenecientes a la familia de las fosfatidilinositida 3-cinasas (PI3K, *Phosphatidylinositide 3-Kinases*) son reguladores de varias actividades celulares importantes. La familia consiste en tres clases, I, II y III y, si bien el grupo de Clase I ha sido una interesante diana farmacológica durante muchos años, las Clases II y III están menos explotadas. La PI3K de Clase III, clasificación de proteínas vacuolares 34 (Vps34 [*Vacuolar protein sorting 34*], PIK3C3), forma un heterodímero con su subunidad reguladora p150 (Vps15) y este dímero participa en varios complejos que regulan actividades de tráfico vesicular tales como la autofagia, endocitosis, exocitosis y micropinocitosis (Amaravadi *et al.* *Clin Cancer Res.* 2011, 17:654-666; Carpentier *et al.* 2013, "Traffic"). La enzima es responsable de la fosforilación del fosfatidilinositol (PI, *Phosphatidylinositol*) en fosfatidilinositol (3)-fosfato (PI3P, *Phosphatidylinositol (3)-Phosphate*). La unión del ligando a los dominios PX y FYVE produce el reclutamiento y la deslocalización de estas proteínas efectoras que conducen a la formación, el alargamiento y el movimiento vesicular (Backer *et al.* *J Biochem.* 2008, 410:1-17).

25 La autofagia es un proceso catabólico en el que los componentes celulares se dirigen a la degradación encerrándolos en vesículas de doble membrana, autofagosomas que se fusionan con los lisosomas que contienen proteasa. Este es un medio para que la célula se encargue de los orgánulos dañados y de las proteínas mal plegadas y, de ese modo, mantenga la función celular. La vía también es una forma de hacer recircular el contenido celular en nuevos componentes básicos (Boya *et al.* *Nat Cell Biol* 2013, 15:713-720). La autofagia es una respuesta celular a condiciones estresantes tales como la privación de nutrientes, la acidosis y la hipoxia, pero también al tratamiento farmacológico. Por lo tanto, la inhibición de la autofagia es un medio para potenciar los fármacos antineoplásicos y volver a sensibilizar los tumores resistentes a los fármacos (Nagelkerke *et al.* *Semin Cancer Biol* 2014, 31: 99-105). La mayoría de los tumores avanzados muestra una alta regulación positiva del flujo autofágico (Leone *et al.* *Trends in Endocrin Metab* 2013, 24: 209-217). Un marcador establecido para estudiar el flujo autofágico es la detección de puntos autofágicos en forma de proteína LC3 lipidada en el autofagosoma. La inhibición de Vps34 produce la inhibición de la autofagia medida por la redistribución de LC3 en puntos (Dowdle *et al.*, *Nat Cell Biol* 2014, 16: 1069-79).

30 Como se ha descrito recientemente, la ablación de la subunidad reguladora p150 conduce a un aumento de la sensibilidad a la insulina *in vivo* debido a una menor interiorización del receptor de insulina (Nemazanyy, *Nature Commun.*, 2015, 6:8283). Un modelo animal heterocigótico muerto con cinasa confirma este resultado con una mayor tolerancia a la glucosa y una mayor sensibilidad a la insulina (documento WO2013076501).

35 Varios estados patológicos podrían beneficiarse de la inhibición de Vps34, incluidos el cáncer, enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares, diabetes, tal como diabetes de tipo II, e infecciones víricas (revisado en Rubinsztein *et al.*, *Nat Rev* 2012, 11:709-730). Las formas de cáncer que se beneficiarían de la inhibición de Vps34 incluyen, pero sin limitación, cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, cáncer renal, cáncer de colon, glioma, cáncer de próstata, cáncer de ovario, melanoma y cáncer de pulmón, así como tumores hipóticos. Por tanto, existe la necesidad de nuevos y potentes inhibidores de Vps34.

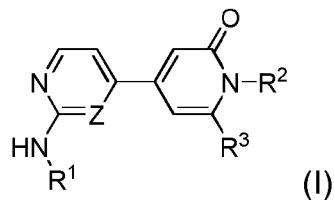
40 Las divulgaciones anteriores que describen inhibidores de Vps34 en uso para afectar a enfermedades incluyen los documentos WO2015150555; WO2015150557; WO2015108861; WO2015108881; WO2012085815; WO2012085244; WO2013190510; Farkas, *J. Biol. Chem.*, 2011 286(45) 38904-12.

**55 Descripción de la invención**

Un objetivo de la invención es proporcionar inhibidores novedosos y potentes de Vps34. Otro objetivo de la invención es proporcionar inhibidores novedosos y potentes de Vps34 que se puedan utilizar para tratar el cáncer y otras enfermedades tales como la diabetes de tipo II.

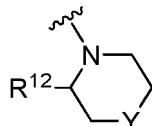
50

60 De acuerdo con el aspecto 1 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I)



en donde

- 5      R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 10     R<sup>3</sup> se selecciona entre A, fenilo y heteroarilo monocíclico, estando dicho fenilo y dicho heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>;
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, azetidina, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> e hidroxi; R<sup>8</sup> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 15     R<sup>9</sup> se selecciona entre R<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo 1-C<sub>3</sub>, en donde dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo 1-C<sub>3</sub>, están cada uno opcionalmente sustituidos con un R<sup>10</sup> y/o uno o más halógenos;
- R<sup>10</sup> se selecciona entre fenilo, bencilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>;
- 20     R<sup>11</sup> se selecciona entre halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo 1-C<sub>3</sub>;
- A es



- 25     R<sup>12</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, COR<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>13</sup> se selecciona entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo y 1-azetidinilo;
- Y se selecciona entre CH<sub>2</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>14</sup>, NCOR<sup>9</sup>, NCOOR<sup>15</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NCOCH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, O, o un enlace;
- R<sup>14</sup> se selecciona entre H, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y
- 30     R<sup>15</sup> se selecciona entre R<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo 1-C<sub>3</sub>, y en donde dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo 1-C<sub>3</sub>, están cada uno opcionalmente sustituidos con un R<sup>10</sup> y/o uno o más halógenos;
- y
- Z es CH o N;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

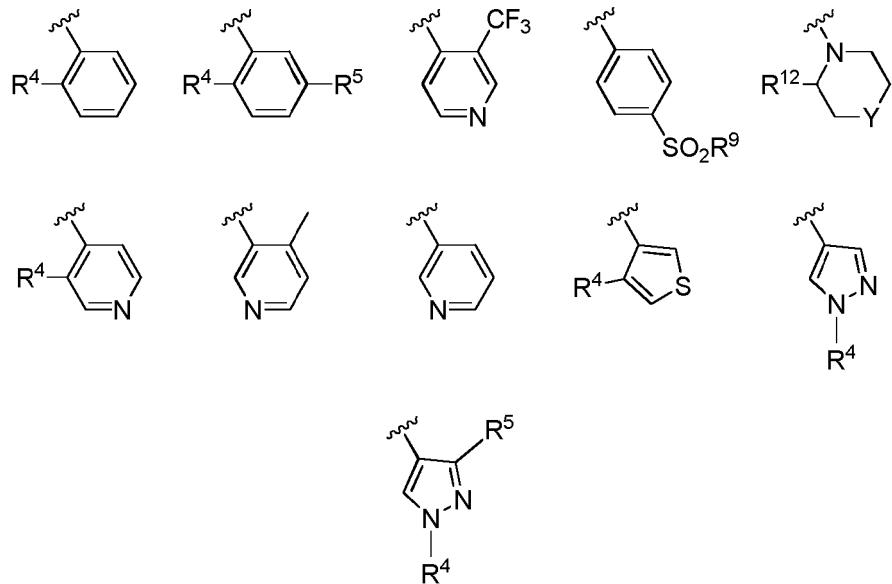
- 35     De acuerdo con el aspecto 2 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con el aspecto 1, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

De acuerdo con el aspecto 3 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 o 2, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno.

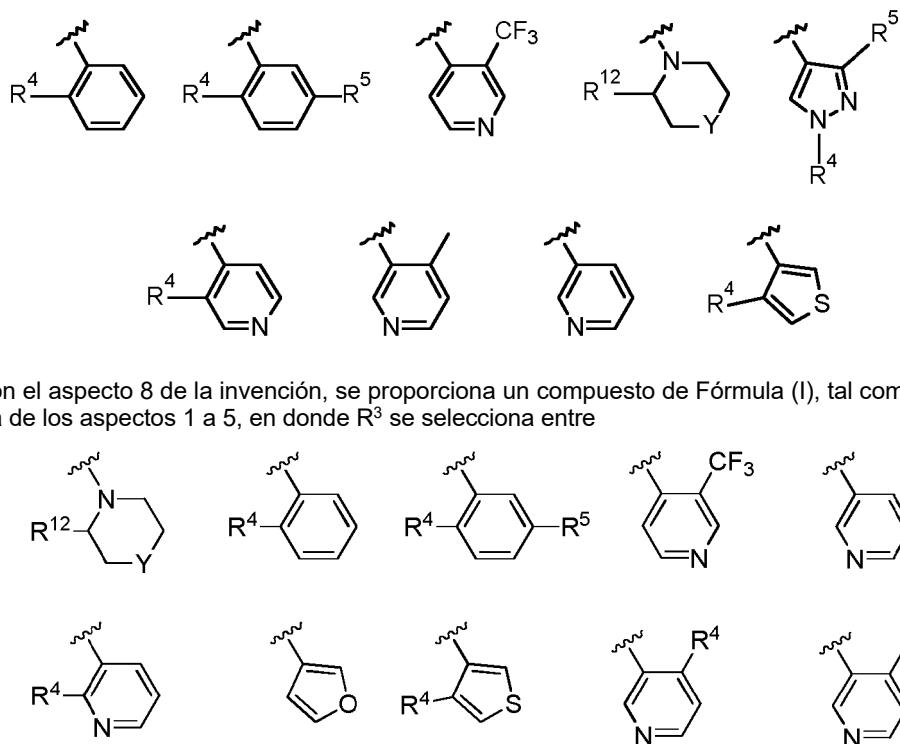
- 40     De acuerdo con el aspecto 4 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, -N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halógeno.

- 45     De acuerdo con el aspecto 5 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 4, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno.

- 50     De acuerdo con el aspecto 6 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde R<sup>3</sup> se selecciona entre

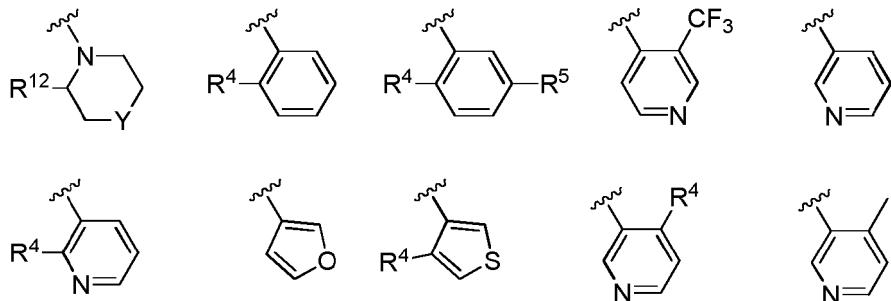


- 5 De acuerdo con el aspecto 7 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 6, en donde R<sup>3</sup> se selecciona entre



10

- De acuerdo con el aspecto 8 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde R<sup>3</sup> se selecciona entre



15

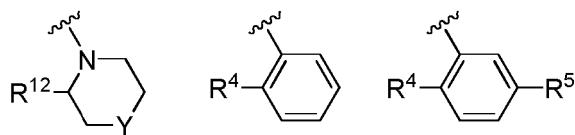
Y se selecciona entre CH<sub>2</sub>, NSO<sub>2</sub>R⁹, O y un enlace;

R⁴ se selecciona entre CF<sub>3</sub>, flúor, ciclopropilo y metilo;

R⁵ es flúor;

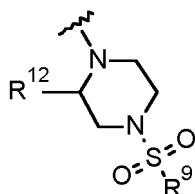
- 20 R⁹ se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y R<sup>12</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, ciclopropilo y CF<sub>3</sub>.

- De acuerdo con el aspecto 9 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>3</sup> se selecciona entre



Y se selecciona entre  $\text{NSO}_2\text{R}^9$ ,  $\text{CH}_2$  y O;  
 5  $\text{R}^4$  se selecciona entre ciclopropilo,  $\text{CF}_3$  y cloro;  
 $\text{R}^5$  es flúor;  
 $\text{R}^9$  se selecciona entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fenilo y bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y  $\text{R}^{12}$  es ciclopropilo o  $\text{CF}_3$ .

De acuerdo con el aspecto 10 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con 10 uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde  $\text{R}^3$  es



15  $\text{R}^9$  se selecciona entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fenilo y bencilo, en donde dicho grupo fenilo y bencilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ; y  $\text{R}^{12}$  se selecciona entre halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_4$ .

De acuerdo con el aspecto 11 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con 20 uno cualquiera de los aspectos 1 a 10, en donde  $\text{R}^1$  se selecciona entre fenilo, pirimidinilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_4$  y haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .

De acuerdo con el aspecto 12 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con 25 uno cualquiera de los aspectos 1 a 11, en donde  $\text{R}^1$  se selecciona entre fenilo, pirimidinilo, oxazolilo, imidazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_4$  y haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .

De acuerdo con el aspecto 13 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con 30 uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde  $\text{R}^3$  se selecciona entre A, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, pirimidinilo y pirazolilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más  $\text{R}^4$  o  $\text{R}^5$ .

De acuerdo con el aspecto 14 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con 35 uno cualquiera de los aspectos 1 a 8, en donde  $\text{R}^3$  se selecciona entre A, fenilo y piridilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más  $\text{R}^4$  o  $\text{R}^5$ .

De acuerdo con el aspecto 15 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con 40 uno cualquiera de los aspectos 1 a 8, en donde  $\text{R}^3$  se selecciona entre fenilo, piridilo, morfolinilo, piperidilo, pirrolidinilo, tienilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_4$ .

De acuerdo con el aspecto 16 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con 45 uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se seleccionan independientemente entre flúor, cloro, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , ciclopropilo y  $\text{SO}_2\text{R}^9$ .

De acuerdo con el aspecto 17 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con 50 uno cualquiera de los aspectos 1 a 8, aspecto 13, aspecto 14 o aspecto 16, en donde Y se selecciona entre  $\text{CH}_2$ , O y un enlace.

De acuerdo con el aspecto 18 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7 o el aspecto 13, en donde  $\text{R}^{12}$  se selecciona entre hidrógeno,  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,  $\text{CF}_3$  y ciclopropilo.

De acuerdo con el aspecto 19 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, aspecto 13, aspecto 14 o aspecto 16, en donde  $\text{R}^9$  se selecciona entre  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{N},\text{N}-$

- di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y metoxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un R<sup>10</sup>.
- De acuerdo con el aspecto 20 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, aspecto 13, aspecto 14, aspecto 16 o aspecto 19, en donde R<sup>10</sup> se selecciona entre fenilo, bencilo, piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ciclopropilo, ciclopentilo, pirrolidinilo y tetrahidrofurilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más metilo y/o flúor.
- De acuerdo con el aspecto 21 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde R<sup>3</sup> se selecciona entre fenilo, piridilo, pirrolidinilo y tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; o A;
- Y es CH<sub>2</sub>, O, NSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o NSO<sub>2</sub>-bencilo, en donde dicho bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y  
R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- De acuerdo con el aspecto 22 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halógeno;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
R<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.
- De acuerdo con el aspecto 23 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno; y  
R<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.
- De acuerdo con el aspecto 24 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre fenilo, pirimidinilo, oxazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
R<sup>3</sup> se selecciona entre fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolidinilo y tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; o A;  
Y es CH<sub>2</sub>, O, NSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o NSO<sub>2</sub>-bencilo, en donde dicho bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y  
R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- De acuerdo con el aspecto 25 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre fenilo, 4-pirimidinilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 2-oxazolilo, 1-metil-imidazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 3,5-difluorofenilo y 2-metilpirazol-3-ilo;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno; y  
R<sup>3</sup> se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-morfolinilo, 3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo, 2-(trifluorometil)-piperidin-1-ilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 2-(trifluorometil)-piridin-3-ilo, 1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 3-ciclopropil-morfolin-4-ilo, 4-[(4-fluorofenil)metsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo, 4-ethylsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo, 2-(trifluorometil)-pirrolidin-1-ilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 3-(trifluorometil)-pirazolin-4-ilo, 2-(trifluorometil)-piridin-3-ilo, 3-metil-tien-4-ilo, 2-metilfenilo, 1-acetil-3-trifluorometil-piperazin-4-ilo, 2-metil-piperidin-1-ilo, 2-ciclopropil-piperidin-1-ilo, 2-metil-morfolin-4-ilo, 2-trifluorometil-morfolin-4-ilo y 2-ciclopropil-morfolin-4-ilo.
- De acuerdo con el aspecto 26 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre fenilo, 4-pirimidinilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 2-oxazolilo, 1-metil-imidazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo y 3,5-difluorofenilo;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno; y  
R<sup>3</sup> se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-morfolinilo, 3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo, 2-(trifluorometil)-piperidin-1-ilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 2-(trifluorometil)-piridin-3-ilo, 1-etil-3-

(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 3-ciclopropil-morfolin-4-ilo, 4-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo, 4-etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo, 2-(trifluorometil)-pirrolidin-1-ilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 3-(trifluorometil)-pirazolin-4-ilo, 2-(trifluorometil)-piridin-3-ilo, 3-metil-tien-4-ilo, 2-metilfenilo, 1-acetyl-3-trifluorometil-piperazin-4-ilo, 2-metil-piperidin-1-ilo, 2-ciclopropil-piperidin-1-ilo, 2-metil-morfolin-4-ilo, 2-trifluorometil-morfolin-4-ilo y 2-ciclopropil-morfolin-4-ilo.

5 De acuerdo con el aspecto 27 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

10 De acuerdo con el aspecto 27 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; y Z es CH o N;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con el aspecto 28 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

20 De acuerdo con el aspecto 28 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

25 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> se selecciona entre fenilo, piridilo y pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; o A;

Y es CH<sub>2</sub>, O, NSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o NSO<sub>2</sub>-bencilo, en donde dicho bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

Z es CH o N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 De acuerdo con el aspecto 29 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo, 3,5-difluorofenilo o 2-metilpirimidin-4-ilo;

35 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-morfolinilo, 2-(trifluorometil)-1-piperidilo, 3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo, 4-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo, 4-etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 4-metil-3-piridilo, 2-(trifluorometil)-3-piridilo, 1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo y 3-ciclopropilmorfolin-4-ilo; y

Z es CH o N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 De acuerdo con el aspecto 30 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

45 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; y

Z es CH o N;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con el aspecto 31 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

55 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> se selecciona entre fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; o A;

Y es CH<sub>2</sub>, O, NSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o NSO<sub>2</sub>-bencilo, en donde dicho bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

Z es CH o N;

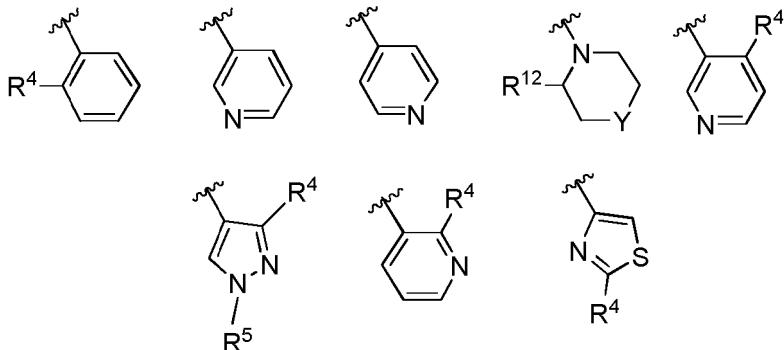
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 De acuerdo con el aspecto 32 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, oxazol-2-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metilpirazol-3-ilo y 1-metilimidazol-4-ilo;

- 5           R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
           R<sup>3</sup> se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-morfolinilo, 2-(trifluorometil)-1-piperidilo, 3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo, 4-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo, 4-etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo; 2-(trifluorometil)fenilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 2-(trifluorometil)-piridin-3-ilo y 1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo; y  
           Z es CH o N;  
           o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10          De acuerdo con el aspecto 33 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o 2-metilpirimidin-4-ilo;
- 15          R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
           R<sup>3</sup> se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-morfolinilo, 2-(trifluorometil)-1-piperidilo, 3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo, 4-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo y 4-etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo; y  
           Z es CH o N;  
           o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20          De acuerdo con el aspecto 34 de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre:
- 25          4-(2-anilinopirimidin-4-il)-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona;  
           4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-(3-piridil)-1H-piridin-2-ona;  
           4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-(4-piridil)-1H-piridin-2-ona 4-(2-anilinopirimidin-4-il)-6-morfolin-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
           4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
           6-[4-[(4-Fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           6-[4-Etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-(Oxazol-2-ilamino)-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-Metiltiazol-4-il)amino]-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-Metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-Metiltiazol-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona;  
           6-(4-metil-3-piridil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           6-[1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(1-Metilimidazol-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona; y  
           6-(2-clorofenil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona,  
           o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45          De acuerdo con el aspecto 35 de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre:
- 50          4-(2-anilinopirimidin-4-il)-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona;  
           4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-(3-piridil)-1H-piridin-2-ona;  
           4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-(4-piridil)-1H-piridin-2-ona  
           4-(2-anilinopirimidin-4-il)-6-morfolin-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
           4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
           6-[4-[(4-Fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           6-[4-Etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;  
           6-(4-metil-3-piridil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           6-[1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
           6-(2-clorofenil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona; y  
           6-(3-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona,  
           o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 65          De acuerdo con el aspecto 36 de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre:

4-(2-anilinopirimidin-4-il)-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona;  
 4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-(3-piridil)-1H-piridin-2-ona;  
 4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-(4-piridil)-1H-piridin-2-ona  
 4-(2-anilinopirimidin-4-il)-6-morfolin-1H-piridin-2-ona;  
 5 4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;  
 4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 10 6-[4-[(4-Fluorofenil)metsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
 6-[4-Etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;  
 15 6-(4-metil-3-piridil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
 6-[1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona; y  
 6-(2-clorofenil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con el aspecto 37 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con  
 20 uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde R<sup>3</sup> se selecciona entre



- 25 De acuerdo con el aspecto 38 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde R<sup>4</sup> se selecciona entre cloro, CF<sub>3</sub> y metilo; R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como etilo; y R<sup>12</sup> es hidrógeno o CF<sub>3</sub>.
- 30 De acuerdo con el aspecto 39 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde Y se selecciona entre CH<sub>2</sub>, O y NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>.
- De acuerdo con el aspecto 40 de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en donde R<sup>9</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y bencilo, estando dicho bencilo meta-sustituido con flúor.
- 35 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.
- 40 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento del cáncer. Normalmente, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, cáncer renal, cáncer de colon, glioma, cáncer de próstata, cáncer de ovario, melanoma y cáncer de pulmón, así como tumores hipoxicos.
- 45 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento de tumores hipoxicos.
- En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento de la diabetes de tipo II.
- 50 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares, enfermedades autoinmunitarias e infecciones víricas.

- En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer. Normalmente, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, cáncer renal, cáncer de colon, glioma, cáncer de próstata, cáncer de ovario, melanoma y cáncer de pulmón, así como tumores hipóticos.
- 5 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, en la preparación de un medicamento para tratar tumores hipóticos.
- 10 En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes de tipo II.
- 15 En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares, enfermedades autoinmunitarias e infecciones víricas.
- 20 En un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención a un paciente que lo necesite. Normalmente, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, cáncer renal, cáncer de colon, glioma, cáncer de próstata, cáncer de ovario, melanoma y cáncer de pulmón, así como tumores hipóticos.
- 25 En un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar tumores hipóticos, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a un paciente que lo necesita.
- 30 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento del cáncer, en donde dicho tratamiento del cáncer comprende además radioterapia.
- 35 Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento del cáncer junto con radioterapia y/o la intervención quirúrgica. En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos junto con un compuesto o una composición de la presente invención servirá para:
- 40 (1) obtener una mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo;
- (2) permitir la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados;
- 45 (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de agente único y otras determinadas terapias combinadas;
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos;
- 50 (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados;
- (6) proporcionar un mayor período de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales;
- 55 (7) proporcionar un período más largo para la progresión del tumor y/o
- (8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes utilizados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes antineoplásicos producen efectos antagonistas.
- 60 En un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar la diabetes de tipo II, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención a un paciente que lo necesite.
- 65 En un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, enfermedades autoinmunitarias e infecciones víricas, que

comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención a un paciente que lo necesite.

5 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención y un diluyente, vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención y otro agente antineoplásico seleccionado entre agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados de camptotecina antineoplásicos, agentes 10 antineoplásicos de origen vegetal, antibióticos, enzimas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de tirosina cinasa, hormonas, antagonistas de hormonas, anticuerpos monoclonales, interferones y modificadores de la respuesta biológica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa el grupo O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se usa como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero no se limitan a, 15 metoxi, etoxi, isopropoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-hexoxi, grupos 3-metil-butoxi.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa el grupo O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, donde "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se usa como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen, pero no se limitan a, 20 metoxi, etoxi, isopropoxi y n-propoxi.

Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa grupos de hidrocarburos saturados de cadena lineal y ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y con 1 a todos los hidrógenos sustituidos por un halógeno de diferente o mismo tipo. Algunos ejemplos de grupos haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen metilo sustituido con 1 a 3 átomos 25 de halógeno, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, n-propilo o iso-propilo sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno, n-butilo o iso-butilo sustituido con 1 a 9 átomos de halógeno y grupos sec-butilo o t-butilo sustituidos con 1 a 9 átomos de halógeno.

Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa grupos de hidrocarburos saturados 30 de cadena lineal y ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los hidrógenos sustituidos por un halógeno de diferente o mismo tipo. Algunos ejemplos de grupos haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen metilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno y n-propilo o iso-propilo sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno.

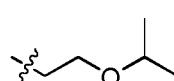
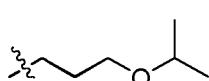
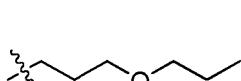
Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa grupos alcoxi saturados de cadena 35 lineal y ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de halógeno de diferente o mismo tipo. Algunos ejemplos de grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, etoxi sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno y n-propoxi o iso-propoxi sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno.

Como se usa en el presente documento, la expresión "fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa grupos de hidrocarburos saturados 40 de cadena lineal y ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de flúor. Algunos ejemplos de grupos fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor y n-propilo o iso-propilo sustituido con 1 a 7 átomos de flúor.

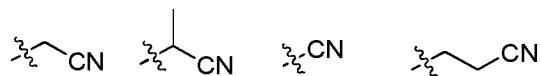
Como se usa en el presente documento, la expresión "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa grupos alcoxi saturados de cadena 45 lineal y ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de flúor. Algunos ejemplos de grupos fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor y n-propoxi o iso-propoxi sustituido con 1 a 7 átomos de flúor.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo de hidrocarburo cíclico 50 saturado, con 3 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa un grupo de hidrocarburo 55 saturado de cadena lineal y ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono, sustituido con un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono. A continuación, se muestran algunos ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

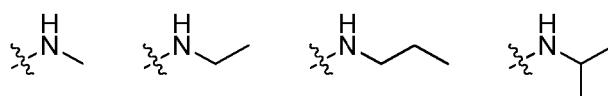


Como se usa en el presente documento, la expresión "cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa un derivado de ciano (CN) de 60 cadena lineal y ramificada, con uno a tres átomos de carbono, incluyendo el átomo de carbono que forma parte del grupo ciano. A continuación, se muestran algunos ejemplos de grupos cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.



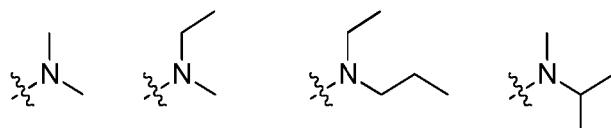
Como se usa en el presente documento, la expresión N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> significa un sustituyente amino portador de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> como se ha definido anteriormente. A continuación, se muestran algunos ejemplos de N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5



Como se usa en el presente documento, la expresión N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> significa un sustituyente amino portador de dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> como se ha definido anteriormente. A continuación, se muestran algunos ejemplos de N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

10



Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Debe apreciarse que cuando un sustituyente es halógeno (o halo), siempre está unido a un átomo de carbono.

15 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" significa un grupo carbocíclico aromático monocíclico. Un ejemplo de tal grupo incluye fenilo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "arilo monocíclico" significa un grupo carbocíclico aromático monocíclico. Los ejemplos de grupos arilo monocíclicos incluyen fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico o bicíclico de átomos de carbono en donde de uno a tres de los átomos de carbono se reemplaza/n por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En un arilo bicíclico, uno de los anillos puede estar parcialmente saturado.

25

Los ejemplos de tales grupos incluyen indolinilo, dihidrobenzofurano y 1,3-benzodioxolilo.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroarilo monocíclico" significa un grupo aromático monocíclico de átomos de carbono en donde de uno a tres de los átomos de carbono se reemplaza/n por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 Algunos ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, benzofurilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, piridopirimidinilo e isoquinolinilo.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclico" significa un grupo cíclico de átomos de carbono en donde de uno a tres de los átomos de carbono se reemplaza/n por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos de grupos heterociclico incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y dioxanilo.

45

Dependiendo de los sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula (I), los compuestos pueden formar sales que están dentro del alcance de la presente invención. Las sales de los compuestos de fórmula (I), que son adecuadas para usar en medicina, son aquellas en donde un contraión es farmacéuticamente aceptable.

50 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales formadas con ácidos adecuadas de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos

- 5 saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos o con ácidos organosulfónicos, tales como ácidos alquil o aril (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencensulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico y glutámico, lisina y arginina.
- 10 Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, por ejemplo, las de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, por ejemplo, diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o trialquilamina inferior, por ejemplo etilo, *terc*-butilo, dietilo, diisopropilo, trietilo, tributilo o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o tri-hidroxi-alquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. Pueden formarse además las sales internas correspondientes.
- 15 15 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en la profilaxis y/o el tratamiento como tales, o en forma de composición farmacéutica. Aunque es posible que el principio activo se administre en solitario, también es posible que esté presente en una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), y un diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de una composición farmacéutica como se describe a continuación.
- 20 25 Las composiciones a modo de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de liberación prolongada, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidas en la técnica. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos obtenidos por compresión o los comprimidos liofilizados son formas a modo de ejemplo que se pueden usar. Las composiciones ilustrativas incluyen las que formula uno o más compuestos presentes con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas composiciones se pueden incluir también excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas composiciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares.
- 30 35 Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades diferenciadas tales como cápsulas, oblesas, píldoras o comprimidos cada una conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo, en forma de elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.
- 40 45 Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos obtenidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma suelta, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo desde el mismo. Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de la liberación extendida, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también se pueden administrar por vía liposómica.

Las composiciones de administración unitaria típicas son aquellas que contienen una cantidad eficaz, como se ha indicado anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

- 5 Debería entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.
- 10 Las composiciones se pueden presentar en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Los métodos pueden incluir la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. Las composiciones se pueden preparar mediante asociación uniforme e íntima del principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, a continuación, si es necesario, dando forma al producto en la composición deseada.
- 15 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina (cefalina), fosfatidilserina, fosfatidilinositol, difosfatidilglicerol (cardiolipina) o fosfatidilcolina (lecitina).
- 20 Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofigilizado) que requiera solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados, parenteralmente aceptables, no tóxicos, tales como polietilenglicol, etanol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico o Cremaphor.
- 25
- 30
- 35 Las composiciones a modo de ejemplo para administración nasal, en aerosol o por inhalación incluyen soluciones en solución salina, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.
- 40 Las composiciones para administración rectal pueden presentarse en forma de un suppositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao, ésteres de glicerido sintéticos o polietilenglicol. Dichos vehículos son normalmente sólidos a temperaturas normales, pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- 45 Las composiciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o por vía sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto y pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga. Las composiciones ilustrativas para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).
- 50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales cuando la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Esta composición farmacéutica incluye la administración de una composición de dosificación farmacéutica única que contenga un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia composición de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se pueden administrar un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como una cápsula o un comprimido, o cada agente puede administrarse en composiciones con dosificaciones separadas.
- 55
- 60 Cuando se utilizan composiciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (p. ej., simultáneamente) o en momentos escalonados por separado (p. ej., secuencialmente).
- 65 La cantidad de principio activo que se necesita para conseguir un efecto terapéutico variará, como es evidente, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, incluido el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado de salud del sujeto, así como la función renal y hepática del sujeto y el trastorno o la enfermedad particular que se está tratando, así como su gravedad. Un médico, veterinario o profesional clínico puede determinar con facilidad y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección.

Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente de 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día y mucho más preferentemente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para seres humanos adultos. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades diferenciadas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Un medicamento contiene normalmente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, como es evidente, continua en lugar de intermitente a lo largo de la pauta posológica.

## PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

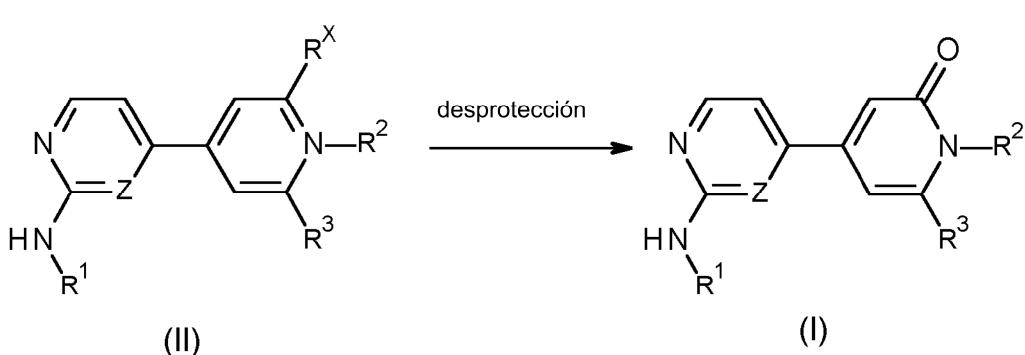
20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos mediante el proceso que se describe a continuación.

25 A lo largo de la siguiente descripción de dichos procesos, se entiende que, en los casos en los que sea apropiado, se añadirán y posteriormente se retirarán grupos protectores adecuados de los diferentes reactivos y productos intermedios de un modo que sea comprensible para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores, así como algunos ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene, P. G. M Wutz, 4<sup>a</sup> Edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006. Se entiende que es posible usar microondas como alternativa para calentar mezclas de reacción.

30

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Z son, a menos que se especifique lo contrario, como se define en el presente documento. Dicho proceso comprende:

(i) formación de un compuesto correspondiente de fórmula (I)



### *Esquema 1*

40 Se puede obtener un compuesto de fórmula (I) (Esquema 1) partiendo de, por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), en donde  $R^X$  puede ser F,  $OCH_3$ ,  $OC(CH_3)_3$  u  $OSiR'R''R'''$  (en donde  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  son independientemente arilo (tal como fenilo) o alquilo (tal como metilo o *terc*-butilo)). Si  $R^X$  es F, la conversión en (I) puede realizarse, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida usando HCl acuoso. Si  $R^X$  es  $OCH_3$ , la conversión en (I) se puede llevar a cabo mediante la reacción con, por ejemplo, yoduro de trimetilsililo en un disolvente adecuado tal como cloroformo o mediante la reacción con HBr en un disolvente adecuado tal como ácido acético o mediante la reacción con  $BBR_3$  en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Si  $R^X$  es  $OC(CH_3)_3$ , la conversión en (I) se puede llevar a cabo mediante la reacción con, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Si  $R^X$  es  $OSiR'R''R'''$ , la conversión en (I) se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante HCl en un disolvente adecuado tal como metanol o usando fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Si se usa un compuesto (II) enantioméricamente puro o enriquecido en esta reacción, se obtiene un compuesto (I) enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido.

Los compuestos de fórmula (II) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan mediante procesos convencionales conocidos en la técnica. Un compuesto de fórmula (I) o (II) se puede separar en

sus enantiómeros mediante procesos convencionales conocidos en la técnica mediante, por ejemplo, cromatografía en una fase estacionaria quiral.

## MÉTODOS GENERALES

5 Todos los disolventes utilizados fueron de calidad analítica y, para las reacciones, se usaron de forma rutinaria los disolventes anhídros disponibles en el mercado. Los materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. La temperatura ambiente se refiere a +20-25 °C. Las composiciones de mezclas de disolventes se dan como porcentajes en volumen o proporciones en volumen.

10 El calentamiento por microondas se realizó en una cavidad de microondas Biotage Initiator produciendo una irradiación continua a 2,45 GHz. Se entiende que se pueden usar microondas para calentar mezclas de reacción.

15 La cromatografía de fase lineal se realizó manualmente en un sistema Silica gel 60 de Merck (0,040-0,063 mm), o automáticamente utilizando un sistema ISCO Combiflash® Companion™ usando columnas ultrarrápidas de fase normal SiliaSep™ y el sistema disolvente indicado.

20 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz (o campo superior) provisto de una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo y campo arriba con respecto a TMS (0,00 ppm). Se usaron las siguientes señales de referencia: la señal de disolvente residual de DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 2,5, CDCl<sub>3</sub> δ 7,26 o Metanol-*d*<sub>4</sub> δ 3,31. Las multiplicidades de resonancia se denominan s, d, t, c, m y a para singlete, doblete, triplete, cuadruplete, multiplete y ancho, respectivamente.

25 Se realizó cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en una columna de fase inversa. Se aplicó un gradiente lineal usando, por ejemplo, la fase móvil A (NH<sub>3</sub> acuoso al 0,1 % o ácido acético acuoso al 0,1 % o ácido fórmico acuoso al 0,1 %) y B (acetonitrilo o metanol). Los análisis de espectrómetro de masas (EM) se realizaron en modo de iones positivos usando ionización por electronebulización (ES+). La cromatografía preparativa se ejecutó en un Gilson-PREP GX271 o GX281 con Trilution Ic como software en una columna de fase inversa. Se aplicó un gradiente lineal usando, 30 por ejemplo, la fase móvil A (NH<sub>3</sub> acuoso al 0,1 % o ácido acético acuoso al 0,1 % o ácido fórmico acuoso al 0,1 %) y B (acetonitrilo o metanol).

35 La cromatografía quiral preparativa para la separación de enantiómeros se ejecutó en un SFC Thar usando la cromatografía de fluidos supercríticos en una fase estacionaria quiral. Se aplicó un gradiente lineal usando la fase móvil A (dióxido de carbono) y B (acetonitrilo o metanol o etanol o 2-propanol o cualquier mezcla de los mismos). Se pueden usar aditivos (tales como dietilamina o isopropilamina o amoníaco o ácido fórmico o TFA).

Los compuestos se han nombrado usando BIOVIA Draw 16,1.

## 40 Abreviaturas

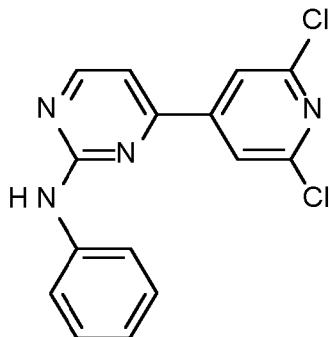
Amphos	(4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)fenil)di- <i>terc</i> -butilfosfina
anh.	anhidro
ac.	acuoso
BuLi	butillito
DCM	diclorometano
DMAc	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión (o rendimiento)
KOtBu	<i>terc</i> -butóxido de potasio
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeCN	acetonitrilo
2-MeTHF	2-metil-tetrahidrofurano
MeOH	metanol
min	minuto(s)
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd-118	Dicloro [1,1'-bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]paladio (II)
PEPPSI-iPr	Dicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenzo](3cloro-piridil)paladio (II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio (II)
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio (II)
cuant.	cuantitativo

ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

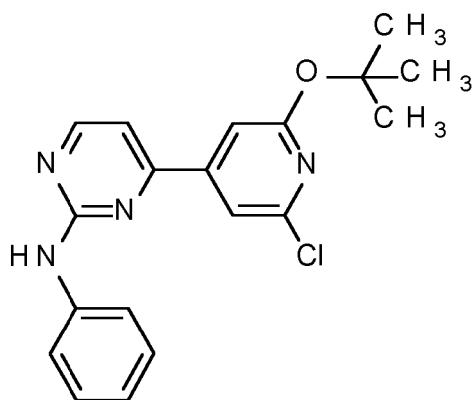
## EJEMPLOS

**Ejemplo 1**

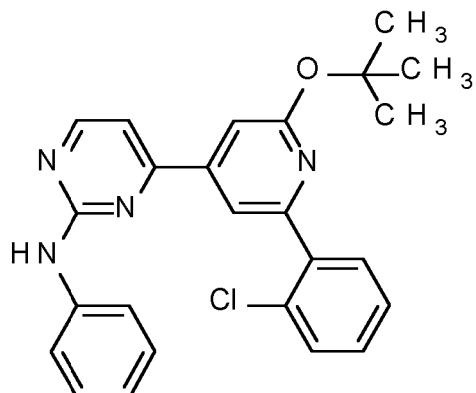
5

**4-(2,6-Dicloro-4-piridil)-N-fenil-pirimidin-2-amina**

- 10 Se recogió ácido 2,6-dicloropiridin-4-carboxílico (2,88 g, 15 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (1,35 ml, 15,75 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 min, después se añadió DMF (3 gotas) y la agitación se continuó durante 45 min. Cuando se enfrió a ta, se añadieron PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (210 mg, 0,3 mmol), Cul (114 mg, 0,6 mmol), etiniltrimetilsilano (2,12 ml, 15 mmol) y trietilamina (6,26 ml, 45 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadieron nitrato de fenilguanidinio (2,97 g, 15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,18 g, 37,5 mmol) y 2-etoxietan-1-ol (15 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Cuando se enfrió a ta, la mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (100:3:1) para dar el producto en forma de una goma de color negro. La recristalización en MeOH dio el producto en forma de un sólido (3,03 g, 64 %). EM ES+ m/z 317 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15

**Ejemplo 2****4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-N-fenil-pirimidin-2-amina**

- 25 Se recogieron 4-(2,6-dicloropiridin-4-il)-N-fenilpirimidin-2-amina (3 g, 9,46 mmol), tamices moleculares de 4 Å (3 g) y KOTBu (2,65 g, 23,65 mmol) en tolueno (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. Cuando se enfrió a ta, se añadieron agua (50 ml), HCl ac. 2 M (20 ml) y EtOAc (50 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y se descargó. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se recogió en DCM (50 ml) junto con carbón activo y la mezcla se agitó a ta durante 15 min. La filtración a través de celite y la concentración del filtrado dio el producto en forma de una goma (1,5 g, 45 %). EM ES+ m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30

**Ejemplo 3****4-[2-terc-butoxi-6-(2-clorofenil)-4-piridil]-N-fenil-pirimidin-2-amina**

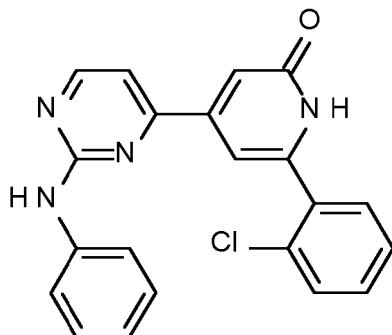
5 Se recogieron 4-[2-(terc-butoxi)-6-cloropirimidin-4-il]-N-fenilpirimidin-2-amina (650 mg, 1,13 mmol), ácido (2-clorofenil)borónico (344 mg, 2,2 mmol), Pd-118 (60 mg, 0,09 mmol) y  $K_2CO_3$  (760 mg, 5,5 mmol) en DME:H<sub>2</sub>O:EtOH (6:3:1, 15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante una noche. Se añadieron más ácido (2-clorofenil)borónico (344 mg, 2,2 mmol) y Pd-118 (60 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 4 h. Cuando se enfrió a ta, la mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). La mezcla se agitó a ta durante 10 min y después se filtró. Al filtrado se le añadió EtOAc (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en heptano, seguido de HPLC preparativa, para dar el producto en forma de un sólido (140 mg, 18 %). EM ES+ *m/z* 431 [M+H]<sup>+</sup>.

10

15

**Ejemplo 4****4-(2-anilinopirimidin-4-yi)-6-(2-clorofenil)-1H-pirimidin-2-ona**

20

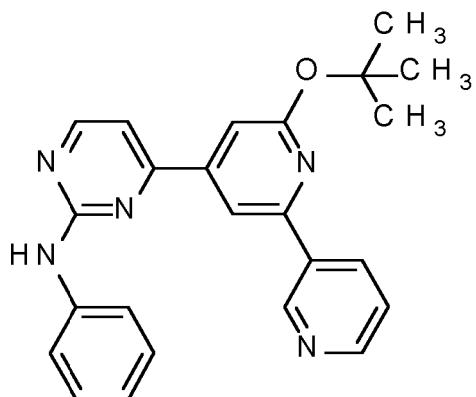


25 Se añadió TFA (0,1 ml, 1,35 mmol) a una solución de 4-[2-(terc-butoxi)-6-(2-clorofenil)piridin-4-il]-N-fenilpirimidin-2-amina (130 mg, 0,3 mmol) en DCM (8 ml) a ta y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Se añadió más TFA (0,1 ml, 1,35 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en MeOH (10 ml). Se añadió NH<sub>4</sub>OH (28 %, 3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua, MeOH y se secó. El sólido se disolvió en piridina hirviendo (15 ml) y se dejó enfriar a ta. A la solución turbia, se le añadió MeOH (10 ml), con agitación y después de 10 min a ta la mezcla se enfrió en un refrigerador durante 15 min. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó secuencialmente con MeOH y pentano y se secó para dar el producto en forma de un sólido (30 mg, 25 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,15 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,51 (dc, 2H), 7,30 (c, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (t, 1H). EM ES+ *m/z* 375 [M+H]<sup>+</sup>.

30

**Ejemplo 5****4-[2-terc-butoxi-6-(3-piridil)-4-piridil]-N-fenil-pirimidin-2-amina**

35

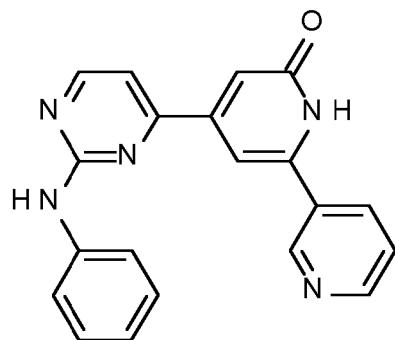


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3, usando ácido (piridin-3-il)borónico, para dar el producto (435 mg, 97 %). EM ES+  $m/z$  398 [M+H]<sup>+</sup>.

5

### Ejemplo 6

**4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-(3-piridil)-1H-piridin-2-ona,**



10

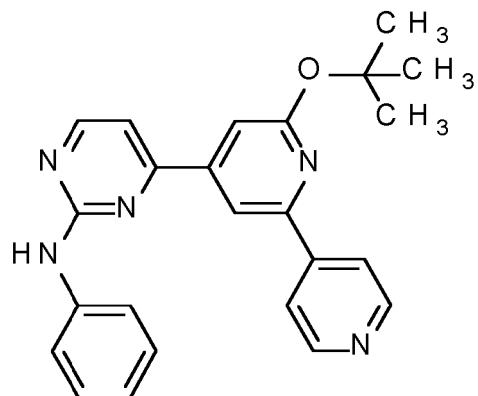
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 4, se volvió a cristalizar a partir de 2-propanol, para dar el producto en forma de un sólido (14 mg, 14 %). RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 12,08 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 - 8,58 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,68 - 7,51 (m, 3H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 6,99 (t, 1H). EM ES+  $m/z$  342 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 7

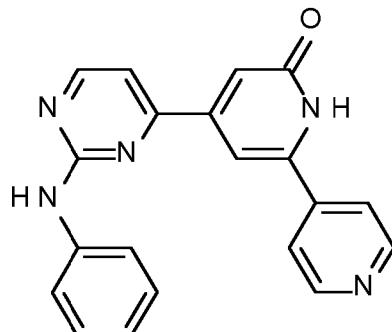
**4-[2-terc-butoxi-6-(4-piridil)-4-piridil]-N-fenil-pirimidin-2-amina**

20



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3, usando ácido (piridin-4-il)borónico, para dar el producto (100 mg, 64 %). EM ES+  $m/z$  398 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 8****4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-(4-piridil)-1H-piridin-2-ona**

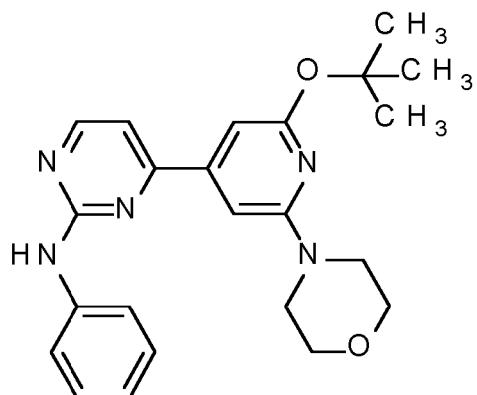
5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 4, se volvió a cristalizar a partir de 2-propanol, para dar el producto en forma de un sólido (20 mg, 21 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 11,85 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,76 (d, 2H), 8,67 (d, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 3H), 7,00 (t, 1H). EM ES+  $m/z$  342 [M+H] $^+$ .

10

**Ejemplo 9****4-(2-terc-butoxi-6-morfolin-4-piridil)-N-fenil-pirimidin-2-amina**

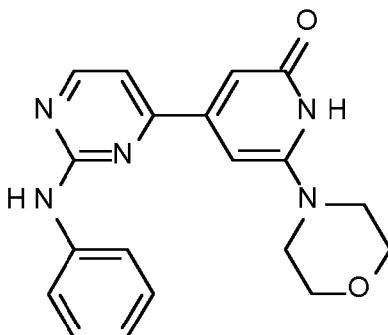
15



Se disolvieron 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-N-fenil-pirimidin-2-amina (190 mg, 0,54 mmol), Pd(OAc) $_2$  (8 mg, 0,04 mmol) y XantPhos (19 mg, 0,03 mmol) en tolueno (6 ml). Se añadieron morfolina (185  $\mu\text{l}$ , 2,14 mmol) y KOtBu (180 mg, 1,61 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Cuando se enfrió hasta la ta, se añadieron EtOAc y salmuera, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en heptano para dar el producto (60 mg, 28 %). EM ES+  $m/z$  406 [M+H] $^+$ .

20

**Ejemplo 10****4-(2-anilinopirimidin-4-il)-6-morfolin-1H-piridin-2-ona**

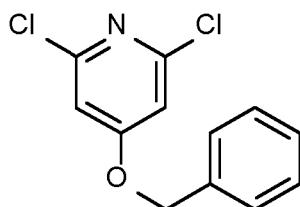


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 4 para dar el producto en forma de un sólido (26 mg, 50 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,33 (s, 1 H) 3,47 (s a, 4 H) 3,65 - 3,79 (m, 4 H) 6,62 (s, 1 H) 6,85 (s a, 1 H) 6,97 (t, 1 H) 7,31 (t, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,82 (d, 2 H) 8,58 (d, 1 H) 9,72 (s, 1 H). EM ES+  $m/z$  350 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 11

##### 4-Benciloxi-2,6-dicloro-piridina

10

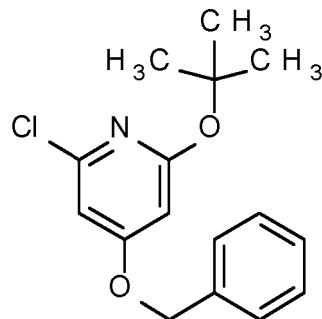


Se añadió NaH al 60 % (945 mg, 24,7 mmol) en porciones a una solución de 2,4,6-tricloropiridina (4,5 g, 24,7 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C. Después de 20 min, se añadió gota a gota fenilmetanol (2,7 g, 24,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió agua (30 ml) y se separó el precipitado por filtración. Se disolvió el sólido en EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, para dar el producto en forma de un sólido (5 g, 80 %). EM ES+  $m/z$  254 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 12

##### 4-Benciloxi-2-terc-butoxi-6-cloro-piridina

20

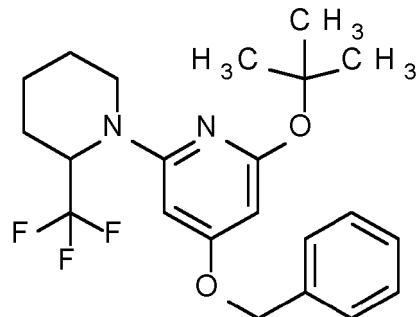


Se disolvieron 4-benciloxi-2,6-dicloro-piridina (5 g, 19,7 mmol) y KOtBu (2,2 g, 19,7 mmol) en 2-MeTHF seco (25 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a t, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 % en heptano para dar el producto (4 g, 70 %). EM ES+  $m/z$  292 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 13

30

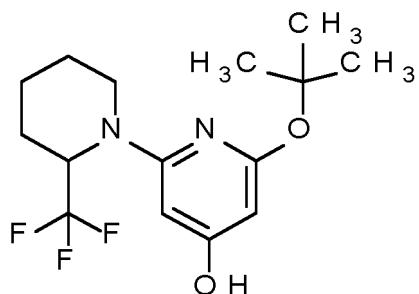
##### 4-Benciloxi-2-terc-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil] piridina



- Se recogieron 4-benciloxi-2-tert-butoxi-6-chloro-piperidina (4 g, 13,7 mmol), 2- trifluorometil)piperidina (2,3 g, 15,1 mmol), PEPPSI-iPr (146 mg, 1,37 mmol) y KOTBu (3,85 g, 34,3 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a ta, se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se filtró, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 % en heptano para dar el producto (4,1 g, 73 %). EM ES+  $m/z$  409 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

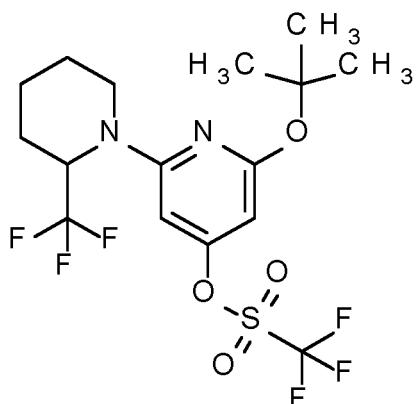
- 2-tert-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-4-ol**



- Se hidrogenó (150 kPa [1,5 bar]) una mezcla de 4-benciloxi-2-tert-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]piridina (3,5 g, 8,57 mmol) y Pd al 10 %/C (600 mg, 0,56 mmol) en MeOH y EtOAc a ta durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de celite y se concentró para dar el producto (2,7 g, cuant.). EM ES+  $m/z$  319 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15

- [2-tert-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-4-piridil]trifluorometanosulfonato**



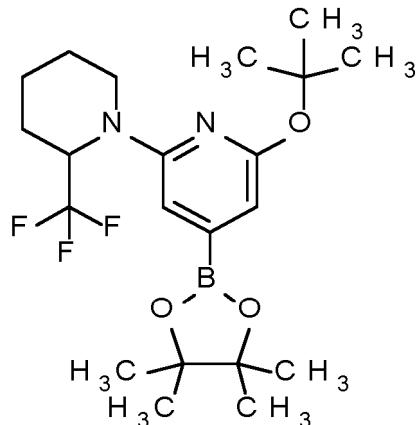
- Se recogieron 2-tert-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-4-ol (2,7 g, 8,48 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,66 ml, 11,9 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (2,54 ml, 11,9 mmol) durante 5 minutos y se agitó durante 1 h. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2x 20 ml), se concentró y se purificó

sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en heptano para dar el producto (3,5 g, 92 %). EM ES+ *m/z* 451 [M+H]+.

### Ejemplo 16

5

**2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]piridina**

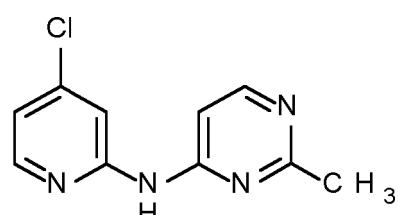


- 10 Se recogieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,96 g, 11,7 mmol), [2-tert-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-4-piridil]trifluorometanosulfonato (3,5 g, 7,77 mmol), KOAc (1,14 g, 11,7 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (215 mg, 0,29 mmol) en tolueno (10 ml) y se agitaron a 90 °C durante 5 h. Cuando se enfrió a t a, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60 % en heptano para dar el producto (2,15 g, 65 %). EM ES+ *m/z* 347 [M+H]+.
- 15

### Ejemplo 17

20

**N-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-pirimidin-4-amina**

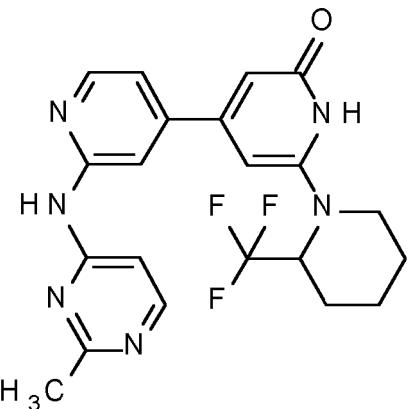


- Se recogieron 2-bromo-4-cloro-piridina (250 mg, 1,25 mmol), 2-metilpirimidin-4-amina (107 mg, 0,9 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (14 mg, 0,015 mmol) y dppf (43 mg, 0,07 mmol) en tolueno. Se añadió KOTBu 1 M (167 mg, 1,4 mmol) en 25 THF y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. El tratamiento y la purificación en una cromatografía en columna sobre de gel de sílice dio el producto en forma de un sólido (100 mg, 36 %). EM ES+ *m/z* 221 [M+H]+.

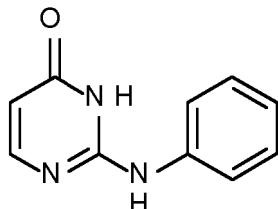
### Ejemplo 18

30

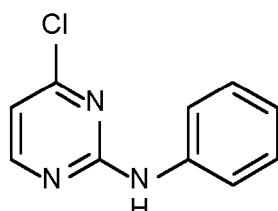
**4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona**



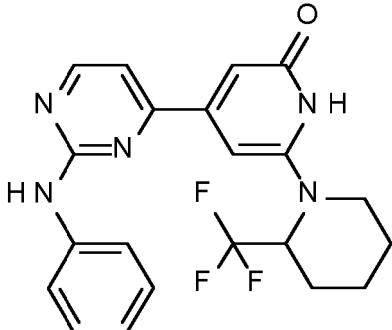
- 5 Se disolvieron 1-[3-*terc*-butoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-(trifluorometil)piperidina (100 mg, 0,23 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 mg, 0,59 mmol), N-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-pirimidin-4-amino (52 mg, 0,23 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dpff) (15 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a t, se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (3 ml), se añadió TFA (0,5 ml, 6,7 mmol) y la mezcla se agitó a t durante 30 min. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto en forma de un sólido (7 mg, 6 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,17 - 1,33 (m, 1 H), 1,54 - 1,66 (m, 1 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H), 1,81 (d a, 3 H), 2,08 (d a, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 3,15 - 3,29 (m, 1 H), 3,86 (d a, 1 H), 5,16 (s a, 1 H), 6,21 - 6,27 (m, 2 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 8,07 (s a, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H). EM ES+ *m/z* 431 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

**Ejemplo 19****15 2-Anilino-1H-pirimidin-6-ona**

- 20 Se recogieron 2-metilsulfanil-1H-pirimidin-6-ona (5 g, 35,21 mmol) y anilina (3,2 g, 35,21 mmol) en diglima (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a 170 °C durante 5 h. Cuando se enfrió a t, se añadió agua y el precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el producto en forma de un sólido (3 g, 46 %). EM ES+ *m/z* 188 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20****25 4-cloro-N-fenil-pirimidin-2-amina**

- 30 Se añadió PCl<sub>5</sub> (1 g, 5,34 mmol) en porciones a una solución de 2-anilino-1H-pirimidin-6-ona (1,5 g, 5,34 mmol) en POCl<sub>3</sub> (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. Cuando se enfrió a t, se añadieron hielo/agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre una columna de gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido (840 mg, 76 %). EM ES+ *m/z* 206 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21****4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona**

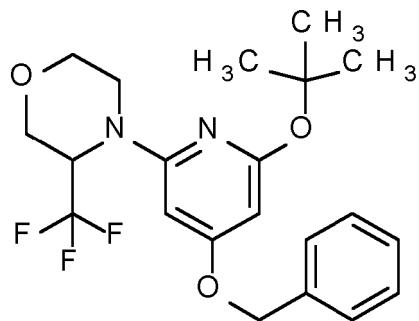
5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18, usando 4-cloro-N-fenil-pirimidin-2-amina, para dar el producto en forma de un sólido (11 mg, 8 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1,52 (s a, 1 H), 1,70 (s a, 2 H), 1,78 (d a, 2 H), 2,02 (d a, 1 H), 3,09 (t a, 1 H), 4,22 (s a, 1 H), 5,54 (s a, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,95 - 7,04 (m, 2 H), 7,31 (t, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 7,83 (d, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 10,47 (s a, 1 H). EM ES+  $m/z$  416 [M+H] $^+$ .

10

**Ejemplo 22****4-(4-Benciloxy-6-terc-butoxi-2-piridil)-3-(trifluorometil)morfolina**

15

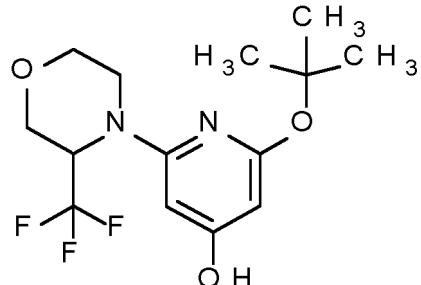


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 13, usando 3-(trifluorometil)morfolina, para dar el producto en forma de un aceite (1 g, 50 %). EM ES+  $m/z$  411 [M+H] $^+$ .

20

**Ejemplo 23****2-terc-Butoxi-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]piridin-4-ol**

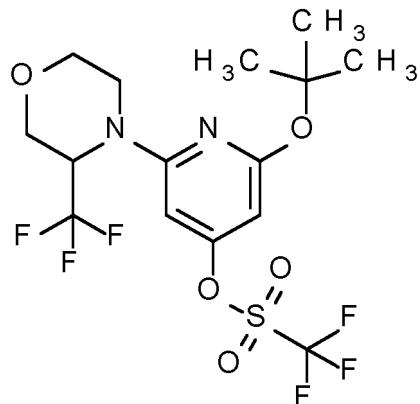
25



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, para dar el producto (780 mg, 99 %). EM ES+  $m/z$  321 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 24**

[2-*terc*-Butoxi-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-4-piridil]trifluorometanosulfonato



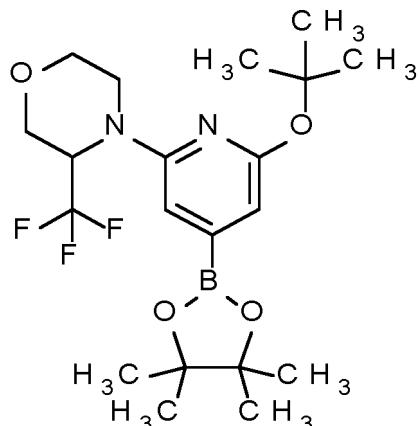
5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15 para dar el producto en forma de un aceite (800 mg, 81 %). EM ES+  $m/z$  453  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 25**

10

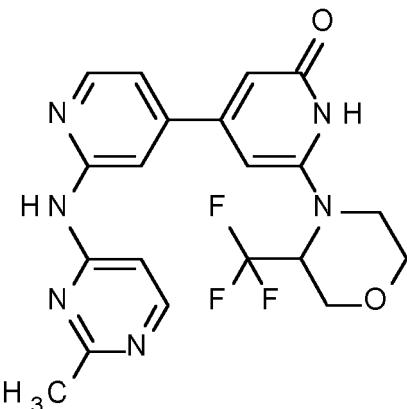
4-[6-*terc*-Butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, para dar el producto (270 mg, 33 %). EM ES+  $m/z$  431  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 26**

20 4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1*H*-piridin-2-ona

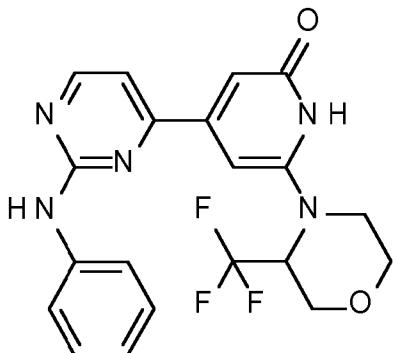


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18, usando 4-[6-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina, para dar el producto en forma de un sólido (6 mg, 6 %).

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 2,52 - 2,62 (m, 3 H), 3,50 - 3,69 (m, 2 H), 3,70 - 3,85 (m, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 4,30 (d, 1 H), 5,05 - 5,19 (m, 1 H), 6,34 (m, 2H), 7,20 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,30 - 8,40 (m, 1 H). EM ES+  $m/z$  433 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 27

- 10 **4-(2-Anilinopirimidin-4-il)-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona**

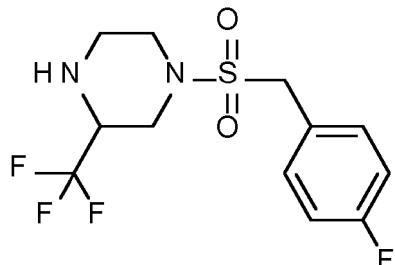


- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18, usando 4-[6-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina y 4-cloro-N-fenil-pirimidin-2-amina, para dar el producto en forma de un sólido (15 mg, 17 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,33 - 3,38 (m, 1 H), 3,53 - 3,59 (m, 1 H), 3,77 (d a, 1 H), 4,00 (dd a, 2 H), 4,21 (d, 1 H), 5,29 (dd a, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,98 - 7,01 (m, 1 H), 7,32 (t, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 8,61 (d, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 10,33 - 10,82 (m, 1 H). EM ES+  $m/z$  418 [M+H] $^+$ .

20

#### Ejemplo 28

##### 1-[(4-Fluorofenil)metilsulfonil]-3-(trifluorometil)piperazina



25

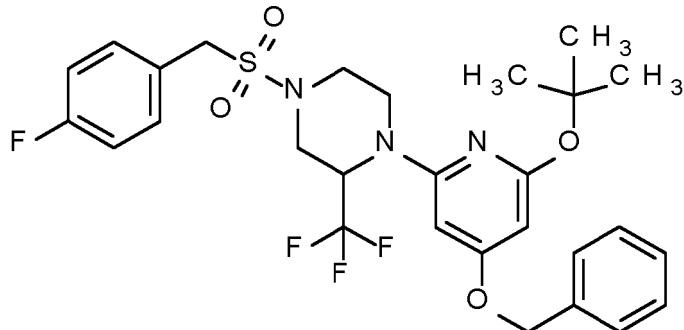
Se disolvieron 2-(trifluorometil)-piperazina (2 g, 13 mmol) y TEA (2,17 ml, 15,6 mmol) en DCM (30 ml). Se añadió cloruro de (4-fluorofenil)metanosulfonilo (2,71 g, 13 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C y se agitó la mezcla a t a durante una noche. Se añadió agua (45 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 80 ml). Se lavaron los extractos

orgánicos combinados dos veces con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron, para dar el producto en forma de una sólido (3,5 g, 83 %). EM ES+  $m/z$  327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29**

5

**1-(4-Bencíloxi-6-terc-butoxi-2-piridil)-4-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazina**



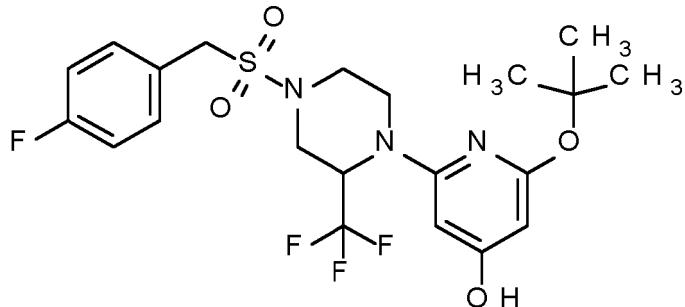
- 10 Una mezcla de 1-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-3-(trifluorometil)piperazina (1,2 g, 3,68 mmol), 4-bencíloxi-2-terc-butoxi-6-cloro-piridina (1,34 g, 4,6 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,4 g, 7,35 mmol), XantPhos (206 mg, 0,37 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (83 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado anh. (50 ml) se sometió a reflujo durante una noche en argón. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se desecaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice, se eluyeron con el 0-100 % de EtOAc en heptano, para dar el producto (1,25 g, 58 %). EM ES+  $m/z$  582 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 30**

20

**2-terc-Butoxi-6-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]piridin-4-ol**



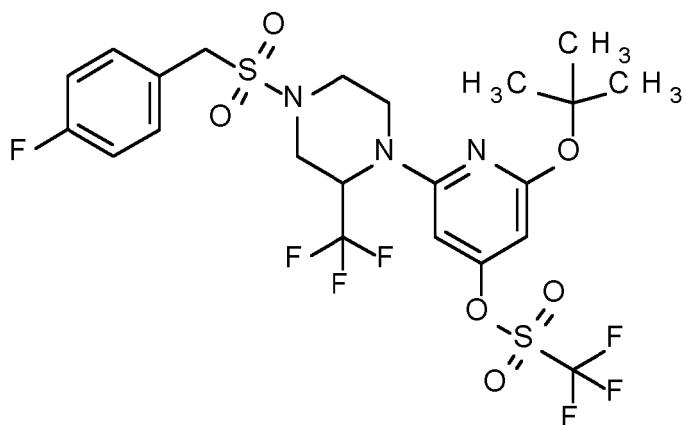
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, para dar el producto (1,22 g, 96 %). EM ES+  $m/z$  492 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 31**

30

**[2-terc-Butoxi-6-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-piridil]trifluorometanosulfonato**



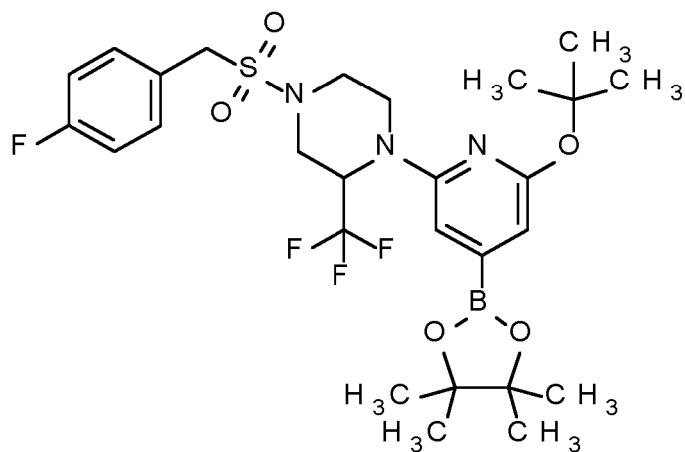
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15, para dar el producto (700 mg, 45 %). EM ES+  
m/z 624 [M+H]<sup>+</sup>.

5

### Ejemplo 32

**1-[6-terc-Butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-[(4-fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazina**

10



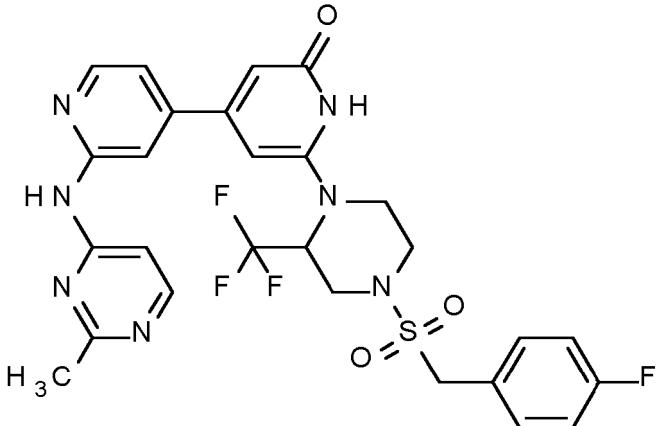
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, para dar el producto (490 mg, 73 %). EM ES+  
m/z 602 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 33

**6-[4-[(4-Fluorofenil)metilsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona**

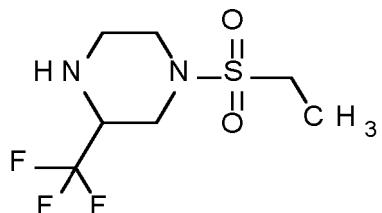
20



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18, usando 1-[6-*terc*-Butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-[(4-fluorofenil)metsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazina, para dar el producto en forma de un sólido (14 mg, 14 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,85 - 2,94 (m, 1 H), 3,15 (d a, 1 H), 3,13 - 3,14 (m, 1 H), 3,17 - 3,18 (m, 1 H), 3,22 (t a, 1 H), 3,27 - 3,31 (m, 1 H), 3,62 (d a, 1 H), 3,89 (d a, 1 H), 4,33 (d a, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 5,57 (s a, 1 H), 6,31 (s a, 1 H), 6,65 (s a, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,48 (dd, 2 H), 7,62 (d a, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 10,23 (s, 1 H). EM ES+  $m/z$  604 [M+H] $^+$ .

#### 10 Ejemplo 34

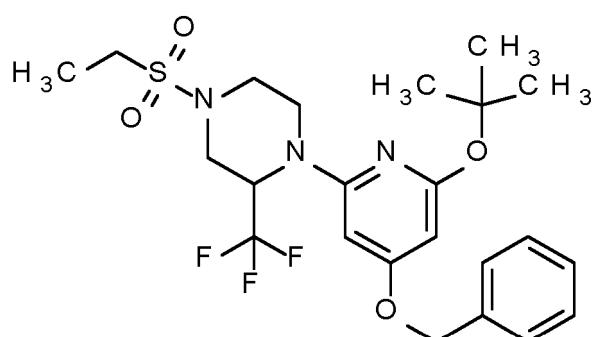
##### 1-Etilsulfonil-3-(trifluorometil)piperazina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28, usando cloruro de etanosulfonilo, para dar el producto en forma de un sólido (3 g, 98 %). EM ES+  $m/z$  247 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 35

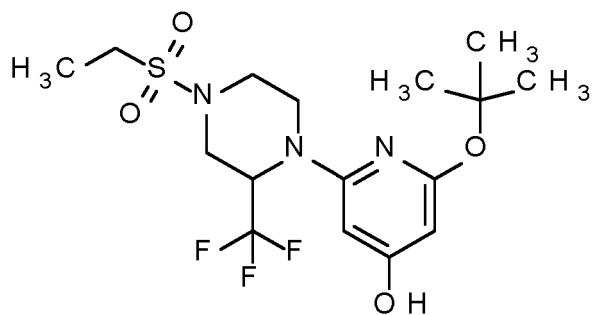
##### 1-(4-Bencilioxi-6-*terc*-butoxi-2-piridil)-4-ethylsulfonil-2-(trifluorometil)piperazina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 29, usando 1-ethylsulfonil-3-(trifluorometil)piperazina, para dar el producto en forma de un sólido (2,53 g, 67 %). EM ES+  $m/z$  502 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 36

##### 2-*terc*-Butoxi-6-[4-ethylsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]piridin-4-ol

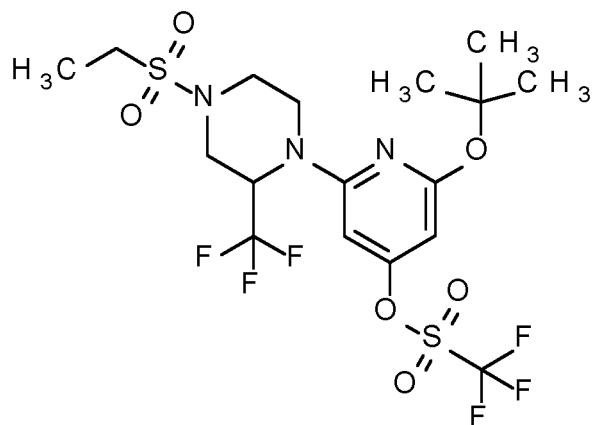


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, para dar el producto (1,94 g, 85 %). EM ES+  
5  $m/z$  412 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 37

#### [2-tert-Butoxi-6-[4-ethylsulfonil-2-(trifluoromethyl)piperazin-1-il]-4-piridil]trifluorometanosulfonato

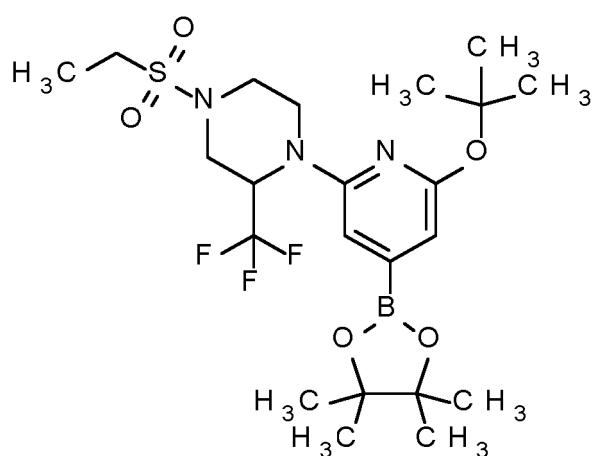
10



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15, para dar el producto (1,56 g, 62 %). EM ES+  
15  $m/z$  544 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 38

#### 1-[6-tert-Butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-ethylsulfonil-2-(trifluoromethyl)piperazina



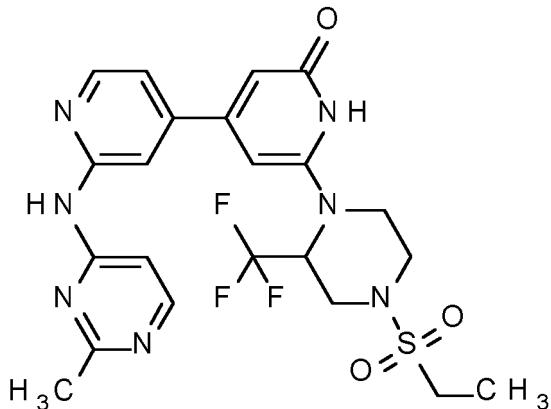
20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, para dar el producto (1,2 g, 86 %). EM ES+

*m/z* 440 [M+H]<sup>+</sup> (ácido borónico).

**Ejemplo 39**

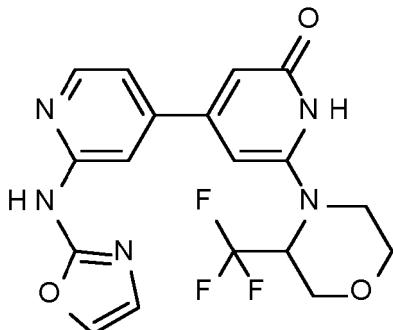
- 5 **6-[4-Etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona**



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18, usando 1-[6-*terc*-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-ethylsulfonil-2-(trifluorometil)piperazina, para dar el producto en forma de un sólido (7 mg, 7 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 (t, 3 H), 2,50 (s a, 3 H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,13 (c, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,67 (d a, 1 H), 3,95 (d a, 1 H), 4,36 (d a, 1 H), 5,63 (s a, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 10,66 (s a, 1 H). EM ES+ *m/z* 524 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 40**

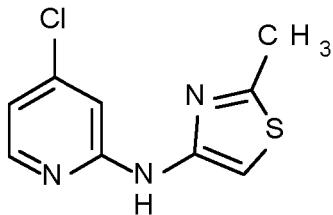
- 4-[2-(Oxazol-2-ilamino)-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona**



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18, usando 4-[6-*terc*-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina y N-(4-cloro-2-piridil)oxazol-2-amino (Tetrahedron Letters (2012), 53, (24), 3038-3043), para dar el producto en forma de un sólido (5 mg, 5 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,23 - 3,31 (m, 1 H), 3,40 - 3,57 (m, 1 H), 3,75 (d a, 1 H), 3,94 - 4,04 (m, 2 H), 4,19 (d, 1 H), 5,28 - 5,35 (m, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 7,05 - 7,10 (m, 1 H), 7,29 (d a, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,28 - 8,35 (m, 2 H), 10,84 (s a, 2 H). EM ES+ *m/z* 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 41**

- 30 **N-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-tiazol-4-amina**

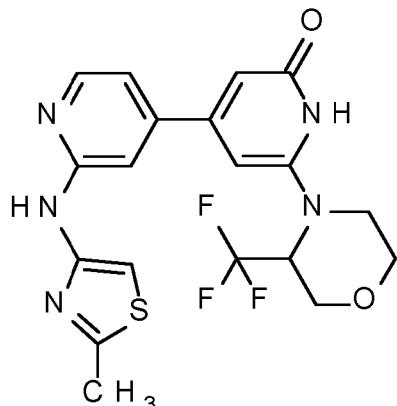


Una mezcla de 4-bromo-2-metil-tiazol (1,5 g, 8,52 mmol), 4-cloropiridin-2-amino (1,3 g, 10,22 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,92 g, 21,3 mmol) en 1,4 dioxano (30 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadieron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,389 g,

5 0,42 mmol) y Xantphos (0,24 g, 0,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. Cuando se enfrió a ta, la mezcla se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto en forma de un sólido (600 mg, 31 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,15 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 2,61 (s, 3H). EM ES+  $m/z$  226 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

#### 10 Ejemplo 42

##### 4-[2-[(2-Metiltiazol-4-il)amino]-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

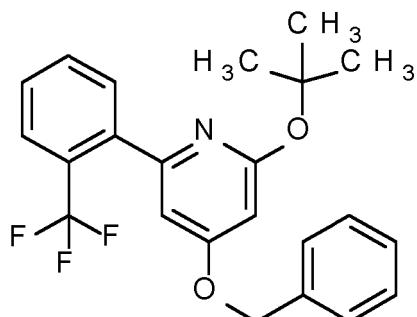


15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18, usando 4-[6-*terc*-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina y N-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-tiazol-4-amino, para dar el producto en forma de un sólido (20 mg, 21 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,62 - 2,65 (m, 3H), 3,32 (s a, 1H), 3,54 (td, 1H), 3,71 - 3,80 (m, 1H), 3,93 - 4,05 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 5,30 (dd a, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,57 (s a, 1H). EM ES+  $m/z$  438 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

#### Ejemplo 43

##### 4-Bencilioxi-2-*terc*-butoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]piridina

25

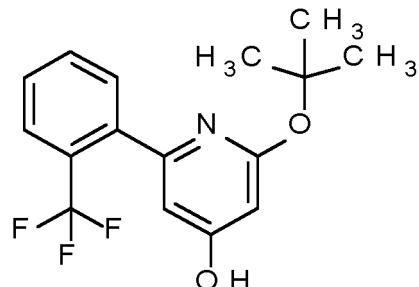


30 Se disolvieron 4-bencilioxi-2-*terc*-butoxi-6-cloro-piridina (1,46 g, 5 mmol), ácido [2-(trifluorometil)fenil]borónico (950 mg, 5 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,73 g, 12,5 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (366 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (5 ml), y se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 2 h. Cuando se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se filtraron los extractos orgánicos

combinados a través de celite, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con el 0-80 % de EtOAc en heptano, para dar el producto en forma de un sólido (1,58 g, 79 %). EM ES+  $m/z$  402 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 44**

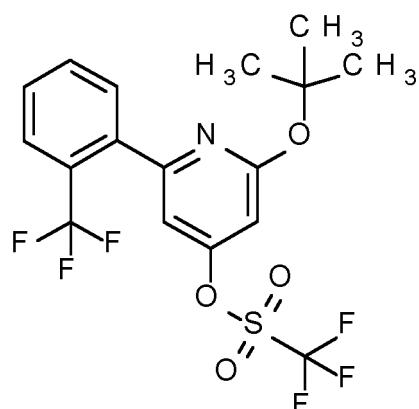
**2-terc-Butoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-4-ol**



- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, para dar el producto (948 mg, 72 %). EM ES+  $m/z$  312 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 45**

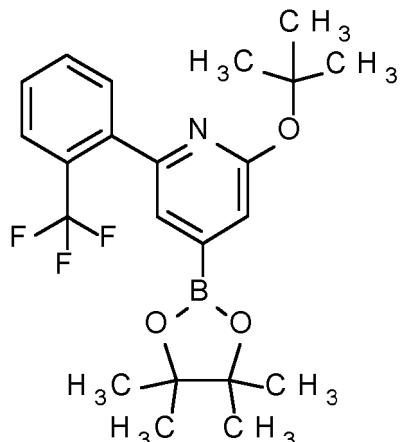
**[2-terc-Butoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]trifluorometanosulfonato**



- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15, para dar el producto (720 mg, 54 %). EM ES+  $m/z$  388 [M-tBu]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46**

- 25 **2-terc-Butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[2-(trifluorometil)fenil]piridina**

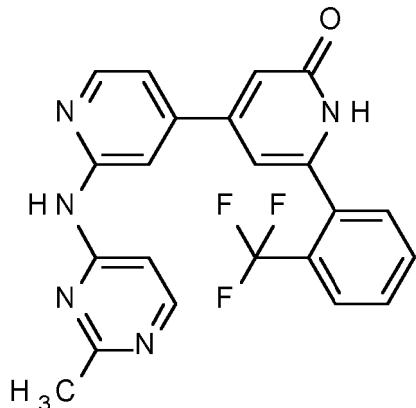


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, para dar el producto (450 mg, 76 %). EM ES+  $m/z$  340 [M+H]<sup>+</sup> (ácido borónico).

5

#### Ejemplo 47

**4-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona**



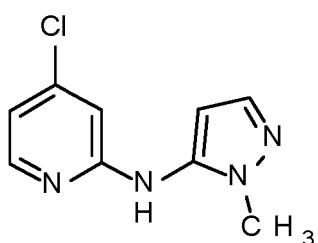
10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18, usando 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[2-(trifluorometil)fenil]piridina, para dar el producto en forma de un sólido (10 mg, 9 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,47 (s, 3 H), 6,46 - 6,63 (m, 1 H), 6,76 - 6,82 (m, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,65 - 7,68 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 1 H), 8,32 - 8,44 (m, 2 H), 10,18 - 10,31 (m, 1 H), 11,25 - 11,87 (m, 1 H). EM ES+  $m/z$  424 [M+H]<sup>+</sup>.

15

#### Ejemplo 48

**20 4-Cloro-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina**

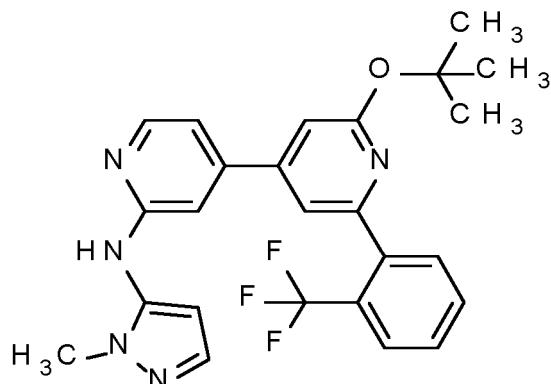


25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 41, usando 2-metilpirazol-3-amina and 2-bromo-4-cloro-piridina. La purificación sobre una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM dio el producto en forma de un sólido (1,2 g, cuant.). EM ES+  $m/z$  209 [M+H]<sup>+</sup>.

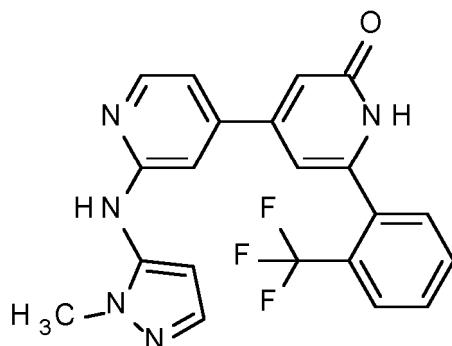
**Ejemplo 49****4-[2-terc-Butoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina**

5



Una mezcla de 4-cloro-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina (58 mg, 0,28 mmol), 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[2-(trifluorometil)fenil]piridina (117 mg, 0,28 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77 mg, 0,56 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dpdf) (20 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se calentó y se agitó a 90 °C durante 6 h. Cuando se enfrió a t<sub>a</sub>, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-6 % en DCM para dar el producto en forma de un sólido (94 mg, rendimiento del 51 %, pureza del 70 %). EM ES+ *m/z* 468 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 50****4-[2-[(2-Metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona**

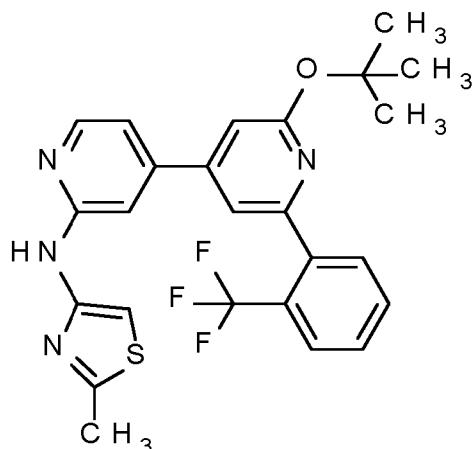
15

Se añadió TFA (1,05 ml, 14,1 mmol) a una solución de 4-[2-terc-butoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina (94 mg, 0,14 mmol, 70 %) en DCM (7 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, seguido de tolueno y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el producto en forma de un sólido (11 mg, 19 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,68 (s, 3 H), 6,28 (d, 1 H), 6,51 (s a, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 12,03 (s a, 1 H). EM ES+ *m/z* 412 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 51****N-[4-[2-terc-butoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]-2-piridil]-2-metil-tiazol-4-amina**

30

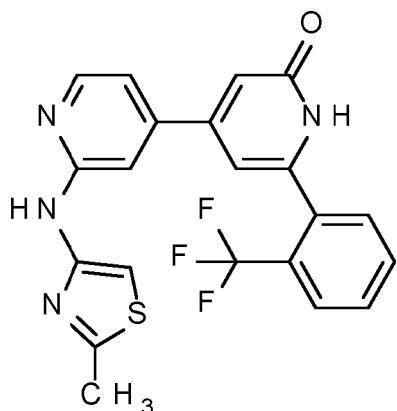


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 49, usando N-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-tiazol-4-amina, para dar el producto en forma de un sólido (145 mg, rendimiento del 60 %, pureza de 80 %). EM ES+  $m/z$  485 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 52****4-[2-[(2-Metiltiazol-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona**

10

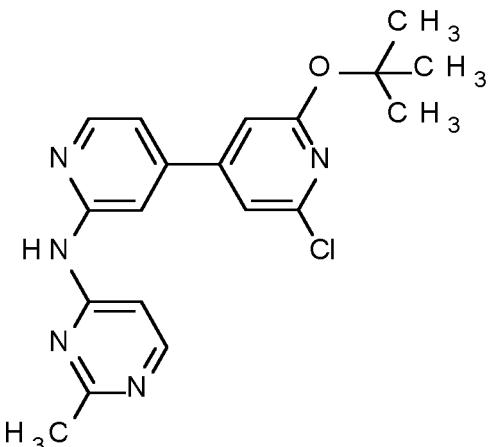


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 50, para dar el producto en forma de un sólido (45 mg, 43 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,53 - 2,65 (m, 3 H), 6,48 (s a, 1 H), 6,63 - 6,79 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 12,02 (s a, 1 H). EM ES+  $m/z$  429 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 53****N-[4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-2-piridil]-2-metil-pirimidin-4-amina**

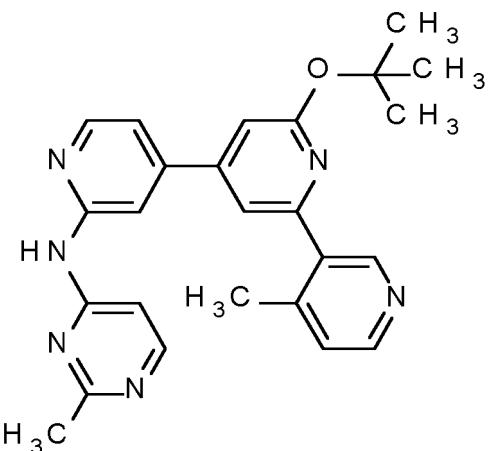
20



Una mezcla de N-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-pirimidin-4-amina (1,08 g, 4,89 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,55 g, 6,12 mmol), KOAc (961 mg, 9,79 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (358 mg, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. Cuando se enfrió hasta la ta, se añadieron 2-terc-butoxi-6-cloro-4-yodo-piridina (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2012), 22, (5), 1940-1943, 1,53 g, 4,89 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,35 g, 9,79 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (179 mg, 0,25 mmol) y agua (6 ml) y la reacción se calentó y se agitó 85 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a ta, se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25-100 % en heptano para dar el producto en forma de un sólido (1,61 g, rendimiento del 80 %, pureza del 90 %). EM ES+ *m/z* 370 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 54

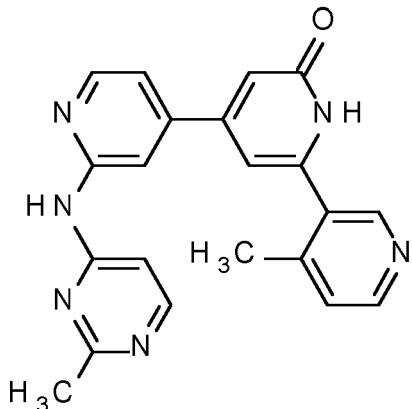
15 **N-[4-[2-terc-butoxi-6-(4-metil-3-piridil)-4-piridil]-2-piridil]-2-metil-pirimidin-4-amina**



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 49, usando N-[4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-2-piridil]-2-metil-pirimidin-4-amina y ácido (4-metil-3-piridil)borónico (1,5 equiv.), para dar el producto en forma de un sólido (75 mg, 70 %). EM ES+ *m/z* 427 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 55

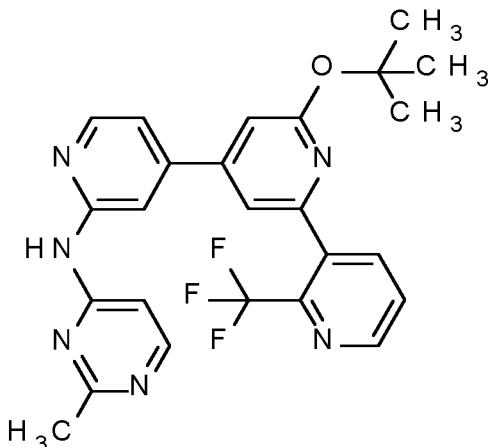
25 **6-(4-Metil-3-piridil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 50, para dar el producto en forma de un sólido (55 mg, 58 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,36 - 2,41 (m, 3 H), 2,48 - 2,50 (m, 3 H), 6,62 (s a, 1 H), 6,74 (s a, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H), 12,06 (s a, 1 H). EM ES+  $m/z$  371 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 56

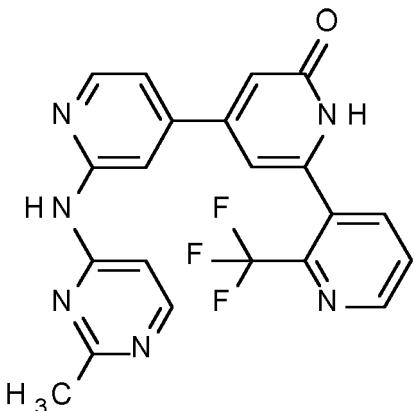
10 N-[4-[2-terc-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]-2-piridil]-2-metil-pirimidin-4-amina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 49, usando N-[4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-2-piridil]-2-metil-pirimidin-4-amina y ácido [2-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (1,5 equiv.), para dar el producto en forma de un sólido (110 mg, 92 %). EM ES+  $m/z$  481 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 57

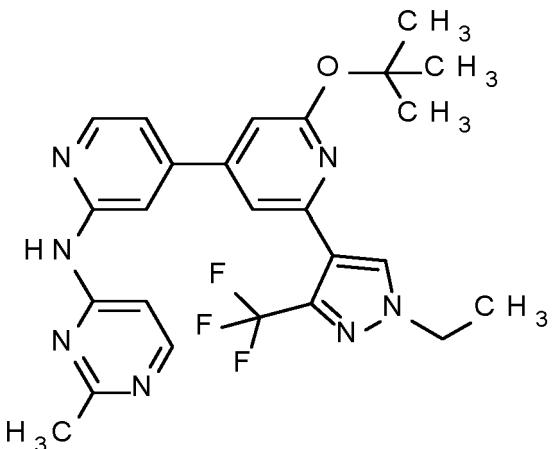
20 4-[2-[(2-Metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-3piridil]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 50, para dar el producto en forma de un sólido (50 mg, 54 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,46 - 2,49 (m, 3 H), 6,68 (s a, 1 H), 6,83 (s a, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,88 (d, 1 H), 10,29 (s, 1 H), 11,71 - 12,58 (m, 1 H). EM ES+  $m/z$  425 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 58

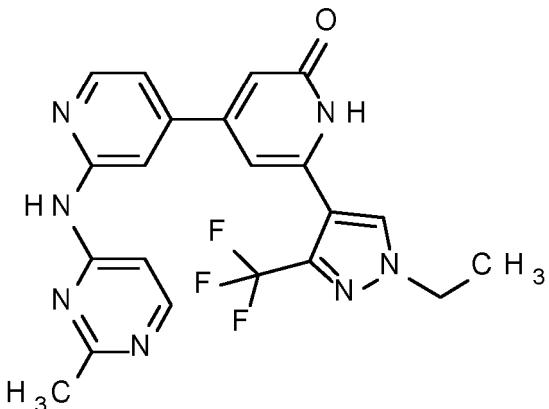
10 N-[4-[2-terc-butoxi-6-[1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]-4-piridil]-2-piridil]-2-metil-pirimidin-4-amina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 49, usando N-[4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-2-piridil]-2-metil-pirimidin-4-amina y ácido [1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]borónico (1,2 equiv.), para dar el producto en forma de un sólido (194 mg, 66 %). EM ES+  $m/z$  498 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 59

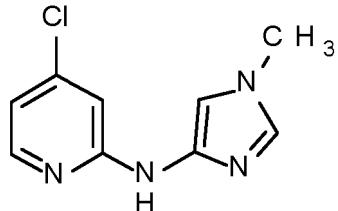
20 6-[1-Etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 50, para dar el producto en forma de un sólido (2 mg, 1 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,42 - 1,46 (m, 3 H), 2,48 - 2,49 (m, 3 H), 4,24 - 4,31 (m, 2 H), 6,65 - 6,67 (m, 1 H), 6,66 - 6,74 (m, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,38 - 8,41 (m, 1 H), 8,41 - 8,45 (m, 1 H), 8,43 - 8,43 (m, 1 H), 10,31 - 10,36 (m, 1 H). EM ES+  $m/z$  442 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 60

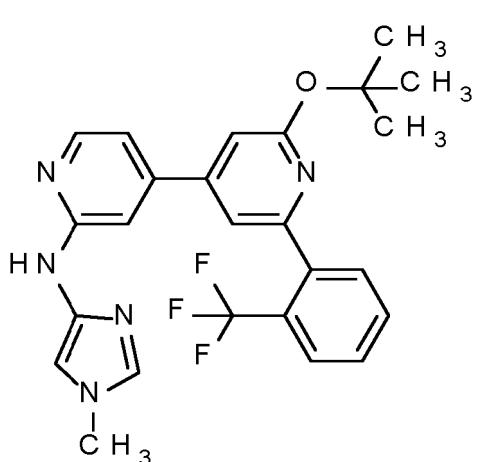
##### 10 4-Cloro-N-(1-metilimidazol-4-il)piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 41, usando 1-metilimidazol-4-amina y 2,4-dicloropiridina y calentando la mezcla en un reactor de microondas a 160 °C durante 1 h, para dar el producto en forma de un sólido (0,1 g, 12 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,04 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,98-6,95 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H). EM ES+  $m/z$  209 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 61

##### 20 4-[2-terc-Butoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]-N-(1-metilimidazol-4-il)piridin-2-amina

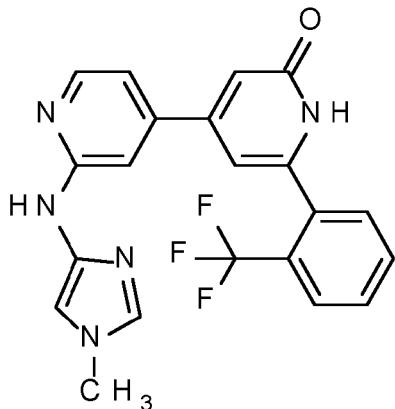


25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 49, usando 4-cloro-N-(1-metilimidazol-4-il)piridin-2-amina, para dar el producto en forma de un sólido (50 mg, rendimiento del 21 %, pureza de 80 %). EM ES+  $m/z$  468

$[M+H]^+$ .

**Ejemplo 62**

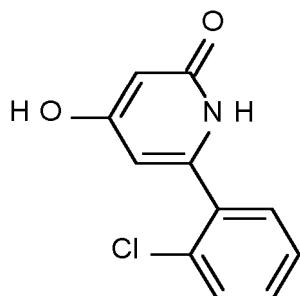
- 5 4-[2-[(1-Metilimidazol-4-il)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona



- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 50, para dar el producto en forma de un sólido (18 mg, 37 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,63 (s, 3 H), 6,28 - 6,56 (m, 1 H), 6,67 (s a, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,70 - 7,82 (m, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 11,44 - 12,43 (m, 1 H). EM ES+  $m/z$  412  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 63**

- 15 6-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona

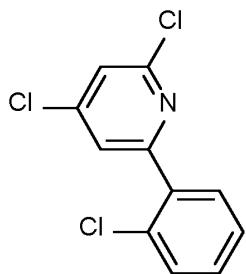


- 20 Se añadió gota a gota 3-oxobutanoato de etilo (6,33 ml, 50 mmol) a una suspensión de NaH al 60 % (1,92 g, 50 mmol) en 2-MeTHF (60 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 min, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a tasa durante 20 min. Se enfrió la mezcla de nuevo hasta -78 °C y se añadió lentamente n-BuLi 1,6 M (31,25 ml, 50 mmol) durante 20 min. Se agitó la solución resultante a -78 °C durante 30 min. Se añadió 2-clorobenzonitrilo (6,88 g, 50 mmol) en forma de un sólido en una porción, y se agitó la mezcla de reacción en el baño de enfriamiento de descongelación durante una noche. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió lentamente MeOH (15 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a tasa durante 30 min y, a continuación, se enfrió hasta 0 °C de nuevo. Se neutralizó la mezcla mediante la adición lenta de HCl conc. y se separó el precipitado resultante por filtración, se lavó con EtOH, pentano y se secó, para dar el producto en forma de un sólido (11,08 g, 87 %). EM ES+  $m/z$  222  $[M+H]^+$ .

30

**Ejemplo 64**

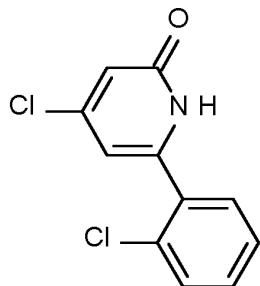
- 2,4-Dicloro-6-(2-clorofenil)piridina



- Se recogió 6-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (5 g, 22,56 mmol) en POCl<sub>3</sub> (40 ml) y se añadió lentamente N,N-dimetilanilina (5,5 ml, 43,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Cuando se enfrió hasta la ta, se vertió la mezcla sobre hielo (600 ml) y se agitó a ta durante 30 min. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con agua. Se disolvió el sólido en EtOAc (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, para dar el producto en forma de un sólido (7 g, 83 %). EM ES+ *m/z* 258 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 65**

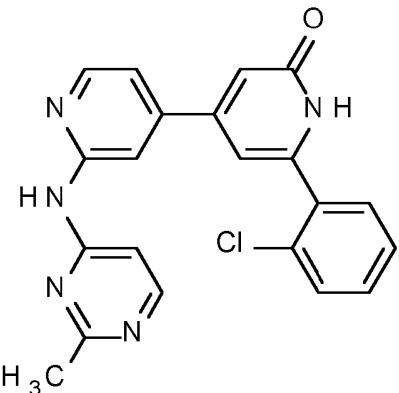
10 **4-Cloro-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona**



- 15 Se recogieron 2,4-dicloro-6-(2-clorofenil)piridina (5,7 g, 22,05 mmol) y KOtBu (6,19 g, 55,12 mmol) en tolueno (75 ml), y se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 2 h. Cuando se enfrió hasta la ta, se añadió agua (40 ml) y se separó la capa orgánica. Se acidificó la capa acuosa ligeramente usando HCl conc. y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se recogió el residuo resultante en DCM (30 ml) y se añadió TFA (5 ml, 67,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1 h, se concentró y se recogió el residuo resultante en MeOH (25 ml). Se añadieron 30 % de NH<sub>4</sub>OH (20 ml) y agua (20 ml), y se agitó la mezcla a ta durante una noche. Se separó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua, EtOH, pentano y se secó, para dar el producto en forma de un sólido (4,13 g, 78 %). EM ES+ *m/z* 240 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20

25 **Ejemplo 66**

**6-(2-Clorofenil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona**



- 30 Una mezcla de N-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-pirimidin-4-amina (132 mg, 0,6 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-

5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (190 mg, 0,75 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (22 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 15 h. Cuando se enfrió a t<sub>a</sub>, se añadieron 4-cloro-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona (144 mg, 0,6 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg, 0,6 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (11 mg, 0,03 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla resultante se lavó abundantemente con argón, se calentó y se agitó a 85 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a t<sub>a</sub>, se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa, para dar el producto en forma de un sólido (20 mg, 9 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,48 - 2,50 (m, 3 H), 6,66 (s a, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,59 - 7,68 (m, 3 H), 8,05 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 11,57 - 12,34 (m, 1 H). EM ES+ m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 67**

15 El siguiente compuesto se sintetiza usando los cambios adecuados del material de partida y, si es necesario, adaptaciones de las condiciones de reacción y similares.

15

- 6-(3-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona.

20

**Ejemplo 68****Ensayo bioquímico de Vps34**

25 Se prepararon series de dilución de compuestos de la invención en DMSO a 100 veces la concentración de ensayo final ( $n_1=n_0/3$  en 10 puntos). Los compuestos se diluyeron adicionalmente hasta 4 veces la concentración de ensayo en tampón de ensayo (tampón Q de Life Technologies, PV5125, diluido 5 veces complementado con DTT 2 mM y MnCl<sub>2</sub> 2 mM). Se añadieron 2,5 μl de los compuestos diluidos a una placa de ensayo de 384 pocillos, seguidos de 2,5 μl de enzima Vps34 16,5 nM (Life Technologies, PV5126). Se preincubaron la enzima y los compuestos a t<sub>a</sub> durante 15 min. A continuación, se añadieron a los pocillos que contenían compuesto y enzima 5 μl de mezcla de sustrato que contenía ATP 20 μM (Life Technologies, PV3227) y sustrato PI:PS 200 μM (Life Technologies, PV5122) en tampón de ensayo. Se realizó la mezcla pipeteando varias veces. Se incubó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadieron 5 μl de mezcla de detección de la parada, preparada como se describe en las instrucciones del kit de ensayo de cinasas Adapta (Life technologies, PV5099), que contiene el anticuerpo Eu-anti-ADP Adapta (2,3 nM), marcador de ADP Alexa Fluor 647 (9 nM) y EDTA (30 mM) en tampón de TR-FRET, para inactivar la reacción. Se realizó la mezcla pipeteando varias veces. A continuación, se incubó la placa de ensayo a temperatura ambiente durante 30 min y se leyó con el lector de microplacas Artemis. Se calculó el porcentaje de inhibición de los compuestos en comparación con las muestras de control tratadas con DMSO. Mediante el uso del software Dotmatics, se ajustó la concentración de compuesto frente al porcentaje de inhibición para generar los valores de Cl<sub>50</sub>. Los compuestos de ejemplo inhibieron eficazmente Vps34, y los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1 (Mediana de la Cl<sub>50</sub> en nM de Adapta).

40

**Tabla 1. Mediana de los valores de Cl<sub>50</sub> para el ensayo de Vps34**

Compuesto de ejemplo	Mediana de Cl <sub>50</sub> en nM de Adapta
4	<5
6	<5
8	6
10	<5
18	<5
21	<5
26	<5
27	<5
33	<5
39	<5
40	<5
42	13
47	<5

(continuación)

Compuesto de ejemplo	Mediana de $\text{Cl}_{50}$ en nM de Adapta
50	55
52	52
55	<5
57	<5
59	<5
62	12
66	<5

**Ejemplo 69****5 Ensayo de autofagia de detección de alto contenido**

Se utilizaron células de osteosarcoma humano (HOS, *Human OsteoSarcoma*) que expresan de manera estable una LC3 marcada con proteína verde fluorescente (GFP, *Green Fluorescent Protein*) (GFP-LC3) para determinar el efecto inhibidor sobre la autofagia de compuestos patentados. Para ese fin, se activó la autofagia utilizando el inhibidor de mTOR KU-0063794 a 500 nM en presencia de Baflomicina A1 (Sigma-Aldrich) a 5 nM. Resumiendo, se sembraron células durante la noche en placas de 96 pocillos de fondo transparente en medio DMEM High Modified (Hi-Clone Cat n.º SH30285.01). Al comienzo del experimento, se retiró el medio y se reemplazó con medio nuevo que contenía el inhibidor de mTOR, Baflomicina A1 y el vehículo o un compuesto de prueba como se indica. Tras 6 horas, se retiró el medio, se lavaron las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS, *Phosphate Buffered Saline*) enfriada con hielo y se fijaron con 4 % de parafomaldehído durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se lavaron las células dos veces con PBS enfriado con hielo antes de añadir Hoechst 33342 a 1 µg/ml en PBS para la tinción nuclear. Tras la incubación durante una noche a 4 °C, se lavaron las células una vez con PBS para eliminar el exceso de tinte y se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo. Se adquirieron imágenes con un aumento de 20x, 6 imágenes por pocillo, utilizando el microscopio automático ImageXpress (Molecular Devices Inc.) y se analizaron con el software MetaXpress para identificar focos de LC3-GFP. Se utilizaron valores de área de focos por celda para generar curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de  $\text{Cl}_{50}$  utilizando el análisis de ajuste no lineal en el software GraphPad Prism.

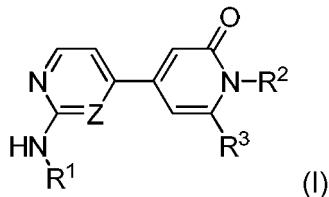
Los compuestos de ejemplo analizados inhibieron eficazmente la autofagia en células HOS. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2 (Mediana de  $\text{Cl}_{50}$  en µM de HOS-LC3).

**Tabla 2. Mediana de los valores de  $\text{Cl}_{50}$  para el ensayo de Vps34 y el ensayo de autofagia en células HOS.**

Compuesto de ejemplo	Mediana de $\text{Cl}_{50}$ (µM) Ensayo celular
6	0,054
8	0,066
10	0,019
26	0,010
27	0,020
33	0,003
39	0,002
40	0,029
47	0,003
50	0,254
55	0,099
57	0,006
59	0,005

## REIVINDICACIONES

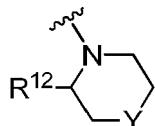
1. Un compuesto de fórmula (I)



5

en donde

- R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- R<sup>3</sup> se selecciona entre A, fenilo y heteroarilo monocíclico, estando dicho fenilo y dicho heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>;
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, azetidina, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> e hidroxi;
- R<sup>8</sup> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- R<sup>9</sup> se selecciona entre R<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, están cada uno opcionalmente sustituidos con un R<sup>10</sup> y/o uno o más halógenos;
- R<sup>10</sup> se selecciona entre fenilo, bencilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>;
- R<sup>11</sup> se selecciona entre halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- A es



- R<sup>12</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, COR<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- R<sup>13</sup> se selecciona entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, N,N-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo y 1-azetidinilo;
- Y se selecciona entre CH<sub>2</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>14</sup>, NCOR<sup>15</sup>, NCOOR<sup>15</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NCOCH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, O, o un enlace;
- R<sup>14</sup> se selecciona entre H, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>15</sup> se selecciona entre R<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y en donde dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, están cada uno opcionalmente sustituidos con un R<sup>10</sup> y/o uno o más halógenos; y Z es CH o N;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre fenilo, pirimidinilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> se selecciona entre A,

fenilo, piridilo, tienilo, furilo, pirimidinilo y pirazolilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> se selecciona entre fenilo, piridilo, morfolinilo, piperidilo, pirrolidinilo, tienilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno; y

15 R<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre fenilo, pirimidinilo, oxazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

25 R<sup>3</sup> se selecciona entre fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolidinilo y tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; o A; Y es CH<sub>2</sub>, O, NSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o NSO<sub>2</sub>-bencilo, en donde dicho bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es fenilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, oxazol-2-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metilpirazol-3-ilo y 1-metilimidazol-4-ilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

35 R<sup>3</sup> se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-morfolinilo, 2-(trifluorometil)-1-piperidilo, 3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo, 4-[(4-fluorofenil)metsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo, 4-etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo; 2-(trifluorometil)fenilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 2-(trifluorometil)-piridin-3-ilo y 1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo; y

Z es CH o N;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre

45 4-(2-anilinopirimidin-4-ilo)-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona;

4-(2-anilinopirimidin-4-ilo)-6-(3-piridil)-1H-piridin-2-ona;

4-(2-anilinopirimidin-4-ilo)-6-(4-piridil)-1H-piridin-2-ona

4-(2-anilinopirimidin-4-ilo)-6-morfolin-1H-piridin-2-ona;

4-[2-[(2-metilpirimidin-4-ilo)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;

4-(2-anilinopirimidin-4-ilo)-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;

50 4-[2-[(2-metilpirimidin-4-ilo)amino]-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo]-1H-piridin-2-ona;

4-(2-anilinopirimidin-4-ilo)-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo]-1H-piridin-2-ona;

6-[4-[(4-fluorofenil)metsulfonil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-ilo)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;

6-[4-etilsulfonil-2-(trifluorometil)piperazin-1-ilo]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-ilo)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(2-oxazol-2-ilamino)-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-[(2-metiltiazol-4-ilo)amino]-4-piridil]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-ilo]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-[(2-metilpirazol-3-ilo)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-[(2-metilpirazol-4-ilo)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona;

60 6-(4-metil-3-piridil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-ilo)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-[(2-metilpirimidin-4-ilo)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-piridin-2-ona;

6-[1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo]-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-ilo)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-[(1-metilimidazol-4-ilo)amino]-4-piridil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona; y

65 6-(2-clorofenil)-4-[2-[(2-metilpirimidin-4-ilo)amino]-4-piridil]-1H-piridin-2-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.
- 5    12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del cáncer.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de la diabetes de tipo II.
- 10    14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente, un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 15    15. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antineoplásico seleccionado entre agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados de camptotecina antineoplásicos, agentes antineoplásicos de origen vegetal, antibióticos, enzimas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de tirosina cinasa, hormonas, antagonistas de hormonas, anticuerpos monoclonales, interferones y modificadores de la respuesta biológica.