

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 376**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/76** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2017 PCT/EP2017/053612**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017 WO17140841**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2017 E 17705878 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3416945**

54 Título: **Compuestos de 6-aril-4-(morfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona útiles para el tratamiento del cáncer y la diabetes**

30 Prioridad:

**19.02.2016 EP 16156530**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.04.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARTINSSON, JESSICA;  
ANDERSSON, MARTIN;  
LINDSTRÖM, JOHAN;  
FORSBLOM, RICKARD;  
RAHM, FREDRIK;  
GINMAN, TOBIAS y  
VIKLUND, JENNY**

74 Agente/Representante:

**VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester**

**ES 2 816 376 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 6-aril-4-(morfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona útiles para el tratamiento del cáncer y la diabetes

## 5 Campo de la invención

La invención proporciona compuestos novedosos de 6-aril o 6-heteroaril 4-morfolin-4-il-piridin-2-ona de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y tales compuestos para usar en el tratamiento de enfermedades que incluyen cáncer y diabetes.

10

## Antecedentes de la invención

Las enzimas que pertenecen a la familia de las fosfatidilinositol 3-quinasas (PI3K) son reguladoras de numerosos eventos celulares importantes. La familia consta de tres clases, I, II y III y, si bien el grupo de la Clase I durante muchos años ha sido una diana interesante de fármacos, las Clases II y III están menos explotadas.

15

La PI3K Clase III, proteína de clasificación vacuolar 34 (Vps34, PIK3C3) forma un heterodímero con su subunidad reguladora p150 (Vps15) y este dímero participa en numerosos complejos que regulan eventos de tráfico vesicular tales como autofagia, endocitosis, exocitosis y micropinocitosis (Amaravadi y otros, Clin Cancer Res. 2011, 17:654-666; Carpentier y otros, 2013, Traffic). La enzima es responsable de la fosforilación del fosfatidilinositol (PI) a fosfatidilinositol (3)-fosfato (PI3P). La unión del ligando a los dominios PX y FYVE resulta en el reclutamiento y la deslocalización de estas proteínas efectoras que conducen a la formación, elongación y el movimiento de vesículas (Backer y otros, J Biochem. 2008, 410:1-17).

20

La autofagia es un proceso catabólico en el que los componentes celulares se dirigen a la degradación mediante su inclusión en vesículas de doble membrana, autofagosomas que se fusionan con los lisosomas que contienen proteasas. Este es un medio para que la célula maneje los organelos dañados y las proteínas mal plegadas y, de ese modo, se mantiene la función celular. La vía es, además, una vía de recirculación del contenido celular en nuevos bloques de construcción (Boya y otros, Nat Cell Biol 2013, 15:713-720). La autofagia es una respuesta celular a condiciones estresantes como la privación de nutrientes, acidosis e hipoxia, pero también al tratamiento farmacológico. Por lo tanto, la inhibición de la autofagia es un medio para potenciar los fármacos contra el cáncer y sensibilizar nuevamente a los tumores resistentes a los fármacos (Nagelkerke y otros, Semin Cancer Biol 2014, 31: 99-105). La mayoría de los tumores avanzados muestran una alta regulación del flujo autofágico (Leone y otros, Trends in Endocrin Metab 2013, 24: 209-217). Un marcador establecido para estudiar el flujo autofágico es la detección de puntos autofágicos en la forma de la proteína LC3 lipidada en el autofagosoma. La inhibición de Vps34 resulta en la inhibición de la autofagia como se mide mediante la redistribución de LC3 en puntos (Dowdle y otros, Nat Cell Biol 2014, 16: 1069-79).

25

30

35

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

40

Numerosos estados de enfermedad podrían beneficiarse de la inhibición de Vps34, que incluyen cáncer, enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares, diabetes e infecciones virales (Rubinsztein y otros, Nat Rev 2012, 11:709-730). Las formas de cáncer que pudieran beneficiarse de la inhibición de Vps34 incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, leucemia, melanoma y cáncer de pulmón. Por lo tanto, existe la necesidad de novedosos y potentes inhibidores de Vps34.

45

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

50

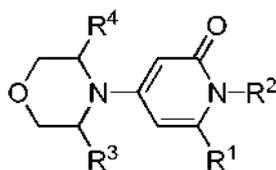
## 55 Descripción de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar inhibidores novedosos y potentes de Vps34. Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores novedosos y potentes de Vps34 que puedan usarse para tratar el cáncer y otras enfermedades, tales como la diabetes.

55

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

65



I

en donde

$R^1$  es arilo o heteroarilo, dicho arilo y dicho heteroarilo son mono o bicíclicos y opcionalmente sustituidos con uno o más de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ ;

$R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo  $C_1-C_3$  y alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , amino,  $-NHSO_2R^9$ , hidroxilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico;

$R^9$  es haloalquilo  $C_1-C_3$  o alquilo  $C_1-C_3$ ;

y sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de estos.

En una modalidad de este aspecto,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_3$ .

En una modalidad de este aspecto,  $R^2$  se selecciona de hidrógeno y metilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^3$  es hidrógeno.

En una modalidad de este aspecto,  $R^4$  es metilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^2$  es hidrógeno.

En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, indazolilo, indolilo, 4-azaindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ .

En una modalidad de este aspecto,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor, alquilo  $C_1-C_3$ , fluoroalquilo  $C_1-C_3$ , fenilo, amino,  $-NHSO_2CH_3$ , hidroxilo, imidazolilo y pirazolilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, indazolilo, indolilo, 4-azaindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ ; y

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , fenilo, amino,  $-NHSO_2CH_3$ , hidroxilo, imidazolilo y pirazolilo.

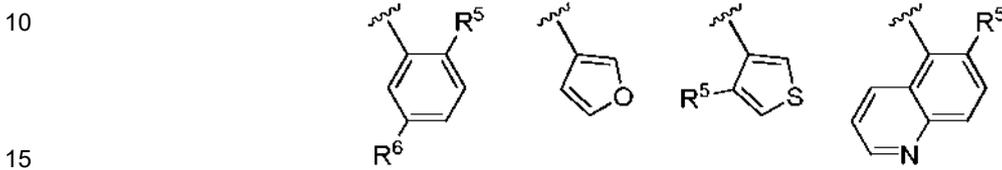
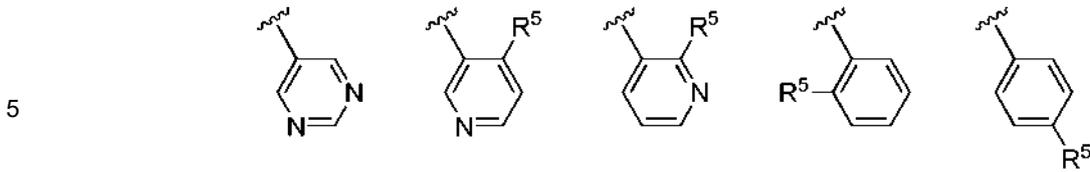
En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo y quinolinilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor, trifluorometilo, metilo, fenilo,  $-NHSO_2CH_3$  y pirazolilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo y quinolinilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo y quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con  $R^5$  y/o  $R^6$ ; y  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor, trifluorometilo, metilo, fenilo,  $-NHSO_2CH_3$  y pirazolilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de



en donde  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , fenilo, pirazolilo, y  $-NHSO_2CH_3$ .

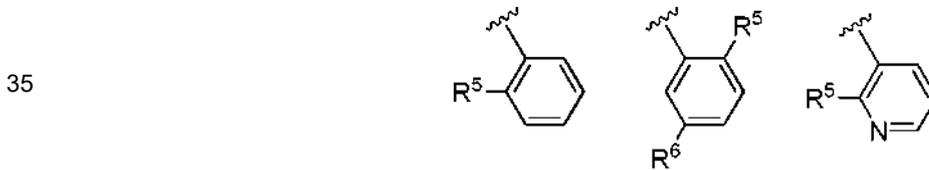
20 En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  es un arilo o heteroarilo monocíclico.

En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de fenilo y piridilo.

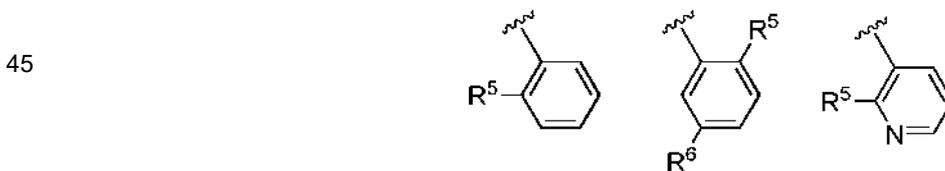
25 En una modalidad de este aspecto,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor y trifluorometilo, tal como cloro y trifluorometilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de fenilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con  $R^5$  y/o  $R^6$ ; y  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor y trifluorometilo.

30 En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de



40 En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de



50  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_3$ ; y  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor y trifluorometilo.

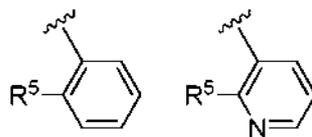
En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de



En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de

65

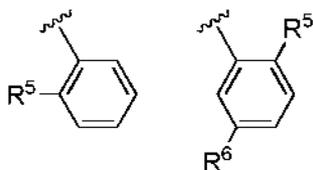
5



10  $R^2$  es hidrógeno; y  
 $R^5$  se selecciona de cloro y trifluorometilo.

En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de

15

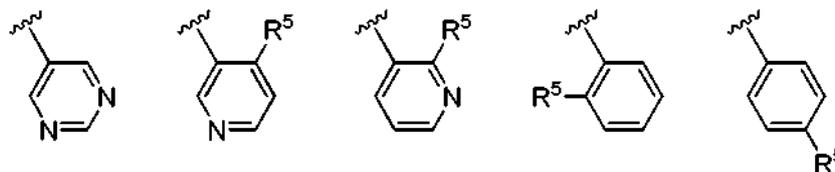


20

25  $R^2$  es hidrógeno;  
 $R^4$  es alquilo  $C_1-C_3$ ; y  
 $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor y trifluorometilo.

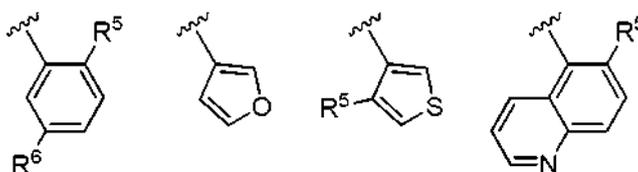
En una modalidad de este aspecto,  $R^1$  se selecciona de

30



35

40



45

45  $R^2$  es hidrógeno o metilo;  
 $R^3$  es hidrógeno;  
 $R^4$  es metilo;  
 $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan a partir de cloro, flúor, trifluorometilo, metilo, fenilo, pirazolilo y  $-NHSO_2CH_3$ ; y sales y estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de estos.

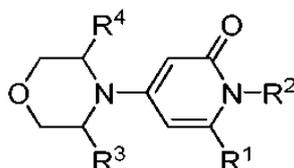
50

En una modalidad de este aspecto, dicho compuesto se selecciona de:

- 55 6-(2-clorofenil)-4-morfolino-1H-piridin-2-ona;  
 6-(2-clorofenil)-1-metil-4-morfolino-piridin-2-ona;  
 6-(2-clorofenil)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;  
 6-(2-clorofenil)-1-metil-4-(3-metilmorfolin-4-il)piridin-2-ona;  
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(4-metil-3-piridil)-1H-piridin-2-ona;  
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-pirimidin-5-il-1H-piridin-2-ona;  
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilfenil)-1H-piridin-2-ona;  
 60 6-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(o-tolil)-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
 6-(2-clorofenil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona;  
 65 6-(3-furil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-3-tienil)-1H-piridin-2-ona;

N-[2-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-oxo-1H-piridin-2-il]fenil]metanosulfonamida;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(6-metil-5-quinolil)-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-1H-piridin-2-ona; y sales, tautómeros y estereoisómeros  
 aceptables farmacéuticamente de estos.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



I

en donde

R<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, dicho arilo y dicho heteroarilo son mono o bicíclicos y opcionalmente sustituidos con uno o más de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>;  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxil, fenilo y un heteroarilo monocíclico; y sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de estos.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>4</sup> es metilo.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

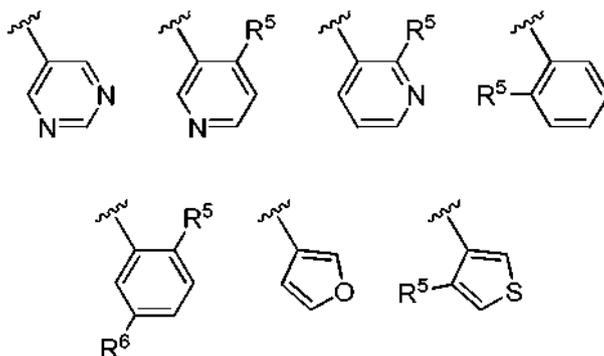
En una modalidad de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, y pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, indazolilo, indolilo, 4-azaindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>; y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, fenilo, amino, hidroxil, imidazolilo y pirazolilo.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>1</sup> es un arilo o heteroarilo monocíclico.

En una modalidad de este aspecto, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>; y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fenilo.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>1</sup> es fenilo o 3-piridilo, cada uno sustituido con R<sup>5</sup> y/o R<sup>6</sup>.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona de



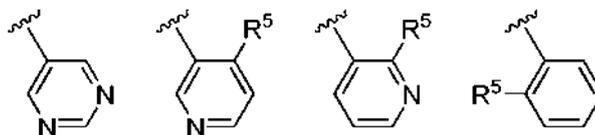
en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fenilo.

En una modalidad de este aspecto, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor, trifluorometilo y metilo.

5

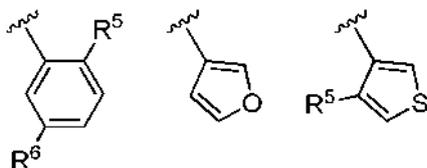
En una modalidad de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona de

10



15

20



25

R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan a partir de cloro, flúor, trifluorometilo, metilo y fenilo; y sales y estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de estos.

30

En una modalidad de este aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), dicho compuesto se selecciona de:

35

- 6-(2-clorofenil)-4-morfolino-1H-piridin-2-ona;
- 6-(2-clorofenil)-1-metil-4-morfolino-piridin-2-ona;
- 6-(2-clorofenil)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
- 6-(2-clorofenil)-1-metil-4-(3-metilmorfolin-4-il)piridin-2-ona;
- 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(4-metil-3-piridil)-1H-piridin-2-ona;
- 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-pirimidin-5-il-1H-piridin-2-ona;
- 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilfenil)-1H-piridin-2-ona;
- 6-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
- 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(o-tolil)-1H-piridin-2-ona;
- 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-piridin-2-ona;
- 6-(2-clorofenil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
- 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona;
- 6-(3-furil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
- 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-3-tienil)-1H-piridin-2-ona; y sales aceptables farmacéuticamente de estos.

45

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

50

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento del cáncer. Típicamente, dicho cáncer se selecciona de cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, leucemia, melanoma y cáncer de pulmón.

55

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para usar en el tratamiento de la diabetes. Típicamente, dicha diabetes es diabetes tipo II.

60

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 a partir de enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares e infecciones virales.

65

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. Típicamente, dicha diabetes es diabetes tipo II.

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 a partir de enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares e infecciones virales.

5 En la presente descripción se describe un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a un paciente que lo necesite. Típicamente, dicho cáncer se selecciona de cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, leucemia, melanoma y cáncer de pulmón.

10 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.

En la presente descripción se describe un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a un paciente que lo necesite, junto con radioterapia.

15 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse, además, en el tratamiento del cáncer junto con radioterapia y/o intervención quirúrgica. Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- 20 (1) producir 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) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,  
 (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas con respecto a las observadas con quimioterapias de agente único y determinadas  
 25 otras terapias combinadas,  
 (4) proporcionar un tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,  
 (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,  
 (6) proporcionar un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con los  
 30 tratamientos de quimioterapia estándar,  
 (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o  
 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos donde otras combinaciones de agentes cancerosos producen efectos  
 35 antagonistas.

En la presente descripción se describe un método para tratar la diabetes, que comprende administrar una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a un paciente que lo necesite. Típicamente, dicha diabetes es diabetes tipo II.

40 En la presente descripción se describe un método para tratar una enfermedad seleccionada a partir de enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares e infecciones virales, que comprende administrar una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a un paciente que lo necesite.

45 En la presente descripción se describe un método para tratar una enfermedad seleccionada a partir de enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos e infecciones virales, que comprende administrar una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a un paciente que lo necesite.

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

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la invención y otro agente anticanceroso seleccionado a partir de  
 55 agentes alquilantes, antimetabolitos, anticancerosos derivados de camptotecina, agentes anticancerosos de origen vegetal, antibióticos, enzimas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de tirosina quinasa, hormonas, antagonistas de hormonas, anticuerpos monoclonales, interferones y modificadores de la respuesta biológica.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa grupos hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 4-metil-butilo, n-hexilo, 2-etil-butilo. Entre los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no ramificados, los típicos son los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Entre los grupos alquilo ramificados, pueden mencionarse los grupos isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, 4-metil-butilo y 2-etil-butilo.

65

Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa grupos hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

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

10 Como se usa en la presente descripción, el término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa grupos hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y con 1 a todos los hidrógenos sustituidos por un halógeno de diferente o del mismo tipo. Los ejemplos de grupos haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen metilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, n-propilo o isopropilo 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.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa grupos hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los hidrógenos sustituidos por un halógeno de diferente o del mismo tipo. Los 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.

20 Como se usa en la presente descripción, el término "fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa grupos hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de flúor. Los 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 la presente descripción, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

30 Como se usa en la presente descripción, el término "arilo" significa un grupo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Puede unirse un grupo naftilo a través de la posición 1 o 2. En un arilo bicíclico, uno de los anillos puede estar parcialmente saturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen indanilo y tetrahidronaftilo.

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

40 Como se usa en la presente descripción, 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 están reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre. En un heteroarilo bicíclico, uno de los anillos puede estar parcialmente saturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen indolinilo y 1,3-benzodioxolilo.

45 Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo monocíclico" significa un grupo aromático monocíclico de átomos de carbono en donde de uno a tres de los átomos de carbono están reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre.

50 Los 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.

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

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

60 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que son sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o arilsulfónicos que son o sustituidos no sustituidos, por ejemplo con halógeno. Las sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente incluyen las formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico,

fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico, y glutámico, lisina y arginina.

5 Las sales de bases aceptables farmacéuticamente 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, dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, morfina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri alquilamina inferior, por ejemplo etilo, tercbutilo, dietilo, diisopropilo, trietilo, tributilo o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono-, di- o trietanolamina. Además, pueden formarse las sales internas correspondientes.

10 Los compuestos de la invención pueden usarse en la profilaxis y/o tratamiento como tales, o en una forma de una composición farmacéutica. Si bien es posible que el ingrediente activo se administre solo, también es posible que esté presente en una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un diluyente, excipiente y/o portador aceptable farmacéuticamente. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de una formulación farmacéutica como se describe más abajo.

15 Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico 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 tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos 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 acacia, tragaçanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse, además, a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Las tabletas moldeadas, las tabletas comprimidas o las tabletas liofilizadas son formas ilustrativas que pueden usarse. Las composiciones ilustrativas incluyen las que formulan el presente(s) compuesto(s) con diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. Además, pueden incluirse en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales formulaciones pueden incluir, además, un excipiente para ayudar a la adhesión a las mucosas, tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Además, pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación 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 pueden combinarse con cualquier portador inerte oral, no tóxico y aceptable farmacéuticamente, tal como etanol, glicerol, agua, y similares.

20 Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, píldoras o tabletas que cada uno contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo, como elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede presentarse, además, en forma de bolo, electuario o pasta.

25 Una tableta puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse mediante la compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma no fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ellos. 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 lograrse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos pueden administrarse, además, por vía liposómica.

30 Las composiciones de dosificación unitaria típicas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se mencionó anteriormente, o una fracción apropiada de esta, del ingrediente activo.

65

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

5 Las composiciones pueden presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Los métodos pueden incluir la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. Las composiciones pueden prepararse mediante la asociación íntima y uniforme del ingrediente activo con los portadores líquidos o los portadores sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, se le da forma al producto en la formulación conveniente.

10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse, además, en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina (cefalina), fosfatidilserina, fosfatidilinositol, difosfatidilglicerol (cardiolipina) o fosfatidilcolina (lecitina).

15 Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con respecto a la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado desecado por congelamiento (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Las composiciones ilustrativas para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, disolventes o diluyentes no-tóxicos adecuados y aceptables parenteralmente, tales como polietilenglicol, etanol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, que incluyen mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen el ácido oleico, o Cremaphor.

30 Los ejemplos de composiciones 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 mejorar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

35 Las composiciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los portadores habituales tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicol. Tales portadores son típicamente sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

40 Las composiciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia. Las composiciones ilustrativas para administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

45 Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales cuando la combinación no cause efectos adversos inaceptables. Esta composición farmacéutica incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene un compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de la fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse juntos al paciente en una composición de dosificación oral única tal como una cápsula o tableta, o cada agente puede administrarse en formulaciones con dosificaciones separadas.

50 Cuando se usan composiciones de dosificación separadas, el compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente).

60 La cantidad de ingrediente activo que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, que incluye el tipo, especie, edad, peso, sexo, y condición médica del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno o enfermedad particular que se trata, así como también su gravedad. Un médico capacitado, veterinario o clínico, puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

65 Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, oscilarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día, y con la máxima preferencia de

0,1 a 5,0 mg/kg/ día, para los humanos adultos. Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de tabletas u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas 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 dosificación al paciente a tratar. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas oscilarán entre aproximadamente 0,1 y 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 de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante rutas transdérmicas, mediante el uso de esas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

## Ejemplos

Más abajo sigue una serie de ejemplos no limitantes de la invención.

La siguiente tabla enumera las abreviaturas utilizadas en esta sección.

Abreviaturas	Significado
Amphos	(4-(N,N-Dimetilamino)fenil)di-terc-butil fosfina
anh.	anhidro
ac.	acuoso
BuLi	butil litio
DCM	diclorometano
DMAc	N,N-dimetil acetamida
DMF	N,N-dimetil formamida
DMSO	dimetil sulfóxido
TDT	Ditiotreitol
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión (o de rendimiento)
KO <sup>t</sup> Bu	terc-butóxido de potasio
LCMS	espectrometría de masas de cromatografía líquida
MeCN	acetonitrilo
2-MeTHF	2-metil tetrahidrofurano
MeOH	metanol
MIDA	Ácido N-metiliminodiacético
min.	minuto(s)
NMR	resonancia magnética nuclear
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio(II)
cuant.	cuantitativo
rt	temperatura ambiente
sat.	saturado
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

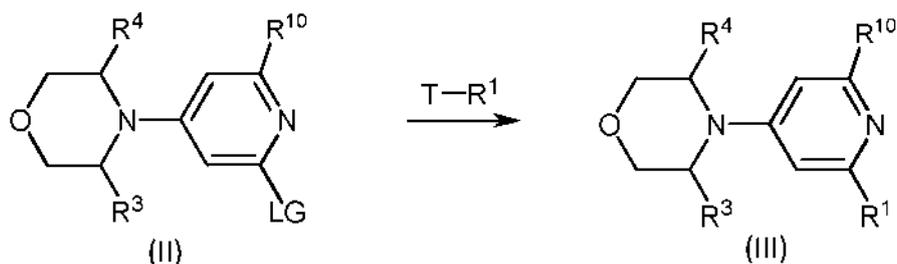
## Preparación de compuestos

Los esquemas 1 y 2 descritos más abajo ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de la fórmula (I) de la invención, pero no pretenden ser limitantes. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como una base libre o una sal aceptable farmacéuticamente de estos. A lo largo de la siguiente descripción de tales procesos se entiende que, cuando sea apropiado, se añadirán grupos protectores adecuados, y posteriormente se eliminarán de los diversos reactivos e intermedios de una manera que comprenderá fácilmente un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores, así como también los ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis* de T.W. Greene, P.G.M Wutz, 4ta Edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006. Debe entenderse que, alternativamente, pueden usarse microondas para calentar las mezclas de reacción.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, a menos que se especifique de cualquier otra manera, como se definió en la fórmula (I).

(i) Formación del compuesto correspondiente de la fórmula (III)

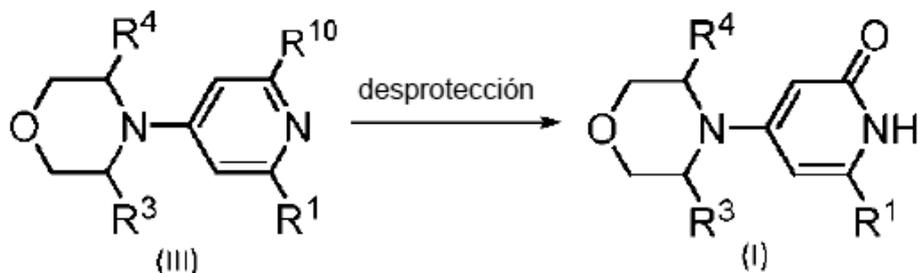
Puede obtenerse un compuesto de la fórmula (III) (Esquema 1) a partir de, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (II), en donde LG representa un grupo saliente tal como halógeno (*por ejemplo*, cloro, bromo o yodo) o un grupo alquilo-, arilo- o haloalquil-sulfonato (tal como triflato), y hacer reaccionar dicho compuesto (II) con un compuesto de la fórmula T-R<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> se define como anteriormente y T representa un ácido borónico, un éster borónico o un trifluoroborato de potasio o un boronato de potasio o un estannano, bajo la influencia de un catalizador de metal de transición como se describe, por ejemplo, en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2da Edición, Revisada y Ampliada Completamente por A. de Meijere y F. Diederich, Wiley VCH, 2004. El compuesto de la fórmula T-R<sup>1</sup> puede generarse a partir del LG-R<sup>1</sup> correspondiente, en donde LG representa un grupo saliente tal como halógeno (*por ejemplo*, cloro, bromo o yodo) mediante métodos conocidos como se describe en, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, Parte A y B de F. A. Carey y R. J. Sundberg, 5ta edición, Springer Science, 2007.



Esquema 1

La reacción puede realizarse mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (II), con un arilo apropiado o ácido borónico heteroarilo o éster borónico o estannano de la fórmula T-R<sup>1</sup>. La reacción puede realizarse mediante el uso de un catalizador de metal adecuado tal como el catalizador de paladio, tal como dicloruro de di-*tert*-butilfosfinoferroceno de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0), dicloruro de difenilfosfinoferroceno de paladio, acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenoacetona) de paladio (0). Opcionalmente un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina o 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo se emplea en la reacción de acoplamiento. Además, una base adecuada, tal como fluoruro de cesio, una alquilamina, tal como trietilamina, o un carbonato o hidróxido o fosfato de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o hidróxido de sodio, o fosfato de potasio, puede usarse en la reacción. Dicha reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo entre +20 °C y +160 °C, en un solvente adecuado, tal como tolueno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, acetonitrilo, agua, etanol, *N,N*-dimetilacetamida o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de estos. Si en esta reacción se usa un compuesto (II) puro o enriquecido enantioméricamente, se obtiene un compuesto (III) puro enantioméricamente o enriquecido enantioméricamente.

(ii) formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (I)



Esquema 2

Puede obtenerse un compuesto de la fórmula (I) (Esquema 2) a partir de, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (III), en donde R<sup>10</sup> puede ser F, OCH<sub>3</sub>, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o OSiR'R''R''' (en donde R', R'' y R''' son independientemente arilo (tal como fenilo) o alquilo (tal como metilo o *tert*-butilo)). Si R<sup>10</sup> es F, la conversión en (I) puede realizarse, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida mediante el uso de HCl ac. Si R<sup>10</sup> es OCH<sub>3</sub>, la conversión en (I) puede realizarse mediante reacción con, por ejemplo, TMSI en un disolvente adecuado tal como cloroformo o mediante reacción con HBr en un disolvente adecuado tal como ácido acético o mediante reacción con BBr<sub>3</sub> en un disolvente adecuado tal como DCM. Si R<sup>10</sup> es OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> la conversión en (I) puede realizarse mediante reacción con, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Si R<sup>10</sup> es OSiR'R''R''' la conversión en (I) puede realizarse mediante,

por ejemplo, HCl en un disolvente adecuado tal como metanol o mediante el uso de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano. Si en esta reacción se usa el compuesto (III) puro o enriquecido enantioméricamente, se obtiene un compuesto (I) puro enantioméricamente o enriquecido enantioméricamente.

- 5 Los compuestos de la fórmula (II), (III) y T-R<sup>1</sup> son compuestos disponibles comercialmente, o se conocen en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. Un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) puede separarse en sus enantiómeros mediante procesos estándar conocidos en la técnica mediante, por ejemplo, cromatografía en una fase estacionaria quiral.

## 10 Métodos Generales

15 Todos los disolventes usados fueron de calidad analítica y para las reacciones se usaron habitualmente los disolventes anhidros disponibles comercialmente. Los materiales de partida estaban disponibles en fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la literatura. La temperatura ambiente se refiere a +20-25 °C. Las composiciones de mezclas de disolventes se dan como porcentajes en volumen o relaciones en volumen. El calentamiento por microondas se realizó en una cavidad de microondas Biotage Initiator que produce una irradiación continua a 2,45 GHz. Se entiende que pueden usarse microondas para calentar las mezclas de reacción. La cromatografía de fase lineal se realizó manualmente en Merck Silica gel 60 (0,040-0,063 mm), o automáticamente mediante el uso de un sistema ISCO Combiflash® Companion™, con el uso de columnas flash de fase normal SiliaSep™ mediante el uso del sistema disolvente indicado.

20 Los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz (o campo superior) equipado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique de cualquier otra manera. Los espectros de NMR se adquirieron en CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> o CD<sub>3</sub>OD. Los desplazamientos químicos se dan en ppm hacia abajo y hacia arriba desde el TMS (0,00 ppm). Se usaron las siguientes señales de referencia: la señal del disolvente residual de DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 2,5 o la señal del disolvente residual de CHCl<sub>3</sub> δ 7,26. Las multiplicidades de resonancia se denominan s, d, t, q, m y br para singlete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete y ancho, respectivamente.

30 Se realizó cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en una columna de fase inversa. Se aplicó un gradiente lineal mediante el uso de, 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 (MS) se realizaron en modo de iones positivos mediante el uso de ionización por electropulverización (ES+).

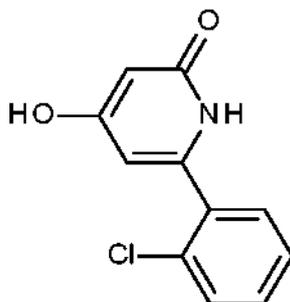
35 La cromatografía preparativa se realizó en un Gilson-PREP GX271 o GX281 con Trilution Ic como programa informático en una columna de fase inversa. Se aplicó un gradiente lineal mediante el uso de, por ejemplo, la fase móvil A (NH<sub>3</sub> acuoso al 0,1 % o ácido acético acuoso al 0,1 % o ácido fórmico acuoso al 0,1 %) y B (acetonitrilo o metanol).

40 La cromatografía quiral preparativa para la separación de enantiómeros se realizó en un Thar SFC mediante el uso de cromatografía de fluidos supercríticos en una fase estacionaria quiral. Se aplicó un gradiente lineal mediante el uso de la fase móvil A (dióxido de carbono) y B (acetonitrilo o metanol o etanol o 2-propanol o cualquier mezcla de estos). Pueden usarse aditivos (tales como dietilamina o isopropilamina o amoníaco o ácido fórmico o TFA).

45 Los compuestos se nombraron mediante el uso de Accelrys Draw 4.1 SP1.

### Ejemplo Intermedio 1

#### 6-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona



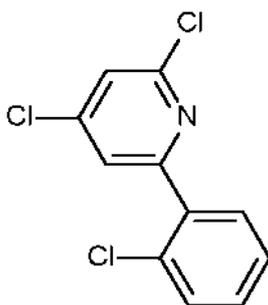
55 Se añadió 3-oxobutanoato de etilo (6,33 mL, 50 mmol), gota a gota, a una suspensión de NaH (60 %, 1,92 g, 50 mmol) en 2-MeTHF (60 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente a -78

°C y se añadió lentamente *n*-BuLi 1,6 M (31,25 mL) durante 20 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos.

Después se añadió 2-clorobenzonitrilo (6,88 g, 50 mmol) como un sólido en una porción y la mezcla de reacción se agitó en el baño de enfriamiento de descongelación durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente MeOH (15 mL). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió nuevamente a 0 °C. La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de HCl concentrado y se filtró el precipitado resultante, se lavó con EtOH, Pentano y se secó para dar el producto como un sólido (11,08 g, 87 %). MS ES+ *m/z* 222 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo Intermedio 2

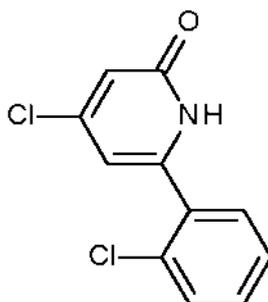
2,4-dicloro-6-(2-clorofenil)piridina



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*-dimetilnilina (5,5 mL, 43,4 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante la noche. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo (600 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en EtOAc (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto como un sólido (7 g, 83 %). MS ES+ *m/z* 258 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo Intermedio 3

4-cloro-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona

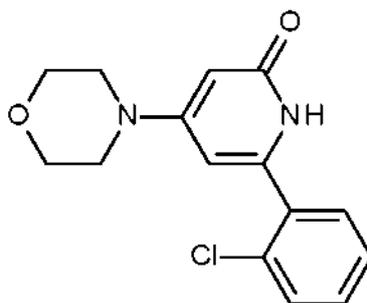


Se recogieron 2,4-dicloro-6-(2-clorofenil)piridina (5,7 g, 22,05 mmol) y KOtBu (6,19 g, 55,12 mmol) en Tolueno (75 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (40 mL) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se hizo ligeramente ácida mediante el uso de HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se recogió en DCM (30 mL) y se añadió TFA (5 mL, 67,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y el residuo resultante se recogió en MeOH (25 mL). Se añadieron NH<sub>4</sub>OH 30 % (20 mL) y agua (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua, EtOH, Pentano y se secó para dar el producto como un sólido (4,13 g, 78 %). MS ES+ *m/z* 240 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 1

6-(2-clorofenil)-4-morfolino-1H-piridin-2-ona

5



10

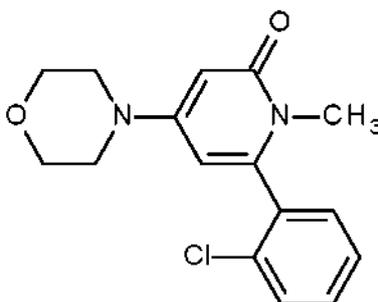
15 Se recogió 4-cloro-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona (80 mg, 0,33 mmol) en morfolina (1 mL, 11,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se recogió en 2-propanol (2 mL) y se añadió Heptano (8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y un precipitado se filtró y se desechó. El filtrado se concentró y se recogió en DCM (2 mL) y se añadió Heptano (8 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, el precipitado resultante se filtró y se secó para dar el producto como un sólido (48 mg, 49 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,06 (br s, 1 H), 7,61 - 7,52 (m, 1 H), 7,52 - 7,32 (m, 3 H), 6,06 (s, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 3,65 (s, 4 H), 3,24 (s, 4 H). MS ES+ *m/z* 291 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 2

25 6-(2-clorofenil)-1-metil-4-morfolino-piridin-2-ona

30



35

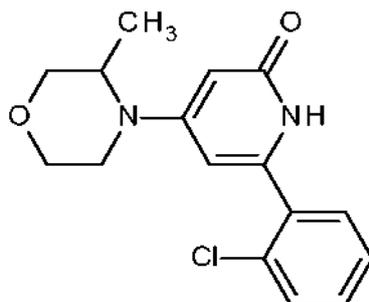
40 Se recogieron 6-(2-clorofenil)-4-morfolino-1H-piridin-2-ona (100 mg, 0,34 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71,3 mg, 0,52 mmol) en MeCN (2 mL) a temperatura ambiente y se añadió yodometano (0,03 mL, 0,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más yodometano (0,1 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche.

45 Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (46 mg, 44 %). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,65 - 7,61 (m, 1 H), 7,57 - 7,52 (m, 1 H), 7,51 - 7,47 (m, 2 H), 6,05 (d, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,64 (t, 4 H), 3,27 - 3,18 (m, 4 H), 2,98 (s, 3 H). MS ES+ *m/z* 305 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3

50 6-(2-clorofenil)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona

55



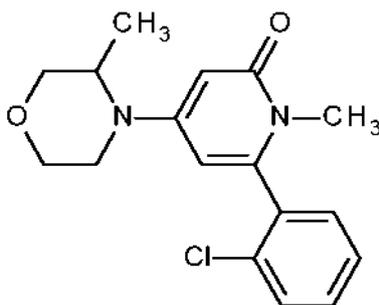
60

65

Se mezclaron 4-cloro-6-(2-clorofenil)-1H-piridin-2-ona (65 mg, 0,27 mmol) y 3-metilmorfolina (0,15 mL, 1,32 mmol) y se calentaron en un reactor de microondas a 160 °C durante 30 minutos. Se volvió a calentar a 180 °C durante 1 hora. Se volvió a calentar a 200 °C durante 1 hora. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (44 mg, 53 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55 (d, 1 H), 7,51 - 7,38 (m, 3 H), 6,02 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 3,98 - 3,83 (m, 2 H), 3,69 - 3,54 (m, 2 H), 3,46 (t, 1 H), 3,41 - 3,35 (m, 1 H), 3,10 - 2,95 (m, 1 H), 1,11 (d, 3 H). MS ES+ *m/z* 305 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 4

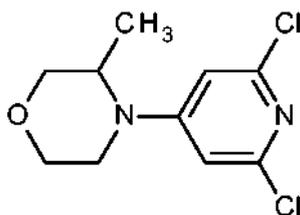
6-(2-clorofenil)-1-metil-4-(3-metilmorfolin-4-il)piridin-2-ona



Se recogieron 6-(2-clorofenil)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona (75 mg, 0,25 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,36 mmol) en MeCN (1 mL). Se añadió yodometano (0,02 mL, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió DMAc (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MeOH (1 mL) y yodometano (0,05 mL, 0,8 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (46 mg, 59 %). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,63 (d, 1 H), 7,57 - 7,48 (m, 3 H), 6,01 (t, 1 H), 5,58 - 5,53 (m, 1 H), 4,00 - 3,84 (m, 2 H), 3,70 - 3,56 (m, 2 H), 3,50 - 3,34 (m, 2 H), 3,04 - 2,97 (m, 4 H), 1,10 (t, 3 H). MS ES+ *m/z* 319 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Intermedio 4

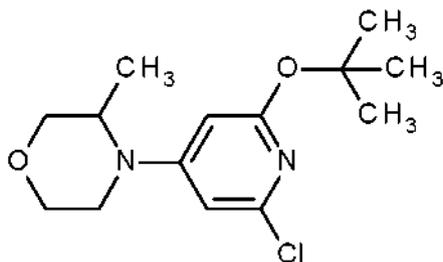
4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-morfolina



2,6-dicloro-4-yodo-piridina (1,5 g, 5,48 mmol), 3-metilmorfolina (0,61 ml, 6,02 mmol), PPh<sub>3</sub> (143,65 mg, 0,55 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (61,48 mg, 0,27 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> recién molido (3,49 g, 16,43 mmol) se recogieron en DMF (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eludida con 0-60 % EtOAc en Heptano para dar el producto como un sólido (800 mg, 59 %). MS ES+ *m/z* 247 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Intermedio 5

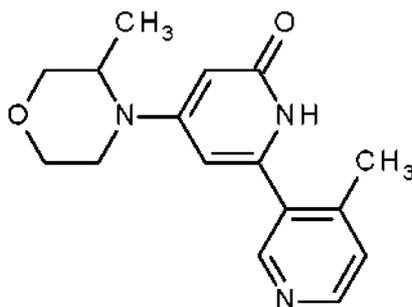
4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina



Se recogieron 4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (2,2 g, 8,9 mmol), KOtBu (2,5 g, 22,26 mmol) y tamices moleculares de 4Å en Tolueno (40 mL) anhidro y se agitó a 90 °C durante 2 horas. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL), salmuera (40 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eludida con 0-40 % EtOAc en heptano para dar el producto como un aceite (2,2 g, 87 %). MS ES+ *m/z* 285 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5

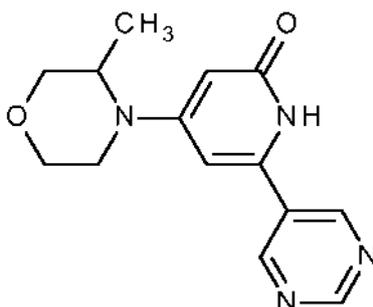
4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(4-metil-3-piridil)-1H-piridin-2-ona



4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (0,14 g, 0,51 mmol), ácido (4-metil-3-piridil)borónico (0,08 g, 0,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>(amphos) (3,58 mg, 5,06 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (209,65 mg, 1,52 mmol) se disolvieron en 2-MeTHF (3 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 40 minutos. Se añadieron más PdCl<sub>2</sub>(amphos) (3,58 mg, 5,06 μmol) y ácido (4-metil-3-piridil)borónico (0,03 g) y la mezcla se calentó nuevamente a 140 °C durante 60 minutos. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron salmuera (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se recogió en DCM (5 mL), se añadió TFA (345,93 mg, 3,03 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (40 mg, 28 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48 (d, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 3,97 (br d, 1 H), 3,88 (dd, 1 H), 3,69 - 3,57 (m, 2 H), 3,51 - 3,35 (m, 2 H), 3,04 (td, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,12 (d, 3 H). MS ES+ *m/z* 286 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 6

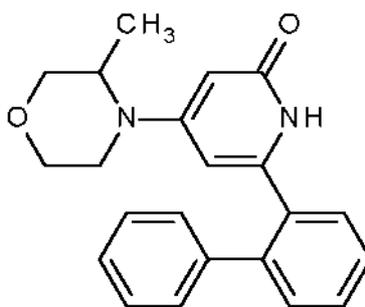
4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-pirimidin-5-il-1H-piridin-2-ona



4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (0,14 g, 0,51 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,08 g, 0,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>(amphos) (3,58 mg, 5,06 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (209,65 mg, 1,52 mmol) se disolvieron en 2-MeTHF (3 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 40 minutos. Se añadieron más PdCl<sub>2</sub>(amphos) (3,58 mg, 5,06 μmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (0,03 g) y la mezcla se calentó a 140 °C durante 60 minutos. Cuando se enfrió a temperatura ambiente se añadieron salmuera (5 mL), agua (4 mL) y EtOAc (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se recogió en DCM (5 mL) y se añadió TFA (345,93 mg, 3,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (60 mg, 42 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,05 (br s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 9,17 (s, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 4,08 (br d, 1 H), 3,91 (br d, 1 H), 3,73 - 3,67 (m, 1 H), 3,66 - 3,60 (m, 1 H), 3,53 - 3,44 (m, 2 H), 3,12 - 3,02 (m, 1 H), 1,12 (d, 3 H). MS ES+ *m/z* 273 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7

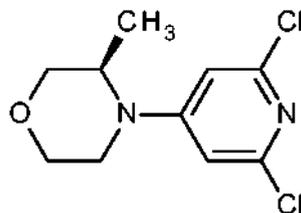
4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilfenil)-1H-piridin-2-ona



4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (0,09 g, 0,32 mmol), ácido (2-fenilfenil)borónico (0,08 g, 0,38 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (131,03 mg, 0,95 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(amphos) (2,24 mg, 3,16 μmol) se disolvieron en 2-MeTHF (3 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 60 minutos. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la capa orgánica se filtró y se concentró. El residuo resultante se recogió en DCM (5 mL), se añadió TFA (0,28 g, 2,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (12 mg, 14 %). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,80 (br s, 1 H), 7,55 - 7,50 (m, 1 H), 7,47 (d, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 7,38 - 7,32 (m, 2 H), 7,32 - 7,24 (m, 3 H), 5,65 (d, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 3,82 (br dd, 1 H), 3,66 (br d, 1 H), 3,57 (d, 1 H), 3,50 (dd, 1 H), 3,38 (td, 1 H), 3,14 (br d, 1 H), 2,86 (td, 1 H), 0,82 (d, 3 H). MS ES+ *m/z* 347 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Intermedio 6

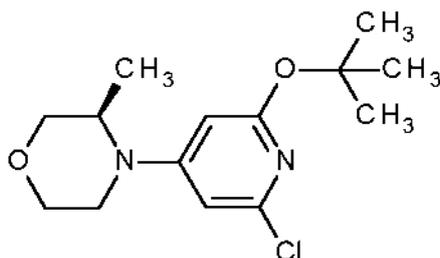
(3R)-4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo intermedio 4, reemplazando 3-metilmorfolina con (R)-3-metilmorfolina, para dar el producto como un sólido (900 mg, 66 %). MS ES+ *m/z* 247 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Intermedio 7

(3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina

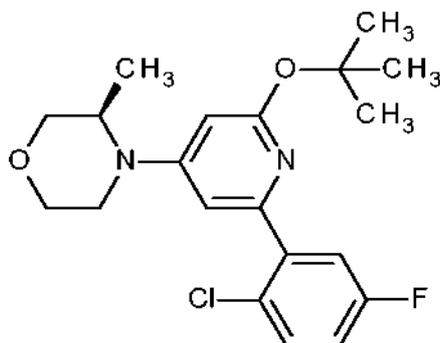


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo intermedio 5, a partir de (3R)-4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (700 mg), para dar el producto como un aceite (510 mg, 63 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,29 (s, 1 H), 5,92 - 5,81 (m, 1 H), 4,04 - 3,92 (m, 1 H), 3,85 - 3,69 (m, 3 H), 3,65 - 3,52 (m, 1 H), 3,29 - 3,10 (m, 2 H), 1,59 - 1,53 (m, 9 H), 1,21 (d, 3 H). MS ES+ *m/z* 285 [M+H]<sup>+</sup>.

15

## Ejemplo Intermedio 8

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4-piridil]-3-metilmorfolina

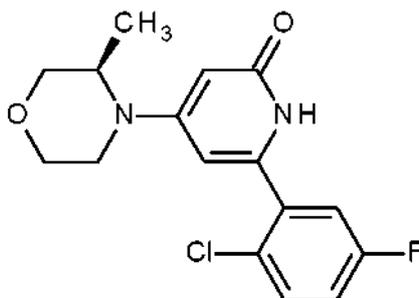


35 A una solución de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (1,0 g, 3,52 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) a temperatura ambiente, se añadieron ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil) borónico (735 mg, 4,2 mmol) y solución acuosa de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 M (5 ml) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (110 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 hora. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (150 mg, 11 %). MS ES+ *m/z* 379 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## Ejemplo 8

6-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



Se añadió TFA (0,3 ml, 3,9 mmol) a una solución de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4-piridil]-3-metil-morfolina (150 mg, 0,39 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH se ajustó por encima de 7 mediante el uso de NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 0-5 % de MeOH en DCM para dar el

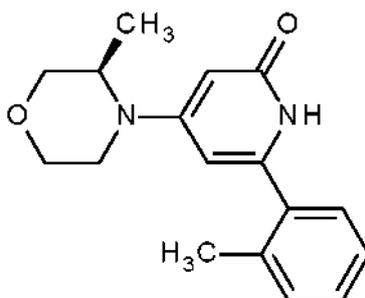
65

producto como un sólido (60 mg, 47 %).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (dd, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 3H), 3,61 (dt, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 1,27 (d, 3H). MS ES+  $m/z$  323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5 Ejemplo 9

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(o-tolil)-1H-piridin-2-ona

10



15

20

Una mezcla de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (0,5 g, 1,76 mmol), ácido o-tolilborónico (713 mg, 5,3 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (729 mg, 5,3 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{amphos})$  (31 mg, 0,17 mmol) se desgasificó en 2-MeTHF: $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 4 mL) con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 4 horas. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (mediante el uso de  $\text{HCOOH}$  0,1 % en MeCN) para dar el producto crudo (70 mg). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa para dar el producto como un sólido (35 mg, 7 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (br d, 1 H), 7,28 (br s, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 5,63 (br s, 1 H), 4,00 (br dd, 1 H), 3,81 (br s, 1 H), 3,77 - 3,75 (m, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 3,65 - 3,59 (m, 1 H), 3,28 (br d, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,27 (br d, 3 H). MS ES+  $m/z$  285  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

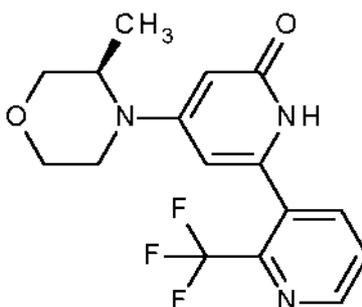
25

30

#### Ejemplo 10

35 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-piridin-2-ona

40



45

50

Una mezcla de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (0,25 g, 0,88 mmol), ácido [2-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (501 mg, 2,6 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (364 mg, 2,6 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{amphos})$  (16 mg, 0,08 mmol) en 2-MeTHF: $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 3 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 4 horas. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Se añadió TFA (0,06 mL, 0,76 mmol) a una solución del producto crudo en DCM (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH se ajustó por encima de 7 mediante el uso de una solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada acuosa y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para dar el producto como un sólido (5 mg, 2 %).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,83 (br s, 1H), 8,82 (br d, 1H), 7,92 (br d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,99 (br d, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 3H), 3,60 (dt, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 1,25 (br d, 3H). MS ES+  $m/z$  340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

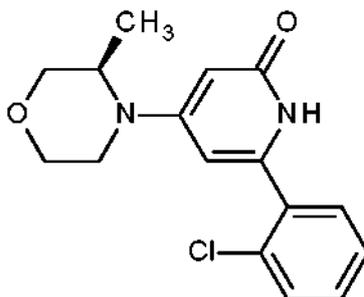
55

60

#### Ejemplo 11

65

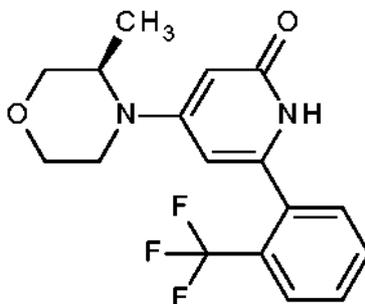
6-(2-clorofenil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



Una mezcla de ácido (2-clorofenil)borónico (769 mg, 4,9 mmol), Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (110 mg, 0,35 mmol), solución acuosa de  $K_3PO_4$  0,5 M (5 mL) en THF (10 mL) se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (1,0 g, 3,52 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 hora. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (mediante el uso de  $HCOOH$  0,1 % en MeCN) para dar el producto crudo (85 mg). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa para dar el producto como un sólido (45 mg, 4 %).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,50 (br d, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 5,66 (br s, 1H), 4,02 - 3,98 (m, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 3H), 3,61 (dt, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 2H), 1,28 (d, 3H). MS ES+  $m/z$  305  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 12

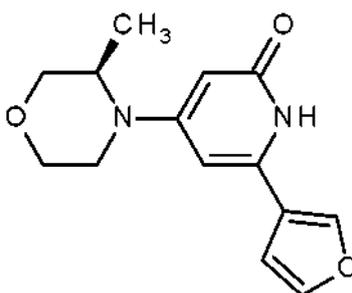
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, reemplazando el ácido o-tolilborónico con ácido [2-(trifluorometil)fenil]borónico, para dar el producto como un sólido (50 mg, 8 %).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79 (d, 1 H), 7,68 - 7,57 (m, 2 H), 7,50 (br d, 1 H), 5,92 (d, 1 H), 5,63 (d, 1 H), 3,99 (br dd, 1 H), 3,81 - 3,74 (m, 3 H), 3,60 (td, 1 H), 3,30 - 3,18 (m, 2 H), 1,25 (d, 3 H). MS ES+  $m/z$  339  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 13

6-(3-furil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

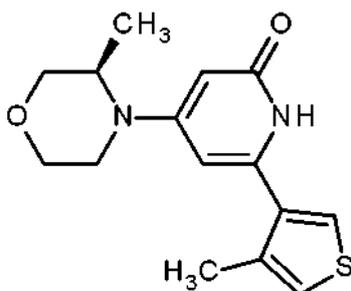


## ES 2 816 376 T3

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, reemplazando el ácido o-tolilborónico con ácido 3-furilborónico, para dar el producto como un sólido (40 mg, 14 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 5,65 (d, 1 H), 4,02 (dd, 1 H), 3,89 (br d, 1 H), 3,82 - 3,74 (m, 2 H), 3,63 (td, 1 H), 3,37 - 3,22 (m, 2 H), 1,27 (d, 3 H). MS ES+  $m/z$  261  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 14

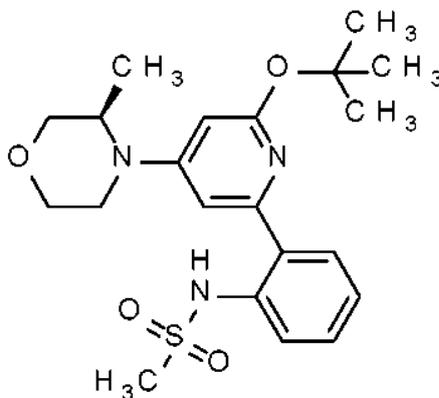
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-3-tienil)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, reemplazando el ácido o-tolilborónico con ácido (4-metil-3-tienil)borónico, para dar el producto como un sólido (50 mg, 10 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (br s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,07 (br s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,63 (br s, 1 H), 4,00 (br dd, 1 H), 3,85 - 3,75 (m, 3 H), 3,61 (td, 1 H), 3,34 - 3,20 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,27 (d, 3 H). MS ES+  $m/z$  291  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo Intermedio 9

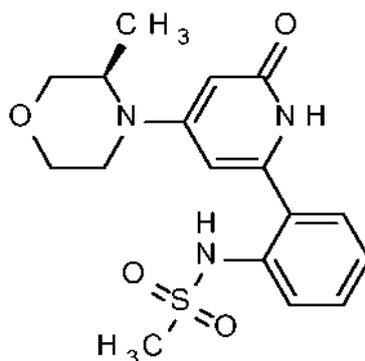
N-[2-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]fenil]metanosulfonamida



Una solución de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (300 mg, 1,05 mmol), ácido [2-(metanosulfonamida)fenil]borónico (300 mg, 1,26 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (350 mg, 3,16 mmol) en 1,4-dioxano y agua (1:1, 10 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , aducto de DCM (80 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a  $130^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eludida con 20-30 % de EtOAc en heptano para dar el producto (200 mg, 43 %). LCMS ES+  $m/z$  420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 15

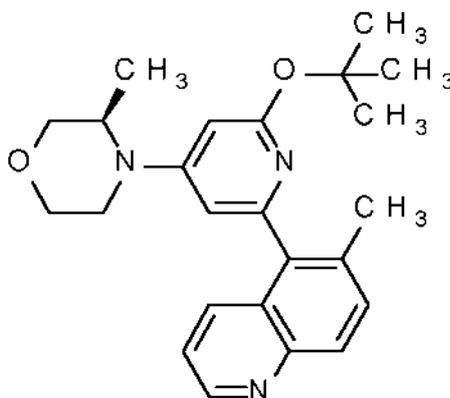
N-[2-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-oxo-1H-piridin-2-il]fenil]metanosulfonamida



Se añadió TFA (1 mL, 13,07 mmol) a una solución de N-[2-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]fenil]metanosulfonamida (300 mg, 0,71 mmol) en DCM (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 8 mediante el uso de una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada acuosa. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 mL). 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 en una columna de gel de sílice eludida con MeOH al 10 % en DCM para dar el producto como un sólido (140 mg, 53 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,95-10,40 (bs, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,50-7,37 (bs, 2H), 6,00-5,98 (bs, 1H), 5,42-5,39 (bs, 1H), 3,90-3,84 (dd, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 2,5 (d, 3H), 1,19-1,10 (m, 3H). LCMS ES+ *m/z* 364 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Intermedio 10

30 (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(6-metil-5-quinolil)-4-piridil]-3-metil-morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15, reemplazando el ácido [2-(metanosulfonamida)fenil]borónico con el ácido (6-metil-5-quinolil)borónico, para dar el producto (180 mg, 43 %). LCMS ES+ *m/z* 392 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 16

55 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(6-metil-5-quinolil)-1H-piridin-2-ona

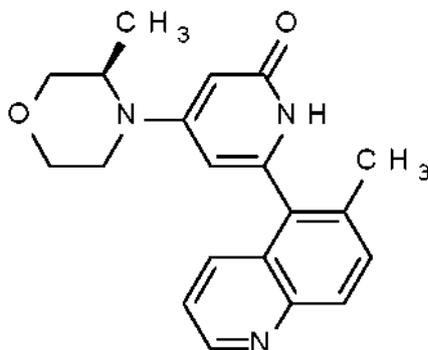
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(6-metil-5-quinolil)-4-piridil]-3-metil-morfolina (180 mg, 0,46 mmol), para dar el producto como un sólido (85 mg, 59 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,94 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 6,03 (bs, 1H) 5,45 (bs, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,88-3,86 (d, 2H), 3,64-3,45 (m, 2H), 3,40 (m, 1H) 3,01-3,17 (t, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,20 (d, 3H). LCMS ES+  $m/z$  336  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

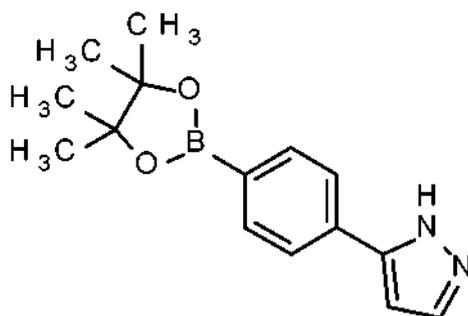
25

Ejemplo Intermedio 11

30

5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol

35



40

45

Una solución de 5-(4-bromofenil)-1H-pirazol (250 mg, 0,88 mmol), Bis(pinacolato)diboro (268 mg, 1,05 mmol) y KOAc (260 mg, 2,63 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , aducto de DCM (65 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a  $120^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eludida con EtOAc al 25-30 % en Heptano para dar el producto (150 mg, 50 %). LCMS ES+  $m/z$  271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50

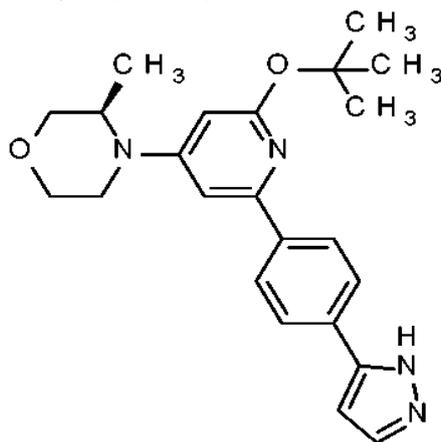
Ejemplo Intermedio 12

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-4-piridil]-3-metilmorfolina

55

60

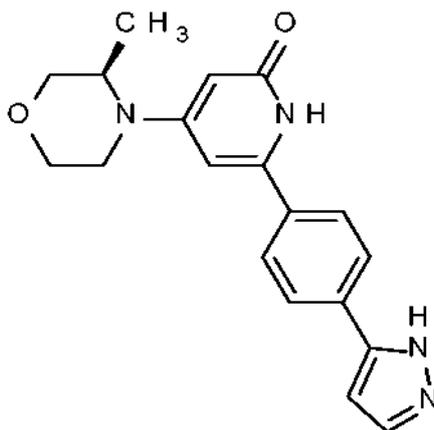
65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15, reemplazando el ácido [2-(metanosulfonamida)fenil]borónico con 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol, para dar el producto (120 mg, 17 %). LCMS ES+  $m/z$  393  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 17

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-4-piridil]-3-metil-morfolina (200 mg, 0,51 mmol), para dar el producto como un sólido (125 mg, 70 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,95 (bs, 1H), 10,91 (bs, 1H), 7,88-7,77 (dd, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 1H), 1,13-1,12 (m, 3H). LCMS ES+  $m/z$  337  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 18

Ensayo bioquímico de Vps34

Se prepararon series de dilución de los compuestos de la invención en DMSO a 100 veces la concentración final del ensayo ( $n_1=n_0/3$  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 suplementado con DTT 2 mM y  $\text{MnCl}_2$  2 mM). 2,5  $\mu\text{l}$  de los compuestos diluidos se añadieron a una placa de ensayo de 384 pocillos seguido de 2,5  $\mu\text{l}$  de enzima Vps34 16,5 nM (Life Technologies, PV5126). La enzima y los compuestos se incubaron previamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después 5  $\mu\text{l}$  de mezcla de sustrato que contiene 20  $\mu\text{M}$  ATP (Life Technologies, PV3227) y 200  $\mu\text{M}$  PI:PS sustrato (Life Technologies, PV5122) en tampón de ensayo se añadió a los pocillos que contenían el compuesto y la enzima y se realizó la mezcla pipeteando varias veces. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después 5  $\mu\text{l}$  de mezcla de parada y detección, preparada como se describe en las instrucciones del kit de ensayo de quinasa adapta (Life Technologies, PV5099) que contiene anticuerpo Adapta Eu-anti-ADP (2,3 nM), trazador Alexa Fluor 647 ADP (9 nM) y EDTA (30 mM) en tampón TR-FRET, se añadió para inactivar la reacción. La mezcla se realizó pipeteando varias veces. Después, la placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos 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 programa informático Dotmatics se estableció la concentración del compuesto con respecto al porcentaje de inhibición para generar valores de  $\text{IC}_{50}$ .

Los compuestos ilustrativos inhibieron eficazmente Vps34 y los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1 (Mediana  $\text{IC}_{50}$   $\mu\text{M}$  Adapta).

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

Compuesto Ilustrativo	Mediana de IC <sub>50</sub> $\mu$ M Adapta
1	0,03
2	0,05
3	0,01
4	0,02
5	0,1
6	1
7	0,06
8	0,01
9	0,03
10	0,02
11	0,007
12	0,007
13	0,2
14	0,03
15	0,2
16	0,2
17	0,2

## Ejemplo 19

## Ensayo de Detección de Alto Contenido de Autofagia

Se usaron células de osteosarcoma humano (HOS) que expresan de manera estable una Proteína Verde Fluorescente (GFP) etiquetada LC3 (GFP-LC3) para determinar el efecto inhibitor sobre la autofagia de los compuestos patentados. Para ese propósito, se activó la autofagia mediante el uso del inhibidor de mTOR KU-0063794 a 500 nM en presencia de Bafilomicina A1 (Sigma-Aldrich) a 5 nM. En breve, las células se sembraron durante la noche en placas de 96 pocillos de fondo transparente en medio DMEM-Alto Modificado (Hi-Clone Cat # SH30285.01). Al comienzo del experimento, el medio se retiró y se reemplazó con medio fresco que contenía el inhibidor de mTOR, Bafilomicina A1 y el vehículo o un compuesto de prueba como se indica. Después de 6 horas se retiró el medio, las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo y se fijaron con paraformaldehído al 4 % durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron dos veces con PBS helado antes de añadir Hoechst 33342 a 1  $\mu$ g/mL en PBS para tinción nuclear. Después de la incubación durante la noche a 4 °C, las células se lavaron una vez con PBS para eliminar el exceso de tinte y se añadieron 100  $\mu$ l de PBS a cada pocillo. Las imágenes se adquirieron con un aumento de 20x, 6 imágenes por pocillo, mediante el uso del microscopio automático ImageXpress (Molecular Devices Inc.) y se analizaron con el programa informático MetaXpress para identificar focos LC3-GFP. Se usaron las áreas de focos por valores de células para generar curvas de respuesta a la dosis y se calculó la IC<sub>50</sub> mediante el uso del análisis de ajuste no lineal en el programa informático GraphPad Prism.

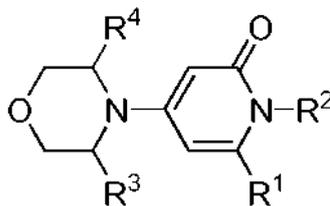
Los compuestos ilustrativos evaluados inhibieron eficazmente la autofagia en células HOS. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2 (Mediana IC<sub>50</sub>  $\mu$ M Ensayo Celular).

Tabla 2. La mediana de los valores de IC<sub>50</sub> para el ensayo de Vps34 y la autofagia en el ensayo de células HOS.

Compuesto Ilustrativo	Mediana IC <sub>50</sub> $\mu$ M Ensayo Celular
1	2
2	3
3	0,7
4	1
5	14
6	14
8	1
10	0,09
11	0,6
12	0,6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

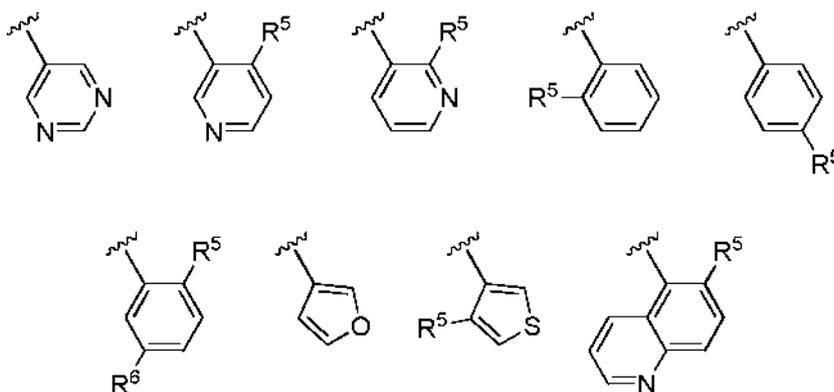


I

en donde

R<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, dicho arilo y dicho heteroarilo son mono o bicíclicos y opcionalmente sustituidos con uno o más de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>;  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, hidroxilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico;  
 R<sup>9</sup> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 y sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>4</sup> es metilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, indazolilo, indolilo, 4-azaindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo, amino, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, hidroxilo, imidazolilo y pirazolilo.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo y quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>5</sup> y/o R<sup>6</sup>; y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente a partir de cloro, flúor, trifluorometilo, metilo, fenilo, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y pirazolilo.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>1</sup> es un arilo o heteroarilo monocíclico.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de



R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es metilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan a partir de cloro, flúor, trifluorometilo, metilo, fenilo, pirazolilo y -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y sales y estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de estos.

- 5
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, dicho compuesto se selecciona de:
- 10
- 6-(2-clorofenil)-4-morfolino-1H-piridin-2-ona;  
 6-(2-clorofenil)-1-metil-4-morfolino-piridin-2-ona;  
 6-(2-clorofenil)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;  
 6-(2-clorofenil)-1-metil-4-(3-metilmorfolin-4-il)piridin-2-ona;  
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(4-metil-3-piridil)-1H-piridin-2-ona;  
 15 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-pirimidin-5-il-1H-piridin-2-ona;  
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilfenil)-1H-piridin-2-ona;  
 6-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(o-tolil)-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-piridin-2-ona;  
 20 6-(2-clorofenil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-piridin-2-ona;  
 6-(3-furil)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-3-tienil)-1H-piridin-2-ona;  
 N-[2-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-oxo-1H-piridin-2-il]fenil]metanosulfonamida;  
 25 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(6-metil-5-quinolil)-1H-piridin-2-ona;  
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-1H-piridin-2-ona;  
 y sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de estos.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.
- 30
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en el tratamiento del cáncer.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento de la diabetes.
- 35
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un diluyente, portador y/o excipiente aceptable farmacéuticamente.
- 40
15. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y otro agente anticanceroso seleccionado a partir de agentes alquilantes, antimetabolitos, anticancerosos derivados de camptotecina, agentes anticancerosos de origen vegetal, antibióticos, enzimas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de tirosina quinasa, hormonas, antagonistas de hormonas, anticuerpos monoclonales, interferones y modificadores de la respuesta biológica.