

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 102**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 253/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013 PCT/US2013/072141**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14085528**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013 E 13803403 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2925747**

54 Título: **Derivados de azaquinazolincarboxamida**

30 Prioridad:

29.11.2012 US 201261731075 P

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

23.04.2021

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HUCK, BAYARD R.;
LAN, RUOXI;
POTNICK, JUSTIN;
DESELM, LIZBETH CELESTE;
CRONIN, MARK W., JR.;
NEAGU, CONSTANTIN;
CHEN, XIAOLING;
BOIVIN, ROCH;
JOHNSON, THERESA L. y
GOUTOPOULOS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 821 102 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

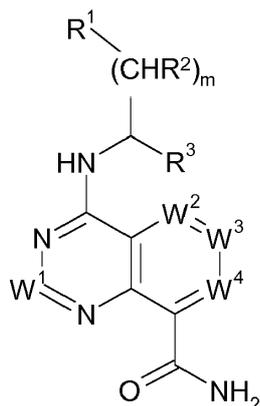
Derivados de azaquinazolincarboxamida

Solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense 61/731.075, presentada el 29 de noviembre de 2012.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

10 en la que W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 y m tienen el significado tal como se expone adicionalmente en las reivindicaciones adjuntas, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como inhibidores de p70S6K. Otros aspectos de la invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I), y los compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

Antecedentes

15 Las proteína cinasas constituyen una familia grande de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I y II, Academic Press, San Diego, CA). Las cinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias de cinasas (por ejemplo, Hanks & Hunter, *FASEB J.* 9: 576-596 (1995); Knighton *et al.*, *Science* 253: 407-414 (1991); Hiles *et al.*, *Cell* 70: 419-429 (1992); Kunz *et al.*, *Cell* 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos *et al.*, *EMBO J.* 13:2352-2361 (1994)).

20 Las proteínas cinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras cinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína cinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

25 Las cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes que incluyen, pero no se limitan a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores de activación/desactivación moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de las proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estrés ambiental o nutricional, etc. La proteína cinasa apropiada participa en las rutas de señalización activando o inactivando (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína citoesquelética, canal o bomba de iones, o factor de transcripción. La señalización no controlada debido al control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha implicado en varias enfermedades, que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y estados del sistema inmunitario, enfermedades y estados del sistema nervioso central y angiogénesis.

30 La proteína cinasa 70S6K, la proteína cinasa ribosómica de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, p70/p85 S6 cinasa, p70/p85 ribosómica S6 cinasa y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína cinasas. p70S6K es una serina-treonina cinasa que es un componente de la ruta de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT. p70S6K está 35 aguas abajo de PI3K, y la activación se produce a través de fosforilación en varios sitios en respuesta a numerosos

- mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) ya que la rapamicina actúa inhibiendo la actividad de p70S6K. p70S6K está regulado por las dianas de PI3K aguas abajo AKT y PKC ζ . Akt fosforila directamente e inactiva TSC2, activando de ese modo mTOR. Además, estudios con alelos mutantes de p70S6K que se inhiben por wortmannina pero no por rapamicina sugieren que la ruta de PI3K puede presentar efectos sobre p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.
- La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas mediante la fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con la traducción aumentada de los ARNm que codifican para componentes del aparato de traducción, incluyendo proteínas ribosómicas y factores de elongación de la traducción cuya expresión aumentada es esencial para el crecimiento y la proliferación celulares. Estos ARNm contienen un tramo de oligopirimidina en su inicio transcripcional 5' (denominado 5'TOP), que se ha mostrado que es esencial para su regulación a nivel de la traducción.
- Además de su implicación en la traducción, la activación de p70S6K también se ha implicado en el control del ciclo celular, la diferenciación de células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en metástasis tumorales, la respuesta inmunitaria y la reparación tisular. Anticuerpos contra p70S6K anulan la entrada dirigida por respuesta mitógena de fibroblastos de rata en la fase S, lo que indica que la función de p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. Además, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina se ha identificado como una consecuencia de la inhibición de la producción de la forma activada, hiperfosforilada de p70S6K.
- Se apoya un papel para p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de células de la apoptosis basándose en su participación en la transducción de señales de receptores de factores de crecimiento, la sobreexpresión y la activación en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis de tipo Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K iba acompañada por aumentos correspondientes en la expresión de ARNm y proteína, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of pS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).
- El cromosoma 17q23 está amplificado en hasta el 20% de los tumores primarios de mama, en el 87% de los tumores de mama que contienen mutaciones de BRCA2 y en el 50% de los tumores que contienen mutaciones de BRCA1, así como en otros tipos de cáncer tales como pancreático, de vejiga y neuroblastoma (véase M. Barlund *et al.*, Cancer Res., 60: 5340-5346 (2000)). Se ha demostrado que las amplificaciones de 17q23 en cáncer de mama implican a los genes PAT1, RAD51C, PS6K y SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, págs. 5371-5375). El gen p70S6K se ha identificado como una diana de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre amplificación y mal pronóstico.
- Se observó inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la cinasa aguas arriba mTOR. Se notificó una asociación lineal significativa entre la progresión de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K.
- En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y le permite inactivar la ruta de mTOR/p70S6K. Mutaciones en LKB1 provocan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidades de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas pulmonares albergan mutaciones de LKB1 inactivantes.
- Se ha implicado a P70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos. Se notificó que la ausencia de p70S6K protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta a la vez que mejora la sensibilidad a la insulina. Se apoya un papel de p70S6K en enfermedades metabólicas y trastornos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia basándose en los hallazgos.
- Se dan a conocer compuestos descritos como adecuados para la inhibición de p70S6K en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/093419, WO 12/013282, WO 12/016001 y WO 12/069146. Por ejemplo, el documento WO 10/093419 da a conocer carboxamidas azaheterocíclicas sustituidas con amino, el documento WO 12/013282 da a conocer carboxamidas aminoazaheterocíclicas bicíclicas y el documento WO 12/016001 da a conocer carboxamidas aminaazaheterocíclicas cíclicas. Los inhibidores de la técnica anterior de la cinasa p70S6K son útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer.
- En parte, las aurora cinasas modulan la progresión de una célula a través del ciclo celular y la mitosis. Los rasgos distintos de la fisiología de las células cancerosas son cambios patológicos en la progresión normal a través del ciclo celular y la mitosis. Se ha documentado que algunos compuestos que inhiben a las aurora cinasas también están asociados con la alineación alterada de los cromosomas, el debilitamiento del punto de control mitótico, la poliploidia y la posterior muerte celular. Más específicamente, se ha mostrado que la inhibición de la aurora cinasa B provoca neutropenia como toxicidad limitante de la dosis en varios ensayos clínicos (Dar *et al.*, Mol Cancer Ther 9: 268-278 (2010)). Además, la inhibición de la aurora cinasa B puede ser un efecto fuera de diana en inhibidores competitivos de ATP cinasa. También se esperaría que estos inhibidores de aurora cinasa B mostraran neutropenia como toxicidad limitante de la dosis provocada por la inhibición de aurora y, por tanto, tienen una ventana terapéutica limitada. Además,

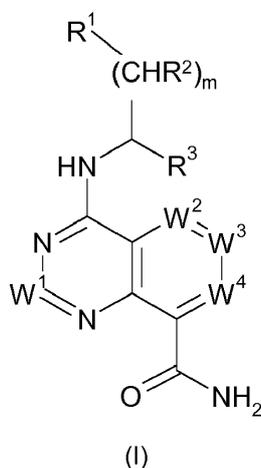
algunos inhibidores de aurora cinasa pueden inducir también poliploidía en cultivos de células epiteliales mamarias normales, generando de ese modo el problema de clínica adversa a largo plazo.

5 Por tanto, se espera que los inhibidores de p70S6K, que evitan sustancialmente o reducen significativamente la inhibición de aurora cinasa B, sean especialmente prometedores en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, reduciendo la neutropenia como toxicidad limitante de la dosis y, de ese modo, mejorando la ventana terapéutica para estos compuestos. Además, se espera que los inhibidores de p70S6K, que también inhiben a la cinasa Akt (aguas arriba de p70S6K en la ruta de PI3K), proporcionen una desactivación de la ruta de PI3K más eficaz (Choo *et al.*, PNAS USA 105(45): 17414-9 (2008)), y permitan la captura de cualquier activación del bucle de retroalimentación de Akt (Tamburini *et al.*, Blood 111: 379-82 (2008)).

10 **Sumario de la invención**

La invención tenía el objeto de encontrar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos. Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas al tiempo que se toleran bien. En particular, actúan como inhibidores de p70S6K y opcionalmente, como inhibidores de Akt.

15 La invención proporciona compuestos de fórmula (I)



en la que

W¹ es CH,

W² es N,

20 W³ es CH,

W⁴ es CH,

o en la que

W¹ es N,

W² es CH,

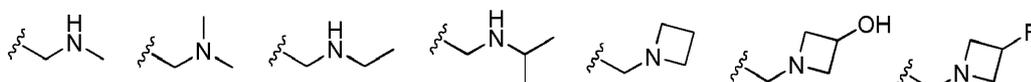
25 W³ es CH,

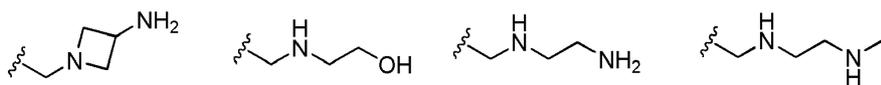
W⁴ es CH;

R¹ es fenilo o piridilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NYY, NYSO₂Y, NYY, NO₂, OCN, SCN, SH;

R² es Y;

30 R³ es H





o

R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos cada uno forman $-(CH_2)_n-NY-(CH_2)_p$;

Y es H o A;

- 5 A es alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal;

Hal es F, Cl, Br o I;

m es 0 o 1;

cada n o p es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

- 10 q es 2, 3, 4, 5 o 6;

y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Se define que el compuesto incluye farmacéuticamente derivados utilizables, solvatos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

- 15 El término "derivados farmacéuticamente utilizables" pretende significar, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención. El término "solvatos" de los compuestos pretende significar aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. Los solvatos de sales de los compuestos según la invención también están comprendidos.

- 20 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de doble enlace como isómeros E o Z puros, o en forma de mezclas de estos isómeros de doble enlace. Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, tales como tautómeros de cetoenol. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea en una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. En consecuencia, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier razón de mezclado deseada de los estereoisómeros. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que se producen como racematos o como mezclas de diastereómeros pueden fraccionarse por métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede tener lugar por separación en columna sobre fases quirales o no quirales o por 30 recristalización en un disolvente opcionalmente activo ópticamente o con el uso de un ácido o una base ópticamente activo o por derivatización con un reactivo ópticamente activo tal como, para ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.

- 35 Pueden usarse mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas particularmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

- 40 La nomenclatura tal como se usa en el presente documento para definir compuestos, especialmente los compuestos según la invención, se basa en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y especialmente compuestos orgánicos. Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención siempre, a menos que se indique lo contrario en la descripción o en las reivindicaciones, tienen los siguientes significados:

- 45 El término "no sustituido" significa que el radical, grupo o resto correspondiente no tiene sustituyentes. El término "sustituido" significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes, y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no necesitan ser idénticos. Aun cuando un radical tenga una pluralidad de un sustituyente designado específicamente (por ejemplo, Y_2 o YY), la expresión de tal sustituyente puede diferir entre sí (por ejemplo, metilo y etilo). Se entenderá en consecuencia que una sustitución múltiple por cualquier radical del compuesto de la invención puede implicar radicales idénticos o diferentes. Por tanto, si los radicales individuales aparecen varias veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, independientemente entre sí. En caso de una sustitución múltiple, el radical podría designarse alternativamente con R' , R'' , R''' , R'''' , etc.

Los términos “alquilo” o “A” se refieren a radicales hidrocarbonados saturados o insaturados acíclicos, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y tienen preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, es decir alquilos C₁-C₁₀. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 1-, 2-, 3- o -metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.

En la invención, A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal. Un A más preferido indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-4 átomos pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal. En la realización más preferida de la invención, A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de C, en los que 1-3 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal. Se prefiere sumamente que A indique alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de C, en los que 1-3 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por F y/o Cl. Se prefiere particularmente alquilo C₁₋₄. Un radical alquilo C₁₋₄ es por ejemplo un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, especialmente metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. se entenderá que la respectiva denotación de A es independiente una de otra en cualquier radical del compuesto de la invención.

Los términos “carbociclo” o “carbociclilo” se refieren a un sistema hidrocarbonado mono- o policíclico de 3 a 14 átomos de anillo, preferiblemente de 4 a 10 átomos de anillo, más preferiblemente de 6 a 8 átomos de carbono. El sistema cíclico puede estar saturado, mono- o poliinsaturado o ser aromático.

El término “arilo” o “carboarilo” se refiere a un sistema hidrocarbonado aromático mono- o policíclico que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 4 a 10, más preferiblemente de 6 a 8 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido. El término “arilo” también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el ciclo aromático se condensa con un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en el presente documento por medio de cualquier miembro de anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse por medio de cualquier miembro de anillo posible del radical arilo. Ejemplos de radicales arilo adecuados son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y anthracenilo, pero asimismo in-danilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Carboarilos preferidos son fenilo, naftilo y bifenilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente carboarilo monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 6-8 átomos de C, lo más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido.

Un carbociclo, incluyendo, pero sin limitarse a, carboarilo, se define también como “Ar”. Ejemplos de radicales Ar adecuados son fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-sulfonamidofenilo, o-, m- o p-(N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(N-etil-N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietil-sulfonamido)-fenilo, particularmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 3-ciano-4-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar indica preferiblemente un carbociclo mono- o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3-10 átomos de C, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NY, NYSO₂Y, NYY, NO₂, OCN, SCN, SH, opcionalmente fenilo sustituido y Het¹. Más preferiblemente, Ar indica un arilo monocíclico que tiene 4-8 átomos de C, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, OY o CN. Lo más preferido es que Ar indique fenilo, que puede estar mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, OA o CN. En una realización sumamente preferida de la invención, Ar indica fenilo, que puede estar disustituido con Hal y A.

Los términos “heterociclo” o “heterociclilo” se refieren a un sistema mono- o policíclico de 3 a 14 átomos de anillo, preferiblemente de 4 a 10 átomos de anillo, más preferiblemente de 4 a 8 átomos de anillo, que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, que son idénticos o diferentes, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El sistema cíclico puede estar saturado, mono- o poliinsaturado o ser aromático. En el caso de un sistema cíclico que consiste en al menos dos anillos, los anillos pueden estar condensados o ser espiro o estar conectados de otra forma. Tales radicales heterociclilo pueden estar unidos por medio de cualquier miembro de anillo. El término “heterociclilo” también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el heterociclo se condensa con un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en el presente documento por medio de cualquier miembro de anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse por medio de cualquier miembro de anillo posible del radical heterociclilo. Ejemplos de radicales heterociclilo adecuados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, thiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical hidrocarbonado mono- o policíclico de 1-15, preferiblemente 1-9, lo más preferiblemente 5-, 6- o 7 miembros que comprende al menos 1, cuando sea apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. Preferiblemente, el número de átomos de nitrógeno es 0, 1, 2, 3 o 4, y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente entre sí 0 o 1. El término "heteroarilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el ciclo aromático se condensa con un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en el presente documento por medio de cualquier miembro de anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse por medio de cualquier miembro de anillo posible del radical heteroarilo. Ejemplos de heteroarilo adecuado son pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenoxazínilo, fenotiazínilo y acridínilo.

Se prefiere que el heteroarilo en los ámbitos de "Het¹" indique un heterociclo insaturado o aromático mono- o bicíclico que tiene 2-10 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NY, NYSO₂Y, NYY, NO₂, OCN, SCN, SH, opcionalmente fenilo sustituido y Het². Más preferiblemente, Het¹ indica un heteroarilo monocíclico que tiene 4-8 átomos de C y 1-3 átomos de N, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A u OA. Lo más preferido es que Het¹ indique piridilo, que puede estar mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A u OA. Het¹ sumamente preferido indica piridilo, que puede estar mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal o A.

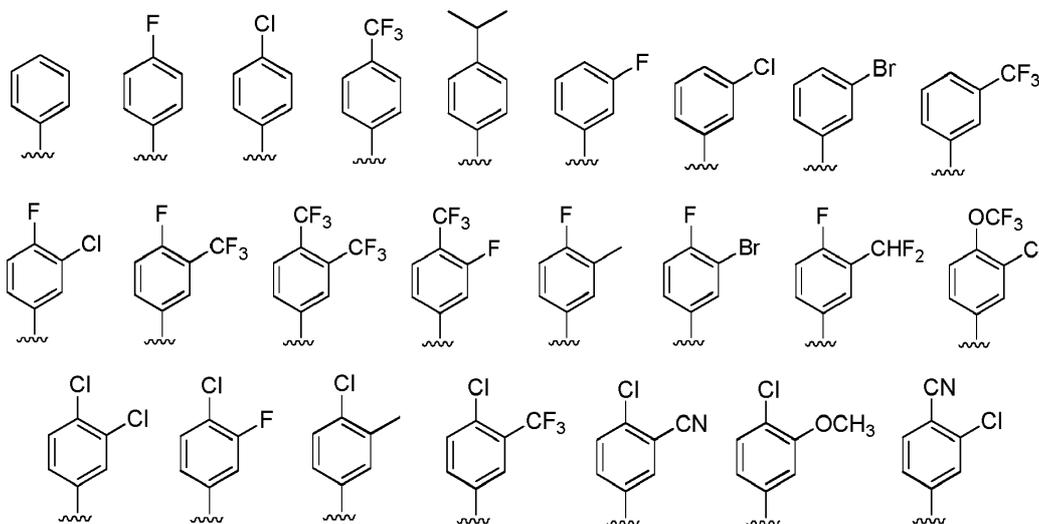
Se prefiere que heteroarilo en los ámbitos de "Het²" indique un heterociclo de 5-6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido, saturado, insaturado o aromático que tiene 2-5 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S. Más preferiblemente, Het² indica un heterociclo de 5-6 miembros monocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 2-5 átomos de C y 1-2 átomos de N, O y/o S.

El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" se refiere a uno o, cuando sea apropiado, una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Halógeno significa preferiblemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Se prefieren más flúor y cloro, particularmente cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxilo (por ejemplo CF₃ y CF₃O). Se entenderá que la denotación respectiva de Hal es independiente entre sí en cualquier radical del compuesto de la invención.

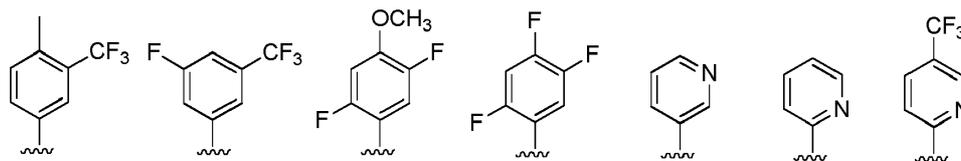
La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que W¹ es N, y W², W³, W⁴ son CH; o W² es N, y W¹, W³, W⁴ son CH.

En la invención, R¹ es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En diversas realizaciones, R¹ es

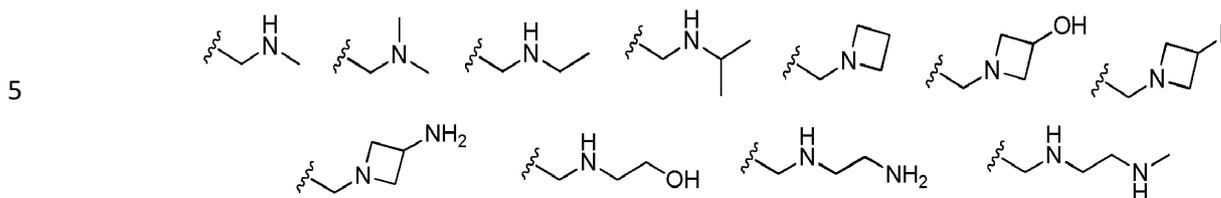


40

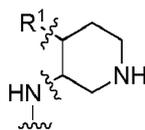


En determinadas realizaciones, R^2 es H. En determinadas realizaciones, R^2 es alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal.

En la invención, R^3 es H,



En determinadas realizaciones, R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos cada uno forman $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_p$. En determinadas realizaciones, el grupo es



10 Los radicales R^4 , R^5 indican H o A, o juntos indican $-(CY_2)_q$.

En la invención, Y indica H o A. Se entenderá que la denotación respectiva de Y es independiente entre sí en cualquier radical del compuesto de la invención.

En la invención, m es 0 o 1.

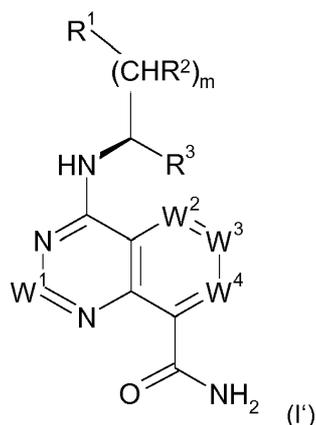
En determinadas realizaciones, n es 1 o 2.

15 En determinadas realizaciones, p es 1 o 2. En determinadas realizaciones, p es 1. Se entenderá que la denotación respectiva de p es independiente entre sí en cualquier radical del compuesto de la invención.

En determinadas realizaciones, q es 3, 4 o 5. En determinadas realizaciones, q es 3 o 4. En determinadas realizaciones, q es 3.

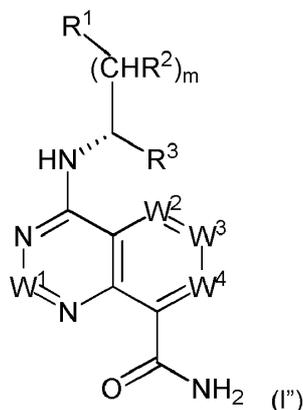
20 Por consiguiente, la materia de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que al menos uno de los radicales mencionados anteriormente tiene cualquier significado, particularmente producen cualquier realización preferida, tal como se describió anteriormente. Los radicales que no se especifican explícitamente en el contexto de cualquier realización de fórmula (I), subfórmula de la misma u otros radicales en la misma, se interpretará que representan cualquier denotación respectiva según la fórmula (I) tal como se da a conocer a continuación en el presente documento para solucionar el problema de la invención. Eso significa que los radicales mencionados anteriormente pueden adoptar todos los significados designados tal como se describió cada uno en el transcurso anterior o siguiente de la presente memoria descriptiva, independientemente del contexto que va a encontrarse, incluyendo, pero sin limitarse a, cualquier realización preferida. Se entenderá particularmente que cualquier realización de un determinado radical puede combinarse con cualquier realización de uno o más de otros radicales.

25 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



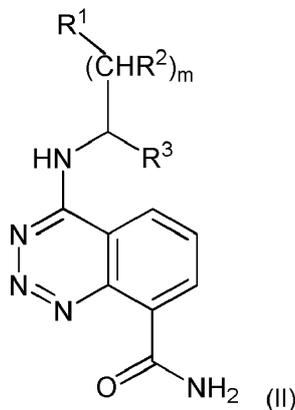
en la que W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 y m son tal como se definieron anteriormente y describieron en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, individualmente o en combinación; y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

- 5 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I''):



en la que W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 y m son tal como se definieron anteriormente y describieron en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, individualmente o en combinación; y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

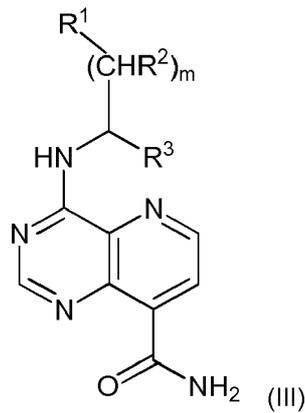
- 10 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



en la que R^1 , R^2 , R^3 y m son tal como se definieron anteriormente y describieron en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, individualmente o en combinación;

y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

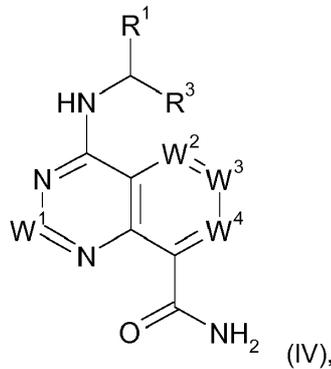
- 15 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (III):



en la que R^1 , R^2 , R^3 y m son tal como se definieron anteriormente y describieron en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, individualmente o en combinación;

y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

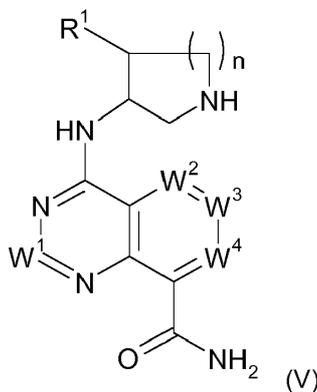
- 5 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (IV):



en la que W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^3 y n tienen el significado tal como se definió anteriormente y describió en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, individualmente o en combinación;

y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

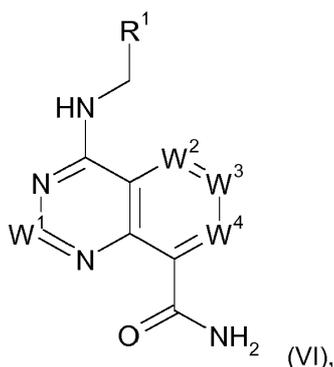
- 10 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (V):



en la que W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^3 y n tienen el significado tal como se definió anteriormente y describió en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, individualmente o en combinación;

y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

- 15 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (VI):



en la que W^1 , W^2 , W^3 , W^4 y R^1 tienen el significado tal como se definió anteriormente y describió en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, individualmente o en combinación;

y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

- 5 En determinadas realizaciones, cada uno de W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 , y m es tal como se definió anteriormente y describió en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, individualmente o en combinación.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de 1-18, 21-39, 41 y 43-76 que se encuentran en los ejemplos.

- 10 Los derivados de azaquinazolincarboxamida según la fórmula (I) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen por métodos conocidos *per se*, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, tales como Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), es decir en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones.

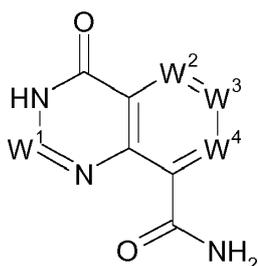
- 15 Puede hacerse uso también de variantes que se conocen *per se*, pero no se mencionan en mayor detalle en el presente documento. Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ* dejándolos en el estado no aislado en la mezcla de reacción en bruto, pero convirtiéndolos inmediatamente además en el compuesto según la invención. Por otro lado, es posible llevar a cabo la reacción por etapas.

- 20 La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte. Disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfónicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA); compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da preferencia particular a DMF, TFA, H_2O , THF, terc-butanol, alcohol terc-amílico, trietilamina o dioxano.

- 30 Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente $-30^{\circ}C$ y $140^{\circ}C$, normalmente entre $-10^{\circ}C$ y $130^{\circ}C$, preferiblemente entre $0^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$.

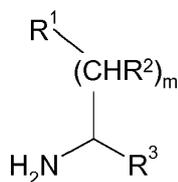
La presente invención también se refiere a un procedimiento para fabricar compuestos de fórmula (I) que comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



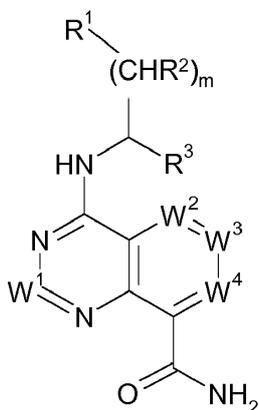
(IX)

en la que W^1 , W^2 , W^3 y W^4 tienen el significado tal como se definió anteriormente,
con un compuesto de fórmula (X)



(X)

5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y m tienen el significado tal como se definió anteriormente,
para producir un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 y m tienen el significado tal como se definió anteriormente,
y opcionalmente

10 (b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

Los derivados de azaquinazolinocarboxamida derivados de fórmula (I) son accesibles por medio de la ruta anterior. Los materiales de partida, incluyendo los compuestos de fórmulas (IX) y (X), los conoce habitualmente el experto en la técnica, o pueden prepararse fácilmente mediante métodos conocidos. Por consiguiente, cualquier compuesto de fórmulas (IX) y (X) puede purificarse, proporcionarse como producto intermedio y usarse como material de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I).

En la etapa final de los procesos anteriores, se proporciona opcionalmente una sal de los compuestos según la fórmula (I). Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto según la invención contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio,

5 hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se incluyen asimismo las sales de aluminio de los compuestos según la invención. En la mayoría de los casos de los compuestos según la invención, se prefiere que se formen sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinado, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

20 Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que las expresiones “sal farmacéuticamente aceptable” y “sal fisiológicamente aceptable”, que se usan de manera intercambiable en el presente documento, en la presente conexión se considera que significan un principio activo que comprende un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede dotar a este principio activo por primera vez de una propiedad farmacocinética deseada que no tenía anteriormente e incluso puede tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

30 Los compuestos según la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables pueden usarse para modular y preferiblemente inhibir la actividad de la cinasa p70S6. El término “modulación” indica cualquier cambio en la transducción de señales mediada por p70S6K, que se basa en la acción de los compuestos específicos, tal como se describe en el presente documento, capaces de interactuar con la diana de p70S6K de tal manera que hace posible el reconocimiento, la unión y la inhibición. El término “inhibición” indica cualquier reducción en la actividad de p70S6K, que se basa en la acción de los compuestos específicos, tal como se describe en el presente documento, capaces de interactuar con la diana de p70S6K de tal manera que hace posible el reconocimiento, la unión y el bloqueo. Los compuestos se caracterizan por una afinidad tan apreciable por p70S6K, lo que garantiza una unión y un bloqueo fiables de la actividad de p70S6K. Lo mismo es válido para la diana de Akt, si es apropiado. Preferiblemente, las sustancias son específicas de p70S6K con el fin de garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido de la diana de p70S6K. Más preferiblemente, las sustancias son biespecíficas con el fin de garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido de la diana de p70S6K y la diana de Akt. El término “reconocimiento”, sin limitarse a los mismos, se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y la diana, particularmente la unión o asociación covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrófobas/hidrófilas, fuerzas de van der Waals, pares iónicos, enlaces de hidrógeno, interacciones ligando-receptor, y similares. Tal asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tales como péptidos, proteínas o secuencias de nucleótidos. La presente interacción se caracteriza por una alta afinidad, alta selectividad y reactividad cruzada mínima o incluso ausente con otras moléculas diana para excluir impactos nocivos y dañinos en el sujeto tratado.

45 Un sistema capaz de expresar la cinasa p70S6, preferiblemente que expresa la cinasa p70S6, puede ponerse en contacto con al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo, en condiciones tales que se inhibe la cinasa p70S6. Se prefiere un sistema celular. El sistema celular se define que es cualquier sujeto siempre que el sujeto comprenda células. Por tanto, el sistema celular puede seleccionarse del grupo de células individuales, cultivos celulares, tejidos, órganos y animales. La inhibición de la cinasa p70S6 se realiza preferiblemente *in vitro*. La enseñanza previa de la presente memoria descriptiva con respecto a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier realización preferida de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos según la fórmula (I) y sus sales cuando se usan para inhibir la cinasa p70S6.

55 Los compuestos según la invención presentan preferiblemente una actividad biológica ventajosa, que se demuestra fácilmente en ensayos basados en cultivos celulares, por ejemplo, ensayos tal como se describen en el presente documento o en la técnica anterior. En tales ensayos, los compuestos según la invención presentan y provocan preferiblemente un efecto inhibitorio. Los compuestos de la invención presentan valores de CE_{50} en el intervalo de 10 nM a 25 μ M. Se prefiere que los compuestos de la invención tengan una actividad, tal como se expresa por una CE_{50} convencional, de 5 μ M o menos, preferiblemente 1 μ M o menos, más preferiblemente 0,5 μ M o menos, lo más preferiblemente menos de 0,1 μ M. “ CE_{50} ” es la concentración eficaz de un compuesto que produce el 50% de la respuesta máxima posible para ese compuesto.

Los compuestos de la invención pueden usarse *in vitro* o *in vivo*. La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse particularmente mediante pruebas *in vitro*, ya sea en el transcurso de la investigación o aplicación clínica. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos modulen la actividad de p70S6K, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in vitro* puede llevarse a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia o línea celular.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primates, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas rutas de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos adecuados o sistemas modelo, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas fases en la cascada de transducción de señales, pueden utilizar compuestos que interactúan con el fin de modular la señal. Los compuestos según la invención también pueden usarse como reactivos para someter a prueba rutas de transducción de señales dependientes de p70S6K en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

El uso según los párrafos anteriores de la memoria descriptiva puede realizarse en modelos o bien *in vitro* o bien *in vivo*. La modulación puede monitorizarse mediante las técnicas descritas en el transcurso de la presente memoria descriptiva. El uso *in vitro* se aplica preferiblemente a muestras de seres humanos que padecen trastornos hiperproliferativos. Las pruebas de varios compuestos específicos y/o derivados de los mismos hace posible la selección del principio activo que mejor se adecúa para el tratamiento del sujeto humano. La tasa de dosis *in vivo* del derivado elegido se preajusta ventajosamente a la susceptibilidad a p70S6K y/o la gravedad de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos *in vitro*. Por tanto, la eficacia terapéutica se potencia notablemente. Además, la enseñanza posterior de la presente memoria descriptiva con respecto al uso de los compuestos según la fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización se considera válida y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la modulación de la actividad de p70S6K si es conveniente.

Tal como se comenta en el presente documento, la ruta de señalización de PI3K es relevante para diversas enfermedades, preferiblemente en oncología. Por consiguiente, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que dependen de dichas rutas de señalización mediante la interacción con una o más de dichas rutas de señalización. Los compuestos según la invención son moduladores, preferiblemente inhibidores, de las rutas de señalización descritas en el presente documento, preferiblemente de la ruta de señalización mediada por PI3K. En particular, los compuestos según la invención pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como enfermedades moduladas por la cascada de p70S6K en mamíferos, o trastornos mediados por proliferación aberrante, tales como cáncer e inflamación.

Preferiblemente, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

Un "medicamento" en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos (por ejemplo una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) y puede usarse la profilaxis, la terapia, el seguimiento o el cuidado posterior de pacientes que padecen enfermedades, que están asociadas con la actividad de p70S6K, de tal como que podría establecerse al menos temporalmente una modificación patógena de su estado global o del estado condición de regiones particulares del organismo.

En consecuencia, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo junto con adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente tolerables. Se entenderá que el compuesto de la invención se proporciona en una cantidad eficaz.

Un "adyuvante" indica cada sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra el principio activo de la invención si se administra simultánea, contemporánea o secuencialmente. Adyuvantes conocidos para disoluciones de inyección son, por ejemplo, composiciones de aluminio, tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, como QS21, muramildipéptido o muramiltripeptido, proteínas, tales como interferón gamma o TNF, M59, escualeno o polioles.

Además, el principio activo puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos. Puede lograrse un efecto sinérgico usando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro agente como principio activo, que es o bien otro compuesto de fórmula (I) o bien un compuesto de armazón estructural diferente. Los principios activos pueden usarse simultánea o secuencialmente.

5 Puede proporcionarse un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo/cáncer en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticancerígeno, en el que las cantidades del compuesto, sal o solvato, y del agente quimioterápico son eficaces juntas para inhibir el crecimiento celular anómalo/cáncer. Los presentes compuestos son adecuados para la combinación con agentes anticancerígenos conocidos.

10 Se conocen muchos productos terapéuticos de oncología actualmente en la técnica. Preferiblemente, el otro principio farmacéutico activo es un agente terapéutico anticancerígeno que es un producto quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis y anti-andrógenos. Preferiblemente, el agente terapéutico anticancerígeno es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. Más preferiblemente, el agente terapéutico anticancerígeno es un inhibidor de otra proteína cinasa, tal como Akt, Axl, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocida como Flt-4), KDR, MEK, MET, PIK1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk. Los expertos en la técnica conocen agentes anticancerígenos adicionales y son útiles con los compuestos de la presente invención.

20 Un conjunto (kit) consiste en envases diferenciados de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional. El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto, por ejemplo, puede comprender ampollas diferenciadas, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

30 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el(los) excipiente(s) o adyuvante(s).

35 La composición farmacéutica de la invención se produce de una manera conocida usando portadores, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos comunes y adyuvantes habituales para ingeniería farmacéutica y con una dosificación apropiada. La cantidad de material excipiente que se combina con el principio activo para producir una única forma de dosificación varía dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Los excipientes adecuados incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes vías de administración, tales como aplicación enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica, y que no reaccionan con los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos. Ejemplos de excipientes adecuados son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, por ejemplo lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades diferenciadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado seco por congelación (liofilizado), de modo que solo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

50 No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender sabores.

55 Preferiblemente, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral. Las preparaciones pueden esterilizarse y/o pueden comprender agentes auxiliares, tales como proteínas portadoras (por ejemplo, albúmina sérica), lubricantes, conservantes, estabilizadores, cargas, agentes quelantes, antioxidantes, disolventes, agentes aglutinantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para influir en la presión osmótica), sustancias

tampón, colorantes, aromatizantes y una o más sustancias activas adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas. Los aditivos se conocen bien en la técnica y se usan en una variedad de formulaciones.

Preferiblemente, una composición farmacéutica comprende como principio farmacéutico activo al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables, opcionalmente en combinación con al menos otro principio farmacéutico activo. Ambos principios farmacéuticos activos se proporcionan particularmente en cantidades eficaces. La enseñanza previa de la presente memoria descriptiva con respecto a la vía de administración y el producto de combinación, respectivamente, es válida y aplicable sin restricciones a la combinación de ambas características si es conveniente.

Los términos “cantidad eficaz” o “dosis eficaz” o “dosis” se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican una cantidad del compuesto farmacéutico que tiene un efecto profiláctica o terapéuticamente relevante sobre una enfermedad o estados patológicos, es decir, que provoca en un tejido, sistema, animal o ser humano, una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico. Un “efecto profiláctico” reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso previene la aparición de una enfermedad. Un “efecto terapéuticamente relevante” alivia en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o devuelve a la normalidad, o bien parcial o bien completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de la enfermedad o estados patológicos. Además, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: tratamiento, curación, prevención o eliminación mejorados de una enfermedad, síndrome, estado, afección, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, afección o trastorno. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La respectiva dosis o intervalo de dosificación para administrar la composición farmacéutica según la invención es suficientemente alta con el fin de lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducción de los síntomas de las enfermedades mencionadas anteriormente, tales como cáncer e inflamación. Se entenderá que el nivel de dosis específico, la frecuencia y el período de administración a cualquier ser humano particular dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género, la dieta, el momento y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular a la que se aplica la terapia específica. Usando medios y métodos bien conocidos, un experto en la técnica puede determinar la dosis exacta como una cuestión de experimentación de rutina. La enseñanza previa de la presente memoria descriptiva es válida y aplicable sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I) si es conveniente.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. La concentración del principio profiláctica o terapéuticamente activo en la formulación puede variar de desde aproximadamente el 0,1 hasta el 100% en peso. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en dosis de aproximadamente 0,5 a 1000 mg, más preferiblemente entre 1 y 700 mg, lo más preferiblemente 5 y 100 mg por unidad de dosis. Generalmente, un intervalo de dosis de este tipo es apropiado para la incorporación diaria total. En otros términos, la dosis diaria está preferiblemente entre aproximadamente 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal. La dosis específica para cada paciente depende, sin embargo, de una amplia variedad de factores ya descritos en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, dependiendo del estado tratado, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente). Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que generalmente se conoce en la técnica farmacéutica.

Aunque una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención tiene que determinarla en última instancia el médico o veterinario encargado teniendo en cuenta una serie de factores (por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere tratamiento, la gravedad del estado, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de colon o de mama, generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y de manera particular normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg habitualmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención puede emplearse como medicamento en medicina humana y veterinaria. Los compuestos de fórmula (I) y/o sales fisiológicas de los mismos son adecuados para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de p70S6K. Se prefiere que las enfermedades se seleccionen del grupo de trastornos hiperproliferativos,

cáncer, metástasis, tumores, trastornos de angiogénesis, angiogénesis tumoral, hiperplasia benigna, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi, enfermedades de la próstata relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, inflamación, pancreatitis, retinopatía, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética, diabetes, dolor, reestenosis, psoriasis, eccema, esclerodermia y degeneración macular relacionada con la edad.

5 Se da preferencia particular al tratamiento del cáncer, tal como como cáncer de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, de células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma; tumores malignos hematológicos, tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides; glioma; sarcoma de Kaposi; o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Más preferiblemente, el cáncer que va a tratarse se elige de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, próstata o pancreático, o glioblastoma.

10 Los trastornos a modo de ejemplo tratados mediante los compuestos de la invención incluyen cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, tumores hipofisarios, carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, estómago, cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielode, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimatoso, por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

25 En ciertas realizaciones, el trastorno es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de epidermis, cáncer de vesícula biliar, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, tumores hipofisarios, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, leucemia, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica; mieloma múltiple, cáncer folicular de tiroides; astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma, melanoma o sarcoma de Kaposi.

30 En ciertas realizaciones, el trastorno es mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma oral de células escamosas. En ciertas realizaciones, el trastorno es mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, carcinomas de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer de colon.

35 Se da preferencia adicional al uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto o la composición farmacéutica de la invención es para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral; enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis; enfermedades de la piel, tales como psoriasis, eczema, esclerodermia; enfermedades metabólicas, tales como diabetes, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia, hiperlipidemia, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro; y degeneración macular relacionada con la edad.

40 Los compuestos según la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos pueden usarse para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de p70S6. Además, los compuestos según la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos pueden usarse para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de p70S6K. Los compuestos de fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos pueden emplearse además como productos intermedios para la preparación de principios activos de medicamentos adicionales. El medicamento se prepara preferiblemente de una manera no química, por ejemplo combinando el principio activo con al menos un portador o excipiente sólido, fluido y/o semifluido, y opcionalmente junto con uno o más de otras sustancias activas en una forma de dosificación apropiada.

55 Se proporcionan compuestos de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de p70S6K. Otro objeto preferido de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de trastornos hiperproliferativos. La enseñanza previa de la presente memoria

descriptiva con respecto a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier realización preferida de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos según la fórmula (I) y sus sales para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de trastornos hiperproliferativos.

5 Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden administrarse antes o después de un comienzo de enfermedad una o varias veces actuando como terapia. Los compuestos y productos médicos mencionados anteriormente del uso descrito en el presente documento se usan particularmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierta medida uno o más síntomas de un trastorno, o devuelve a la normalidad, o bien parcial o bien completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de una enfermedad o estado patológico. La monitorización se considera como una clase de tratamiento siempre que los compuestos se administren en intervalos distintos, por ejemplo con el fin de reforzar la respuesta y erradicar los patógenos y/o síntomas de la enfermedad por completo. Puede aplicarse o bien el compuesto idéntico o bien compuestos diferentes. El medicamento también puede usarse para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de trastornos asociados con la actividad de p70S6K de antemano o para tratar los síntomas que surgen y continúan. Los trastornos relacionados con la invención son preferiblemente trastornos hiperproliferativos.

10 El tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto presenta algún estado previo para los estados fisiológicos o patológicos mencionados anteriormente, tal como una disposición familiar, un defecto genético o una enfermedad previamente transmitida.

20 Preferiblemente, una cantidad de un compuesto de la presente invención se administra a un mamífero en combinación con radioterapia, en donde la cantidad del compuesto en combinación con la radioterapia es eficaz para su uso en el tratamiento del cáncer en el mamífero. En la técnica se conocen técnicas para administrar la radioterapia, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La cantidad y administración de un compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse según los medios para determinar cantidades, dosis y rutas eficaces de tales compuestos tal como se describe en el presente documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radiación con el propósito de destruir y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, se administra una cantidad de un compuesto de la presente invención a un mamífero, cantidad que es eficaz para su uso en la sensibilización de células anómalas en el mamífero para el tratamiento con radiación.

25 Puede proporcionarse una cantidad de un compuesto de la presente invención o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos para su uso en la inhibición del crecimiento de células anómalas en un mamífero.

30 Los compuestos dados a conocer de fórmula I pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. El término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer para el uso de tratamiento del cáncer.

35 El tratamiento anticancerígeno definido anteriormente puede aplicarse como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I dados a conocer en el presente documento, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Tal terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

40 agentes alquilantes: tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carbocicua; apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

45 compuestos de platino: tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriplatino hidratado, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN: tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

inhibidores de la topoisomerasa: tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

50 modificadores de microtúbulos: tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

antimetabolitos: tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encicitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

antibióticos anticancerígenos: tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomycin, pirarubicina;

5 hormonas/antagonistas: tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona; fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiofanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

10 inhibidores de aromatasas: tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

15 inhibidores de cinasa de molécula pequeña: tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurin, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, brivanib alaninato, cediranib, apatinib⁴, cabozantinib S-malato^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², ciplatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores: tales como metoxsalen³; porfímero sódico, talaporfina, temoporfina;

20 anticuerpos: tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotin, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3}; catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

citocinas: tales como aldesleucina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvekina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

25 conjugados de fármacos: tales como denileucina difitox, ibritumomab tiuxetano, iobenguano 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept; cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

30 vacunas: tal como sipuleucel3; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴; y

35 misceláneos: alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirano, tamibaroteno, temsirolimús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersén, ubenimex, valsopodar, gendicina⁴, picibanilo⁴, reolisina⁴, retaspimicina clorhidrato^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizin⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴.

(¹INN prop. (denominación común internacional propuesta); ²INN rec. (denominaciones comunes internacionales recomendadas); ³USAN (nombre adoptado en los Estados Unidos); ⁴ sin INN).

40 En el alcance de la presente invención, se proporcionan compuestos de azaquinazolincarboxamida novedosos de fórmula (I) por primera vez. Los inhibidores de p70S6K de la invención son estructuralmente distintos de los compuestos en la técnica debido a la introducción de heteroátomos en el armazón de quinazolincarboxamida. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en la regulación, modulación y/o inhibición de la cascada de señales de PI3K por medio de p70S6K, que es un miembro de dicha ruta. Los compuestos de la invención pueden aplicarse ventajosamente como herramienta de investigación, para diagnóstico y/o en el tratamiento de cualquier trastorno que sea sensible a la señalización e inhibición de p70S6K.

45 Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles *in vitro* como herramientas únicas para entender el papel biológico de p70S6K, incluyendo la evaluación de los muchos factores que se cree que influyen, y se ven influidos por, la producción de p70S6K. Los presentes compuestos son también útiles en el desarrollo de otros compuestos que interaccionan con p70S6K ya que los presentes compuestos proporcionan información importante de la relación estructura-actividad (SAR) que facilita ese desarrollo.

50 Los compuestos de la invención son inhibidores de p70S6K potentes, selectivos y biodisponibles por vía oral que abordan esta necesidad médica no satisfecha para varios estados, particularmente cáncer e inflamación, con respecto a las características progresivas de las enfermedades. Medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar estados mediados por p70S6K son un enfoque

prometedor, novedoso para un amplio espectro de terapias que provocan una mejora directa e inmediata en el estado de salud, ya sea en el hombre o en un animal. El impacto es de especial beneficio para combatir eficazmente trastornos hiperproliferativos, o bien solos o bien en combinación con otros tratamientos.

Debido a la actividad inhibitoria sorprendentemente apreciable sobre p70S6K, los compuestos de la invención pueden administrarse ventajosamente a dosis inferiores en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica anterior al tiempo que todavía logran efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, una reducción de la dosis de este tipo conduce ventajosamente a menos efectos adversos médicos o incluso ausentes. Además, los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos y/o derivados se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajos costes de fabricación y manipulación conveniente. Estas características forman la base de una acción reproducible, en la que se incluye la falta de reactividad cruzada, y de una interacción fiable y segura con la estructura diana.

Ha de entenderse que esta invención no se limita a los compuestos, composiciones farmacéuticas, usos y métodos particulares descritos en el presente documento, ya que tal materia puede variar, por supuesto. También ha de entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que solo se define por las reivindicaciones adjuntas. Tal como se usan en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de palabras tales como "un", "una" y "el/la" incluyen sus correspondientes referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye uno o varios compuestos diferentes, y la referencia a "un método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por un experto habitual en la técnica, y así sucesivamente. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

Las técnicas que son esenciales según la invención se describen en detalle en la memoria descriptiva. Otras técnicas que no se describen en detalle corresponden a métodos convencionales conocidos que conoce bien un experto en la técnica, o las técnicas se describen con más detalle en referencias, solicitudes de patente o bibliografía convencional citadas. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o las pruebas de la presente invención, a continuación se describen ejemplos adecuados. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no a modo de limitación. Dentro de los ejemplos, se usan reactivos y tampones convencionales que están libres de actividades contaminantes (siempre que sea práctico). Los ejemplos deben interpretarse particularmente de manera que no se limiten a las combinaciones de características demostradas explícitamente, sino que las características ejemplificadas pueden combinarse sin restricciones nuevamente si se soluciona el problema técnico de la invención. De manera similar, las características de cualquier reivindicación pueden combinarse con las características de una o más de otras reivindicaciones.

En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añadió agua si era necesario, se ajustó el pH, si era necesario, a un valor de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrajo la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó, y se purificó el producto por cromatografía sobre gel de sílice o C-18, y/o por cristalización.

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	Azobisisobutilonitrilo
ATP	Adenosina trifosfato
b	Pico amplio
Bop-Cl	Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Conc.	Concentrado
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIEA/DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DTT	Ditiotreitól
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
equiv./eq.	Equivalentes
Et	Etilo
h	Hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
CL/EM	Cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas

LiOH	Hidróxido de litio
m	Multiplete
M	Ion molecular
m/z	Razón de masa con respecto a carga
Me	Metilo
MeOH	Metanol
min	Minuto
EM	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
NaOH	Hidróxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
NMR	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
q	Cuartete (o cuarteto)
Rf	Factor de retención
TA/ta	Temperatura ambiente
Tr	Tiempo de retención
s	Singlete
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
Terc	Terciario
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIS	Visible
Espectros de RMN Los espectros de RMN se adquirieron en un espectrómetro de RMN Varian ^{Unity} Inova o Bruker 400 MHz equipado con una sonda Automation Triple Broadband (ATB). La sonda ATB se ajustó simultáneamente a ¹ H, ¹⁹ F y ¹³ C. para espectros de ¹ H-RMN típicos, el ángulo de pulso era de 45 grados, se sumaron 8 barridos y la anchura espectral era de 16 ppm (de -2 ppm a 14 ppm). Se recogieron un total de 32768 puntos complejos durante el tiempo de adquisición de 5,1 segundos, y el retardo de recirculación se fijó a 1 segundo. Se recogieron los espectros a 25°C. Los espectros de ¹ H-RMN se procesan normalmente con un ensanchamiento de la línea de 0,2 Hz y relleno con ceros hasta 131072 puntos antes de la transformación de Fourier.	

Se realizó CL/EM analítica usando los siguientes tres métodos:

- 5 Método A: Se usó una columna Discovery C¹⁸, 5 µm, 3 x 30 mm a una velocidad de flujo de 400 µl/min, bucle de muestra de 5 µl, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0,1%, fase móvil, (B) metanol con ácido fórmico al 0,1%; los tiempos de retención se facilitan en minutos. Detalles del método: (I) funciona con una bomba cuaternaria G1311A (Agilent) con Detector de matriz de diodos de UV/VIS G1315B (Agilent) y detector de EM Finnigan LCQ Duo en modo ESI + con detección de UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 15-95% (B) en un gradiente lineal de 3,2 min; (II) mantener durante 1,4 min al 95% (B); (III) disminuir desde 95-15% (B) en un gradiente lineal de 0,1 min; (IV) mantener durante 2,3 min al 15% (B).
- 10 Método B: Una columna Waters Symmetry C¹⁸, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 ml/min, bucle de muestra de 10 µl, la fase móvil (A) es agua con TFA al 0,05%, la fase móvil (B) es ACN con TFA al 0,05%; los tiempos de retención se facilitan en minutos. Detalles del método: (I) funciona con una bomba binaria G1312A (Agilent) con detector de matriz de diodos de UV/VIS G1315B (Agilent) y detector de EM Agilent G1956B (SL) en modo ESI + con detección de UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 20-85% (B) en un gradiente lineal de 10 min; (II) mantener durante 1 min al 85% (B); (III) disminuir desde el 20-85% (B) en un gradiente lineal de 0,2 min; (IV) mantener durante
- 15 Método C: Gradiente: 4,2 min; flujo: 2 ml/min; agua + TFA al 0,1% (vol.), acetonitrilo + TFA al 0,1% (vol.) 99:1 - 0:100; (i) de 0,0 a 0,2 min: 99:1; (ii) de 0,2 a 3,8 min: 99:1 → 0:100; (iii) de 3,8 a 4,2 min: 0:100; columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; longitud de onda: 220 nm.

HPLC quiral analítica

Se realizó HPLC quiral analítica usando una columna ChiralPak AD-H (250 x 4,6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema serie Agilent 1100. El método usó un volumen de inyección de 5,0 μ l, con una velocidad de flujo de 1 ml/min del 100% de metanol durante 15 min a 25°C, y detección de UV a 254 y 280 nm.

HPLC preparativa

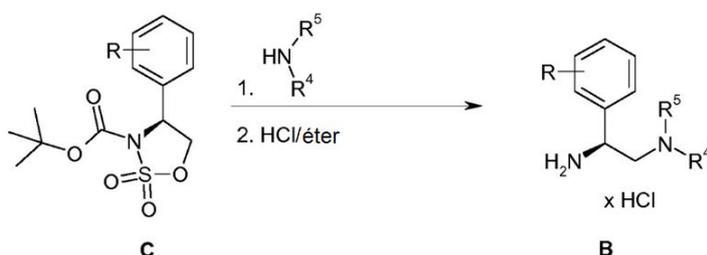
- 5 Se realizó la HPLC preparativa usando o bien una columna Waters Atlantis dC₁₈ OBD 10 μ M (30 x 250 mm) o bien una columna Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 μ M (30 x 250 mm). Las columnas se usaron a una velocidad de flujo de 60 ml/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de muestra (10 ml) y un detector de UV/Vis ISCO UA-6. La fase móvil se extrajo de dos depósitos de disolvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de calidad para HPLC. Una ejecución preparativa típica usó un gradiente lineal (por ejemplo, el 0-60% de disolvente B a lo largo de 60 min).

Se proporcionan procedimientos para fabricar los compuestos según los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación en el presente documento.

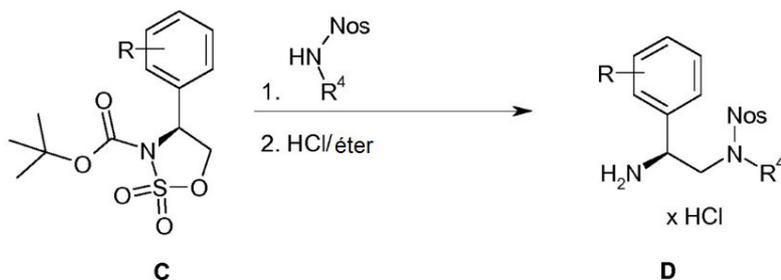
Esquemas de síntesis generales



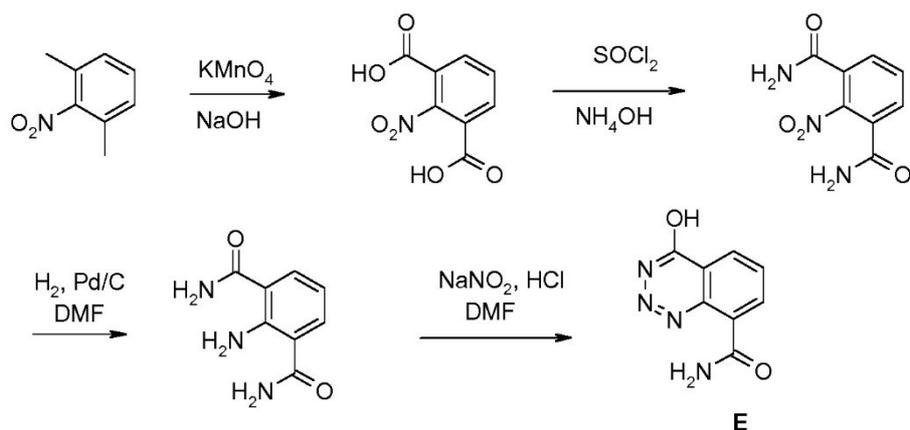
- 15 **Esquema 1A:** Se convirtió el producto intermedio de alcohol A (documento WO12/69146) en el correspondiente mesilato, que entonces se hizo reaccionar con una alquilamina secundaria seguido por desprotección de Boc con ácido clorhídrico proporcionando el producto intermedio de sal de clorhidrato de amina B deseado.



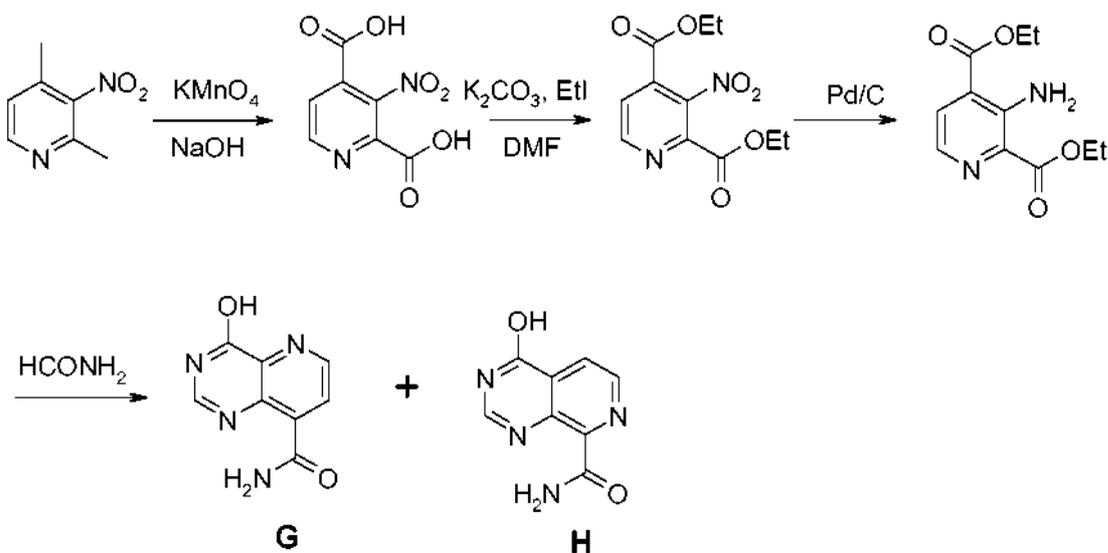
- 20 **Esquema 1B:** El ataque nucleófilo del producto intermedio C (WO12/69146) con una alquilamina secundaria seguido por desprotección de Boc con ácido clorhídrico proporcionó el producto intermedio de sal de clorhidrato de amina B deseado.



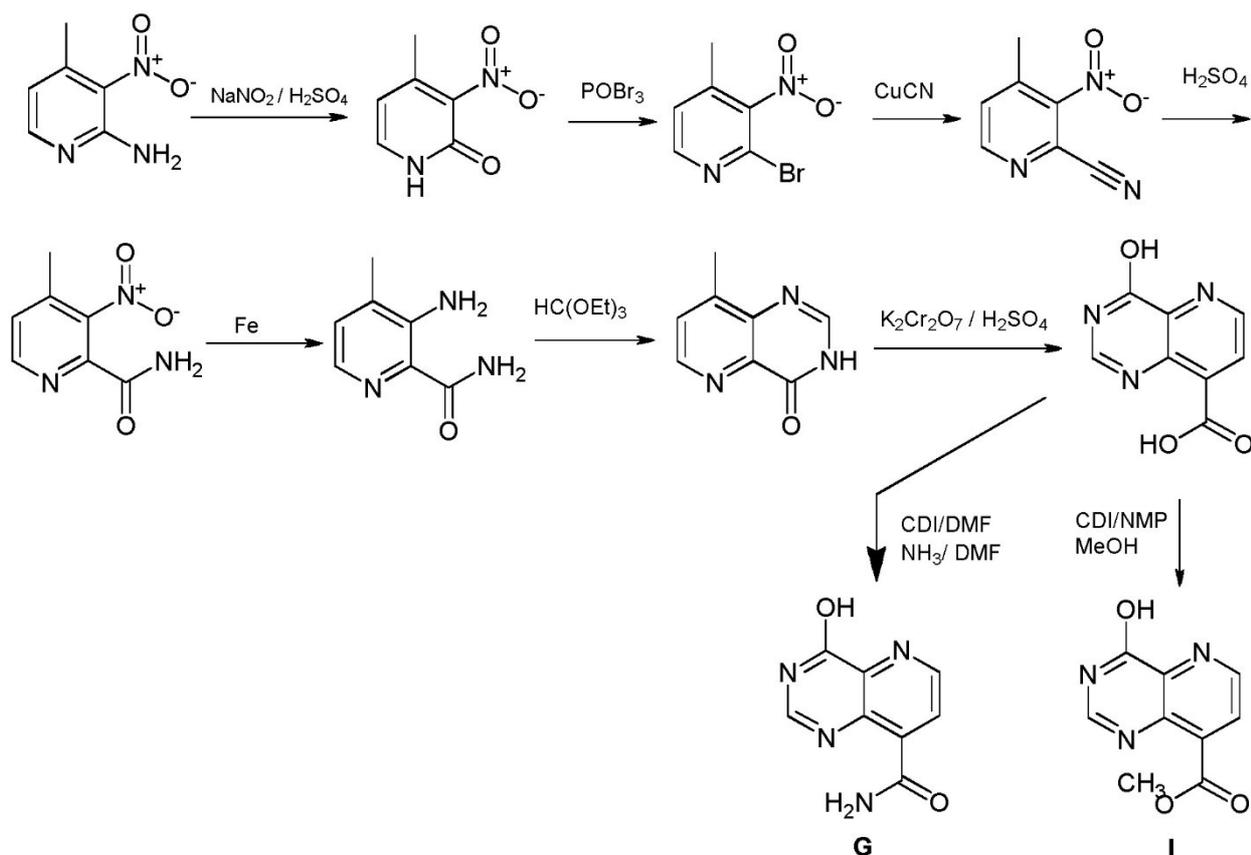
- 25 **Esquema 2:** El ataque nucleófilo del producto intermedio C (documento WO12/69146) con una amina primaria protegida con nosilo seguido por desprotección de Boc con ácido clorhídrico proporcionó el producto intermedio de sal de clorhidrato de amina D deseado.



5 **Esquema 3:** Se trató 2-nitro-*m*-xileno con permanganato de potasio en presencia de NaOH en agua para proporcionar un producto intermedio de ácido 2-nitroisoftálico. Se sometió a reflujo el diácido con cloruro de tionilo en DMF, seguido por adición de amoníaco acuoso en THF para dar 2-nitroisoftalamida, que entonces se hidrogenó usando Pd/C para dar el producto intermedio de 2-aminoisoftalamida. La ciclación de la 2-aminoisoftalamida realizada en DMF usando nitrito de sodio en ácido clorhídrico 0,5 M dio la 4-oxo-3,4-dihidro-benzo[*d*][1,2,3]triazin-8-carboxamida E deseada.



10 **Esquema 5:** Se trató la nitropiridina con permanganato de potasio para proporcionar el diácido deseado, que entonces se trató con yodoetano para dar el derivado de éster dietílico. La hidrogenación catalizada con paladio del diéster nitropiridílico proporcionó el diéster de aminopiridina que entonces se cicló mediante tratamiento con formamida para dar una mezcla de tanto G (producto principal) como H (producto minoritario) que se usó sin separación.

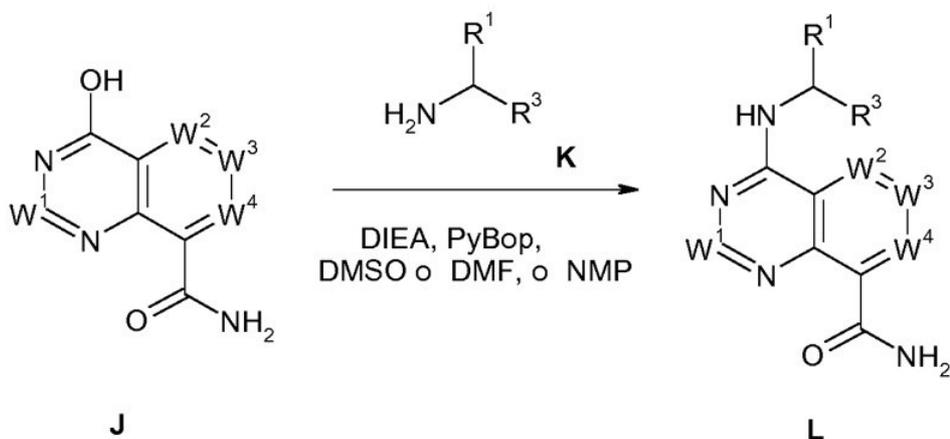


Esquema 6: Se trató el derivado de aminopiridina con ácido sulfúrico concentrado y nitrito de sodio proporcionando el derivado de piridona que entonces se trató con oxibromuro de fósforo para dar el producto intermedio de bromopiridina. Se trató la bromopiridina con cianuro de cobre para proporcionar el derivado de nitrilo seguido por hidrólisis con ácido sulfúrico para proporcionar el derivado de amida. La reducción del derivado de amida resultante con polvo de hierro proporcionó la aminopiridina deseada. Se sometió a refluxo el derivado de aminopiridina en exceso de ortoformiato de trietilo produciendo el producto intermedio de piridopirimidinona deseado, que se trató con ácido sulfúrico y dicromato de potasio para producir el ácido deseado.

5

10

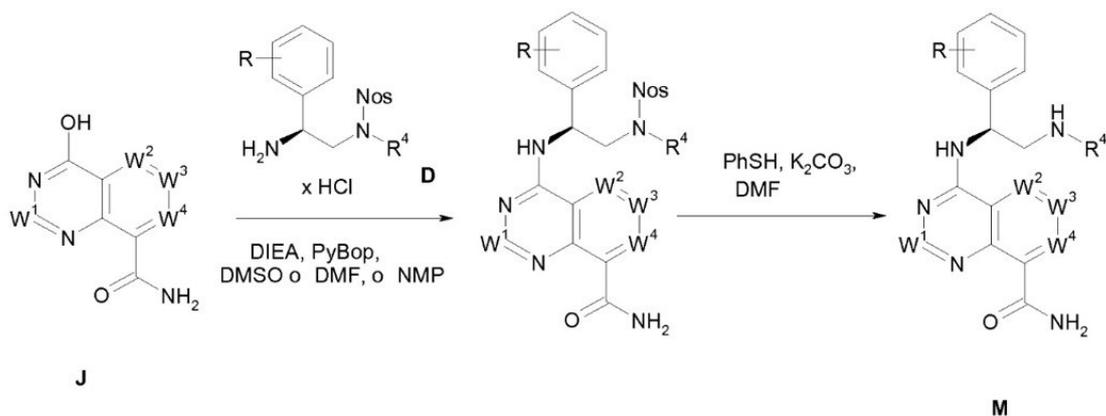
Se trató el ácido con carbonildiimidazol en dimetilformamida seguido por la adición de o bien amoniaco para proporcionar la 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida G deseada o bien metanol para producir el 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilato de metilo I deseado.



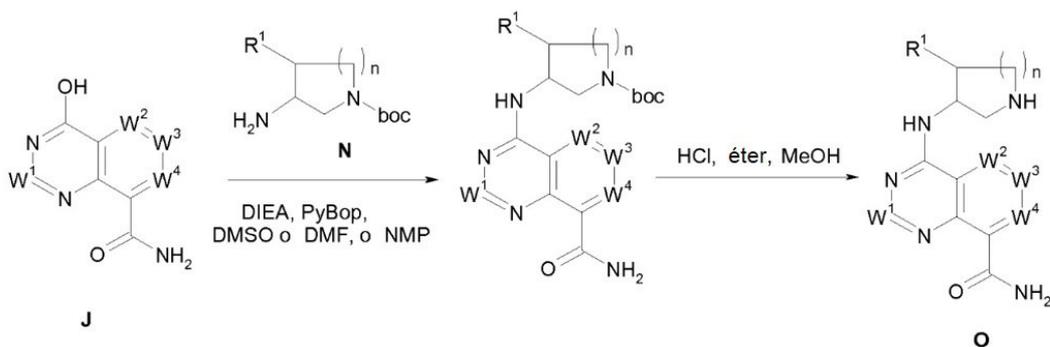
J

L

Esquema 7: Se hizo reaccionar el producto intermedio de aza-quinazolincarboxamida J con el producto intermedio de amina K en presencia de DIEA y PyBop en DMSO o DMF o NMP a 50°C para proporcionar el compuesto L deseado.

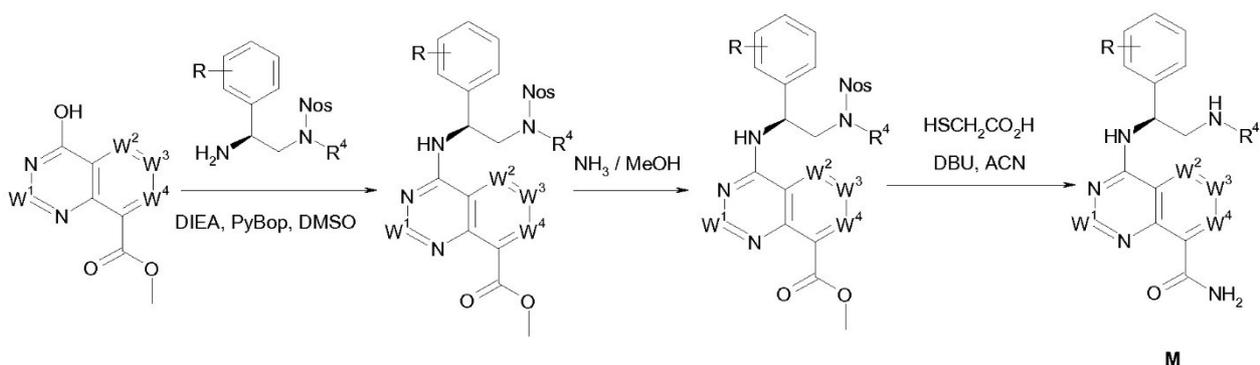


Esquema 8: Se hizo reaccionar el producto intermedio de aza-quinazolincarboxamida J con el producto intermedio de amina D en presencia de DIEA y PyBop en DMSO o DMF o NMP a 50°C proporcionando el producto intermedio protegido con nosilo, que se trató con tiofenol en presencia de carbonato de potasio para dar el compuesto M deseado.



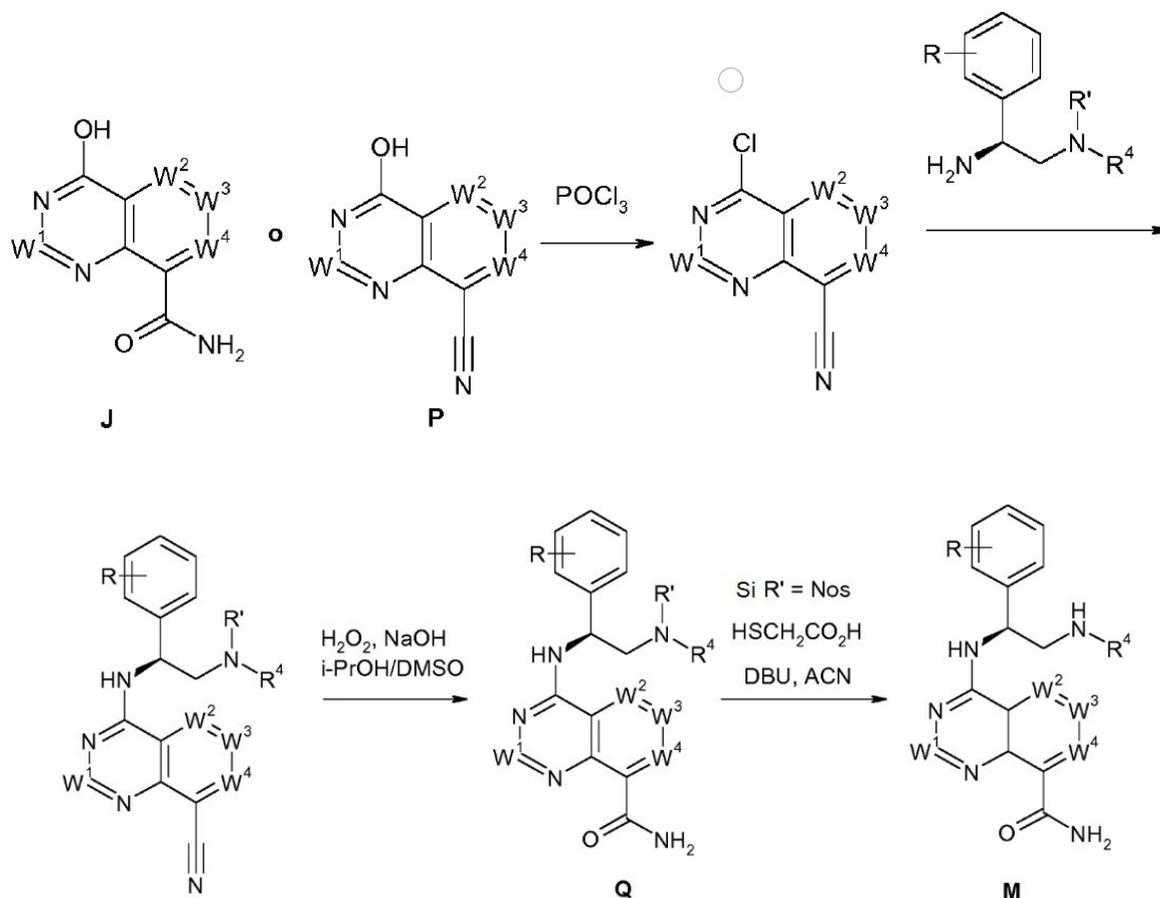
5

Esquema 9: Se hizo reaccionar el producto intermedio de aza-quinazolincarboxamida J con el producto intermedio de amina N en presencia de DIEA y PyBop en DMSO o DMF o NMP a 50°C proporcionando el producto intermedio protegido con Boc, que se trató con disolución de HCl/dioxano en MeOH para dar el compuesto O deseado.



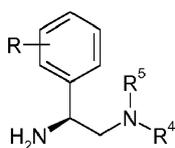
10

Esquema 10: Se hizo reaccionar el producto intermedio de aza-quinazolincarboxilato de metilo con el producto intermedio de amina en presencia de DIEA y PyBop en DMSO a 40°C proporcionando el producto intermedio protegido con nosilo, que entonces se convirtió en su producto intermedio de carboxamida con amoniaco en metanol. La desnosilación con ácido mercaptoacético en presencia de una base dio el compuesto M deseado.



5 **Esquema 11:** Se hizo reaccionar el producto intermedio de aza-quinazolinocarboxamida J o el producto intermedio de aza-quinazolin-nitrilo P con trioxicloruro de fósforo para proporcionar el producto intermedio de cloruro deseado. La reacción de dicho producto intermedio de cloruro con la amina apropiado proporciona el compuesto Q deseado (si R' no es Nos) o el producto intermedio protegido con nosilo (si R' = Nos), que entonces se trató con ácido mercaptoacético en presencia de una base para dar el compuesto M deseado.

Ejemplo 1: Síntesis de productos intermedios



10 Diclorhidrato de aminofeniletanamina (B) (Esquema 1A)

Una disolución de producto intermedio de alcohol A (3,17 mmol) en DCM (5,00 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con trietilamina (9,52 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (4,76 mmol), luego se agitó durante 30-60 minutos antes de extinguirse con disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el mesilato correspondiente que se usó sin purificación adicional. Se trató el mesilato con amina (2-5 eq. si es pura; o 1,5 eq. si está en disolución en THF) a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Se diluyó la 2-feniletan-1,2-diamina resultante deseada con EtOAc y se sometió a extracción acuosa con bicarbonato de sodio saturado. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó entonces el residuo en bruto bajo cromatografía de fase normal (EtOAc al 20-50% en hexanos sobre gel de sílice) para proporcionar el producto intermedio de aminofeniletanamina protegida con boc deseado puro como un sólido blanco con un rendimiento del (55-78%).

Una suspensión del producto intermedio de aminofeniletanamina protegida con Boc (0,22 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se trató con HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1,1 mmol, ~5 eq.), y se agitó el contenido a temperatura ambiente. Se produjo disolución, seguido por precipitación de un sólido. Después de 3 horas, se recogió el sólido mediante filtración, se lavó

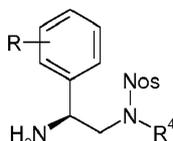
con dietil éter (10 ml) y se secó a vacío durante 2 horas para proporcionar B como un sólido blanco o blanquecino (63-95%).



Diclorhidrato de aminofeniletanamina (B) (Esquema 1B)

5 Una suspensión del producto intermedio de sulfona cíclica C (52,52 mmol) en CH₃CN (100 ml) se trató con una amina secundaria (65,67 mmol, 1,25 eq.), y se agitó el contenido a temp. ambiente durante 30-60 minutos. Precipitó un sólido, que se filtró, se lavó con MeOH o acetona (100 ml) y se secó a vacío durante 2 horas para proporcionar el producto intermedio de aminofeniletanamina protegida con Boc (60-77%) como un sólido blanco.

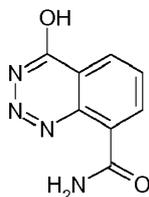
10 Una suspensión del producto intermedio de aminofeniletanamina protegida con Boc (38,61 mmol) en MeOH anhidro (50 ml) se trató con HCl 2,0 M en dietil éter (200 mmol, ~5 eq.), y se agitó el contenido a temperatura ambiente. Se produjo disolución, seguido por precipitación de un sólido. Después de 3 horas, se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con dietil éter (100 ml) y se secó a vacío durante 2 horas para proporcionar B como un sólido blanco o blanquecino (69-75%).



15 Diclorhidrato de aminofeniletanamina (D) (Esquema 2)

Se añadió N-alquil-4-nitrobenzenosulfonamida (7,84 mmol) a una suspensión de hidróxido de potasio en polvo (15,68 mmol) en CH₃CN (30,00 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una disolución del producto intermedio de sulfona cíclica C (7,47 mmol) en MeCN (30,00 ml) y se agitó la disolución durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 0,5 N (50 ml) y se permitió que la disolución se agitara durante 15 minutos adicionales. Se formó un precipitado tras unos pocos minutos. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó a vacío para producir el producto intermedio protegido con Boc como un sólido beis (50-60%).

25 Una suspensión del producto intermedio protegido con Boc (0,77 mmol) en MeOH anhidro (1 ml) se trató con HCl 2,0 M en dietil éter (4,6 mmol, ~5 eq.), y se agitó el contenido a temperatura ambiente. Se produjo disolución, seguido por precipitación de un sólido. Después de 3 horas, se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter (10 ml) y se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con dietil éter (10 ml) y se secó a vacío para proporcionar D como un sólido beis (65-75%).



4-Hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (E) (Esquema 3)

30 Ácido 2-nitroisoftálico

Una mezcla de 2-nitro-*m*-xileno (10,0 g, 0,066 mol) e hidróxido de sodio (2,29 g, 0,072 mol) en agua (200 ml) se calentó hasta 90°C y se añadió permanganato de potasio (41,0 g, 0,264 mol) por lotes durante un periodo de 3 h. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 20 h. Se filtró la masa de reacción a través de un lecho de celite, se lavó con agua caliente (50 ml) y se acidificó usando HCl 6 N (pH>1). Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título como el sólido blanco (rendimiento del 72%). CL-EM [210 (M-H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 7,80 Hz, 1H).

2-Nitro-isoftalamida

40 Una mezcla de ácido 2-nitro-isoftálico (10,0 g, 0,047 mol), cloruro de tionilo (100 ml) y DMF (0,1 ml) se calentó hasta reflujo durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo en THF (50 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió amoniaco acuoso (50 ml) en gotas. Se agitó la mezcla de

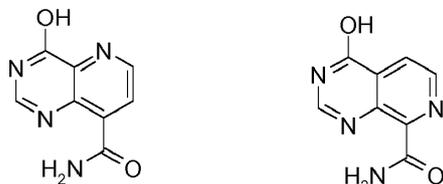
reacción a TA durante 6 h, se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título como el sólido blanco (rendimiento del 61%). CL-EM [208 (M-H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,28 (sa, 2H), 7,77 (sa, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H).

2-Aminoisofaltamida

5 Una mezcla de 2-nitro-isofaltamida (6 g, 0,028 mol) y Pd/C (0,6 g) en DMF (100 ml) se hidrogenó a TA bajo presión de vejiga de hidrógeno durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite, se lavó con DMF y se evaporó el filtrado a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento del 78%). CL-EM [178 (M-H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,97 (s, 2H), 7,84 (sa, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,76 Hz, 2H), 7,22 (sa, 2H), 6,49 (t, *J* = 7,76 Hz, 1H).

10 4-Hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida

Una disolución de 2-amino-isofaltamida (4,0 g, 0,022 mol) en DMF (40 ml) se añadió a una disolución de nitrito de sodio (1,85 g, 0,0267 mol) en HCl 0,5 M (120 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se evaporó a presión reducida. Se convirtió el residuo en una suspensión con agua y se filtró, se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título C como un sólido blanco (rendimiento del 84%). CL-EM [191 (M+H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 15,19 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 7,94 (dd, *J* = 5,5, 14,4 Hz, 2H).



4-Hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) y 4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-8-carboxamida (H) (Esquema 5)

Ácido 3-Nitro-piridin-2,4-dicarboxílico

20 A una disolución de hidróxido de sodio (515,24 g; 12881,94 mmol) en agua (15,00 l; 30,00 V) se le añadió 2,4-dimetil-3-nitro-piridina (500,00 g; 3220,48 mmol). Se agitó la mezcla a 90°C y se añadió permanganato de potasio (5,25 kg; 32204,85 mmol) en pequeñas porciones y se calentó la mezcla hasta reflujo mientras se agitaba durante 16 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de celite y se lavó con agua (1 l). Se evaporó el filtrado a vacío hasta 1/2 del volumen original con la disolución resultante enfriadas ~5°C. Se añadió HCl (conc., ac.) en gotas y se ajustó el pH a ~2. Se extrajo el producto con EtOAc (5 x 3 l). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento del 12,4%). CL-EM [167 (M+H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 14,2 (sa, 2H), 9,0 -8,99 (d, 2H), 8,11-8,10 (d, 1H).

25

Éster dietílico del ácido 3-nitro-piridin-2,4-dicarboxílico

30 A una disolución de ácido 3-nitro-piridin-2,4-dicarboxílico (110,00 g; 0,40 mol) en DMF (1100,00 ml; 10,00 V), se le añadió carbonato de potasio (170,02 g; 1,19 mol) y yodoetano (94,95 ml; 1,19 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la finalización de la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se retiró el filtrado mediante concentración a vacío. Se tomó el residuo en acetato de etilo (1 l), se filtró de nuevo y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con agua fría (1 l) y se extrajo con dietil éter (3 x 1 l). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (2 x 300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante la cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando el 5-10% de EtOAc:hexanos para proporcionar el compuesto del título como un líquido marrón (rendimiento del 51,6%). CL-EM [269 (M+H)], ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 8,94-8,93 (d, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 1,41-1,38 (m, 6H).

35

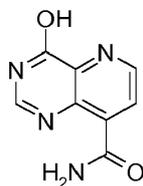
Éster dietílico del ácido 3-amino-piridin-2,4-dicarboxílico

40 A una disolución de éster dietílico del ácido 3-nitro-piridin-2,4-dicarboxílico (55,00 g; 0,19 mol) se le añadió paladio sobre carbono (al 10% p/p) (6,00 g; 0,01 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas bajo 5 kg de presión de hidrógeno. Tras la finalización de la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (60-120 de malla) usando del 15-20% de EtOAc:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento del 69,7%). CL-EM [239 (M+H)], ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) 7,94-7,93 (d, 1H), 7,84-7,83 (d, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 1,33-1,29 (m, 6H).

45 4-Hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (G) y 4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-8-carboxilamida (H)

Una disolución de éster dietílico del ácido 3-amino-piridin-2,4-dicarboxílico (30,00 g; 0,13 mol) en formamida (150,00 ml; 5,00 V) se agitó a 140°C durante 4 días. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Tras 5 horas de agitación a 0°C, se filtró la mezcla de reacción y se lavaron los sólidos recogidos con agua (20 ml). Se produjo una suspensión con los

sólidos en IPA (20 ml), se filtraron y se lavaron de nuevo con IPA, luego se secaron bajo succión para proporcionar una mezcla del compuesto de los títulos (G, producto principal) y (H, producto minoritario) como un sólido gris (rendimiento del 50,1%). CL-EM [189 (M-H)], ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) 12,42 (sa, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,88-8,87 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).



5

4-Hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) (Esquema 6)

4-Metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona

Se suspendió 2-amino-4-metil-3-nitropiridina (120 g, 0,78 mol) en agua (1,6 l), se añadió gota a gota un ácido sulfúrico concentrado (120 ml) y se enfrió la disolución amarilla transparente hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente nitrito de sodio (98 g, 1,42 mol) disuelto en agua (250 ml) por debajo de la superficie del líquido de la disolución de reacción a través de un embudo de vástago largo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se sometió a ebullición hasta que no se observó emisión adicional de un gas marrón. Se enfrió la disolución de reacción, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (rendimiento del 91,6%).

10

2-Bromo-4-metil-3-nitropiridina

Se suspendió la 4-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (110 g, 0,71 mol) en dicloroetano (1 l). La disolución de oxibromuro de fósforo (317 g, 1,1 mol) en dicloroetano (1 l) se añadió gota a gota a la misma a la temperatura ambiental. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 12 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se neutralizó con carbonato de potasio. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 71,8%).

15

20

4-Metil-3-nitropicolinonitrilo

La bromopiridina (110 g, 0,51 mol) y el cianuro de cobre recién preparado (50 g, 0,56 mol) se calentaron en DMF (1 l) a 100°C durante 13 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de EtOAc/H₂O (1,5 l:3 l). Se filtró la mezcla trifásica obtenida del material sólido inorgánico. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 63,7%).

25

4-Metil-3-nitropicolinamida

El derivado de nitrilo (106 g, 0,65 mol) se disolvió cuidadosamente en ácido sulfúrico al 90% (350 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 3 horas. Entonces se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertió en triturado. Se filtró la amida precipitada y se secó a presión reducida (rendimiento del 59,5%).

30

3-Amino-4-metilpicolinamida

Un matraz de fondo redondo de tres bocas (4 l) equipado con barra de agitación mecánica y condensador se cargó con derivado de nitrilo (70 g, 0,39 mol) disuelto en *i*-PrOH (2 l). Se añadió NH₄Cl (7 g), HCl (7 ml), H₂O (7 ml) a lo mismo. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo. Se añadió polvo de hierro (156 g, 2,8 mol) en pequeñas porciones. Tras el consumo completo del material de partida, se añadió carbonato de sodio (106 g, 2,8 mol) en pequeñas porciones. Se filtró la mezcla de reacción caliente; se lavó el material insoluble con etanol caliente varias veces. Se evaporó el disolvente para proporcionar el producto de amina puro (rendimiento del 61,5%).

35

8-Metilpirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

El derivado de amina (37 g, 0,24 mol) se sometió a reflujo en exceso de ortoformiato de trietilo (500 ml) durante 24 horas. Se recogió el precipitado, se lavó con MTBE para obtener el compuesto del título (rendimiento del 90,5%).

40

Ácido 4-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico

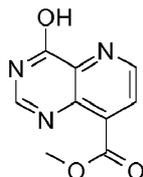
Un matraz de fondo redondo de dos bocas (2 l) equipado con barra de agitación magnética se cargó con ácido sulfúrico conc. al 98% (350 ml, d=1,98). Se añadió cuidadosamente la pirimidinona (35 g, 217 mmol) a la mezcla. Se añadió dicromato de potasio (95,8 g, 0,33 mol) en porciones a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura entre 20 - 30°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hielo picado (~ 1,5 kg) a la mezcla de reacción en pequeñas porciones manteniendo la temperatura en el intervalo de 20 - 30°C. Se añadió

45

carbonato de potasio en porciones hasta pH ~ 1. Se filtró el precipitado formado, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (rendimiento del 72,4%).

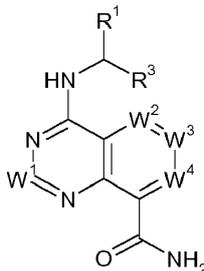
4-Hidroxi-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida

5 El producto intermedio de ácido (8,3 g, 43 mmol) se disolvió en DMF (200 ml) y se añadió CDI (8,8 g, 54 mmol) a lo mismo. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C y se observó desprendimiento de gas. Tras la finalización del desprendimiento de gas, se calentó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante una hora adicional para proporcionar una disolución transparente. Se añadió amoniaco al 25% acuoso (30 ml, 10 eq.) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua, se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 81,9%).



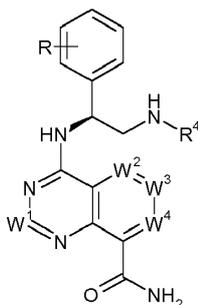
4-Hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-8-carboxilato de metilo (I) (Esquema 6)

15 Se disolvió el ácido 4-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (39,0 g, 0,20 mol) en NMP anhidra (700 ml) y se añadió CDI (41,3 g, 0,26 mol, 10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C y se observó desprendimiento de gas. Tras a finalización del desprendimiento de gas, se calentó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante una hora adicional para proporcionar una disolución transparente. Se añadió metanol (65 g, 2 mol) a lo mismo y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó el material orgánico. Se filtró, se lavó con metanol y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (I) (rendimiento del 75,0%).



Aza-quinazolin-8-carboxamida 4-sustituida (L) (Esquema 7)

25 Una mezcla de aza-quinazolinocarboxamida J (0,21 mmol), producto intermedio de amina K (0,21 mmol) y DIEA (0,86 mmol) se suspendió en el disolvente (DMF o NMP o DMSO) (2,00 ml) bajo Ar. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5 min antes de la adición de PyBOP (0,59 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante o bien HPLC de fase inversa o bien Biotage para dar el producto deseado L como un sólido blanquecino (11-40%).

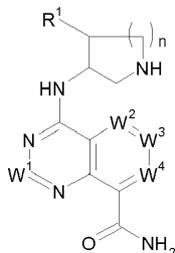


Aza-quinazolin-8-carboxamida 4-sustituida (M) (Esquema 8)

30 Una mezcla amina protegida con nosilo D (0,34 mmol), aza-quinazolinocarboxamida J (0,44 mmol) y DIEA (0,68 mmol) se suspendió en DMSO (3,00 ml) bajo Ar. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5 min antes de la adición de PyBOP (0,44 mmol). Se agitó la reacción a 40°C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante o

bien HPLC de fase inversa o bien Biotage para dar el producto intermedio protegido con nosilo deseado como un sólido blanquecino (40-92%).

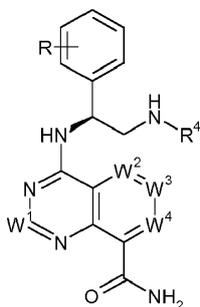
5 A la disolución del producto intermedio protegido con nosilo (0,38 mmol) en DMF (3,00 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,13 mmol) y se agitó la suspensión durante 10 minutos. Se añadió bencenotiol (1,51 mmol) por medio de una jeringa y se agitó la disolución vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante o bien HPLC de fase inversa o bien Biotage para dar el producto deseado M como un sólido blanco (65-85%).



Aza-quinazolin-8-carboxamida 4-sustituída (O) (Esquema 9)

10 Una mezcla amina protegida con Boc N (0,53 mmol), aza-quinazolincarboxamida J (0,53 mmol), DIEA (1,58 mmol) y PyBOP (0,79 mmol) se suspendió en DMSO (2,00 ml) bajo Ar. Se agitó la reacción a 50°C durante 18 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (25 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se separaron las fases. Se lavo la fase orgánica 4x con agua (5 ml) y con salmuera. Se seco la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó la mezcla de reacción sobre gel de Si con Biotage (EtOAc/hexanos) para dar el producto intermedio protegido con Boc deseado como un sólido blanquecino (26-48%).

15 A la disolución del producto intermedio protegido con Boc (0,12 mmol) en metanol (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,50 ml) y se agitó la suspensión durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar los productos deseados O como un sólido blanco (44-72%).

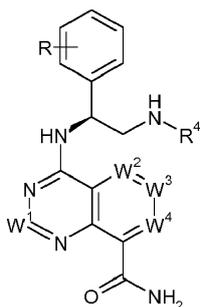


20 Aza-quinazolin-8-carboxamida 4-sustituída (M) (Esquema 10)

25 Una mezcla de aza-quinazolincarboxilato de metilo (2,4 mmol), DIEA (4,8 mmol) y PyBOP (2,9 mmol) se suspendió en DMSO (10 ml) bajo Ar. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 10 min antes de la adición de la amina protegida con nosilo (2,4 mmol). Se agitó la reacción a 40°C durante la noche. Tras enfriar hasta TA, se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica separada con HCl 1 M (1x), seguido por agua (4x) y luego salmuera (1x). Se secó la fase orgánica sobre Na2SO4, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó sobre Biotage para dar el producto intermedio de éster metílico deseado como una espuma de color amarillo claro (50-65%).

30 La mezcla de reacción del producto intermedio de éster metílico (1,5 mmol) en amoniaco 7 N en MeOH (12 ml) se agitó a ta durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción para producir el producto intermedio de amida protegida con nosilo deseado (80-85%).

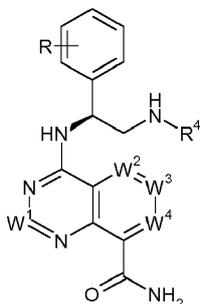
35 A la disolución del producto intermedio de amida protegida con nosilo (0,6 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió DBU (1,8 mmol) y ácido mercaptoacético (0,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la reacción y se disolvió en DCM, que se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el producto en bruto. Entonces se aisló la amida deseada M por medio de trituración con diclorometano para dar un sólido blanquecino (70-85%).



Aza-quinazolin-8-carboxamida 4-sustituida (Q) (Esquema 11)

5 La aza-quinazolin-8-carboxamida J (1,92 mmol) se sometió a reflujo en cloruro de fosforilo (215 mmol) durante 12-18 horas. Tras la finalización, se concentró la reacción a vacío mediante evaporación rotatoria. Entonces se tomó el residuo en acetato de etilo frío y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio enfriada con hielo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el producto intermedio de cloruro bicíclico deseado como un sólido amarillo (34-94%).

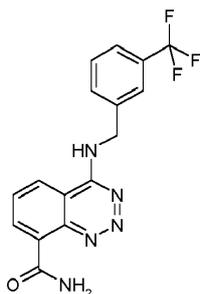
10 Se suspendió la amina (8,43 mmol) en acetonitrilo (85 ml) en un matraz de fondo redondo limpio, seco equipado con una barra de agitación magnética. A esto se le añadió base de Hunig (50 mmol) y sulfato de sodio (28 mmol). Se agitó la suspensión resultante durante 5 minutos, entonces se añadió el producto intermedio de cloruro bicíclico (8,43 mmol). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta 40°C durante 12-18 horas. Tras la finalización, se concentró la reacción a vacío mediante evaporación rotatoria. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice en acetato de etilo al 20-50% en hexanos para producir el producto intermedio de nitrilo deseado como un sólido de color amarillo claro (24-60%). A una mezcla de producto intermedio de nitrilo (1,37 mmol) e hidróxido de sodio (5,46 mmol) en alcohol isopropílico (5,00 ml) y DMSO mínimo (0,5 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno (8,2 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla hasta la finalización. Se aisló el compuesto de amida deseado Q diluyendo la mezcla de reacción con agua (20 ml) luego filtrando los sólidos (75-95%).



Aza-quinazolin-8-carboxamida 4-sustituida (M) (Esquema 11)

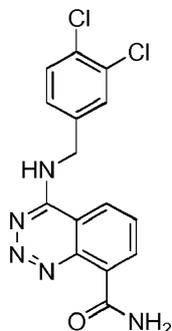
20 A la disolución de del producto intermedio de amida protegida con nosilo (5,74 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió DBU (17,2 mmol) y ácido mercaptoacético (8,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras la finalización, se concentró la reacción y se tomó en diclorometano, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio seguido por disolución de salmuera. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el producto en bruto. Entonces se aisló la amida deseada M por medio de trituración con diclorometano para dar un sólido blanquecino (57-95%).

Ejemplo 2: Síntesis de compuestos de la invención



4-(3-Trifluorometil-bencilamino)-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (1)

Se preparó el compuesto 1 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 3-trifluorometilbencilamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [348 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,36-9,33 (m, 2H), 8,55-8,49 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 5,00 (d, 2H).

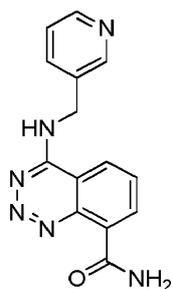


5

4-((3,4-Diclorobencil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (2)

Se preparó el compuesto 2 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (3,4-diclorofenil)metanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [350 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,90 (d, 1H).

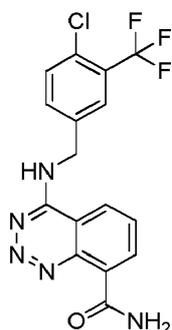
10



4-((Piridin-3-ilmetil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (3)

Se preparó el compuesto 3 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar piridin-3-ilmetanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [281 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d): δ 9,38-9,32 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,50-8,48 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,93 (s, 2H).

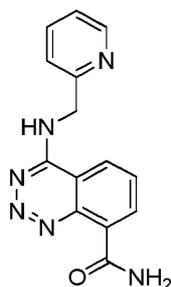
15



4-((4-Cloro-3-(trifluorometil)bencil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (4)

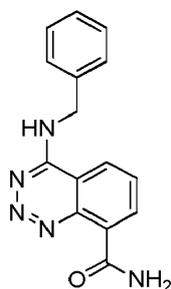
Se preparó el compuesto 4 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [382 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d): δ 9,38-9,32 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 4,96 (d, 2H).

20



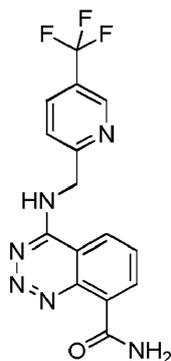
4-((Piridin-2-ilmetil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (5)

- 5 Se preparó el compuesto 5 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar piridin-2-ilmetanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [281 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d): δ 9,40 (s, 2H), 8,56-8,51 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,99 (d, 2H).



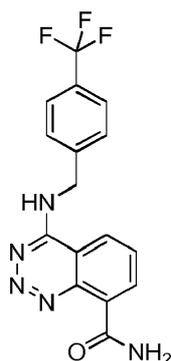
4-(Bencilamino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (6)

- 10 Se preparó el compuesto 6 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar bencilamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [280 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d): δ 9,42 (s, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,92 (d, 2H).



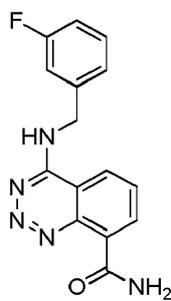
4-(((5-(Trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (7)

- 15 Se preparó el compuesto 7 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [349 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d): δ 9,50 (t, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 5,07 (d, 2H).



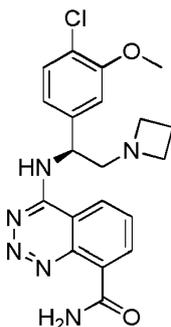
4-((4-(Trifluorometil)bencil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (8)

- 5 Se preparó el compuesto 8 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-(trifluorometil)fenil)metanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [348 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d): δ 9,40-9,37 (m, 2H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 4,99 (d, 2H).



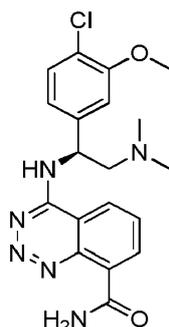
4-((3-Fluorobencil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (9)

- 10 Se preparó el compuesto 9 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (3-fluorofenil)metanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [298 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9,39 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,55-8,50 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 4,93 (d, 2H).



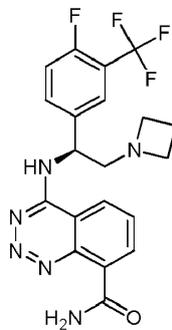
(S)-4-((2-(Azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)etil)amino)-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (10)

- 15 Se preparó el compuesto 10 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (S)-2-(azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)etanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [413 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,01 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,08 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 3H), 2,49-2,40 (m, 2H).



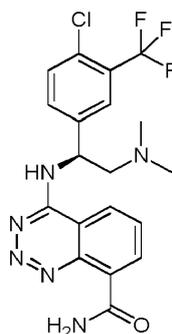
(S)-4-((1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (11)

5 Se preparó el compuesto 11 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (S)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]-triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [401 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,51 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,58 (dd, 2H), 8,08 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 6,26 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,92 (d, 6H).



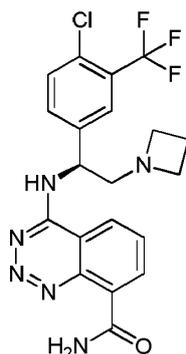
(S)-4-((2-(Azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (12)

10 Se preparó el compuesto 12 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]-triazin-8-carboxamida con (S)-2-(azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanamina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL-EM [435 (M+1)].



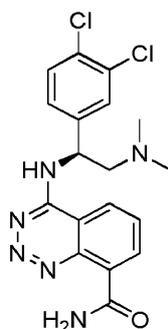
(S)-4-((1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (13)

15 Se preparó el compuesto 13 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (S)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]-triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [439 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,61 (sa, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,83-3,63 (m, 2H), 2,91 (s, 6H).



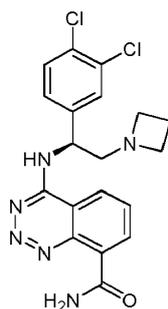
(S)-4-((2-(Azetidín-1-il)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (14)

- 5 Se preparó el compuesto 14 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (S)-2-(azetidín-1-il)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [451 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,21-3,14 (m, 4H), 3,02 (t, 1H), 2,99-2,78 (m, 1H), 1,92 (t, 2H).



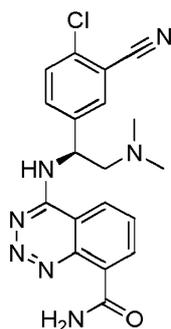
(S)-4-((1-(3,4-Diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (15)

- 10 Se preparó el compuesto 15 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [407 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,63 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,91 (d, 6H).



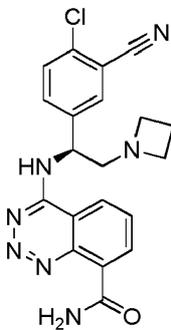
- 15 (S)-4-((2-(Azetidín-1-il)-1-(3,4-diclorofenil)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (16)

Se preparó el compuesto 16 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (S)-2-(azetidín-1-il)-1-(3,4-diclorofenil)etanamina con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [417 (M+1)].



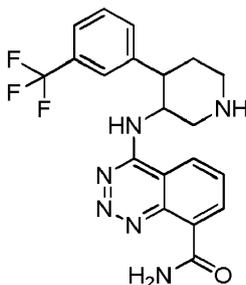
(S)-4-((1-(4-Cloro-3-cianofenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (17)

5 Se preparó el compuesto 17 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (S)-5-(1-amino-2-(dimetilamino)etil)-2-clorobenzonitrilo con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [397 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,31 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 5,78 (q, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,24 (s, 6H).



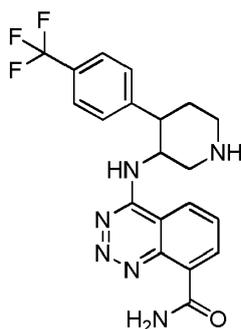
(S)-4-((2-(Azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-cianofenil)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (18)

10 Se preparó el compuesto 18 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar (S)-5-(1-amino-2-(azetidin-1-il)etil)-2-clorobenzonitrilo con 4-hidroxibenzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida para dar el compuesto del título. CL-EM [408 (M+1)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,31 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,03 (t, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 3,21-3,12 (m, 4H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H).



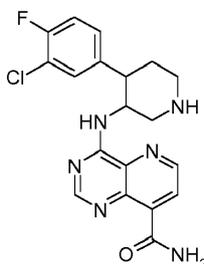
4-((4-(3-(Trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (21)

15 Se preparó el compuesto 21 siguiendo el esquema de síntesis general 9 en el que se hizo reaccionar amida del ácido 4-hidroxi-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxílico con 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título. CL-EM [417 (M+H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 - 7,89 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 5,42 - 5,26 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,35 (td, 1H), 3,23 - 2,90 (m, 2H), 2,52 - 2,00 (m, 2H).



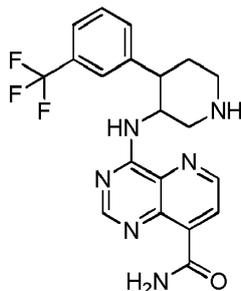
4-((4-(4-(Trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (22)

- 5 Se preparó el compuesto 22 siguiendo el esquema de síntesis general 9 en el que se hizo reaccionar amida del ácido 4-hidroxi-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxílico con 3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título. CL-EM [417 (M+H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 9,04 - 8,92 (m, 1H), 8,61 - 8,43 (m, 3H), 8,11 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 5H), 5,58 - 5,44 (m, 1H), 3,71 - 3,44 (m, 4H), 3,30 - 3,09 (m, 1H), 2,81 - 2,60 (m, 1H), 2,08 (d, 1H).



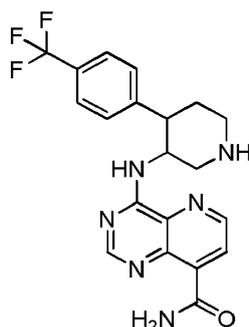
4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (23)

- 10 Se preparó el compuesto 23 siguiendo el esquema de síntesis general 9 en el que se hizo reaccionar amida del ácido 4-hidroxi-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico con 3-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título. CL-EM [401 (M+H)].



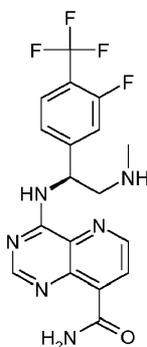
4-((4-(3-(Trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (24)

- 15 Se preparó el compuesto 24 siguiendo el esquema de síntesis general 9 en el que se hizo reaccionar amida del ácido 4-hidroxi-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico con 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título. CL-EM [417 (M+H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,78 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,03 - 8,95 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,88 - 8,73 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (q, 1H), 7,43 (d, 2H), 5,22 - 5,02 (m, 1H), 3,60 - 3,38 (m, 3H), 3,14 (q, 1H), 2,99 (q, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,08 (dt, 2H).



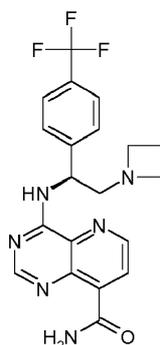
4-((4-(4-(Trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (25)

5 Se preparó el compuesto 25 siguiendo el esquema de síntesis general 9 en el que se hizo reaccionar amida del ácido 4-hidroxi-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico con 3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título. CL-EM [417 (M+H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,93 - 8,82 (m, 1H), 8,82 - 8,70 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,48 (t, 4H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 3,75 - 3,42 (m, 1H), 3,26 - 3,06 (m, 1H), 2,02 (d, 1H).



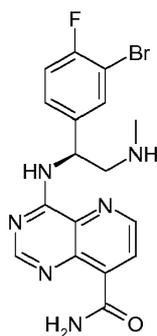
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (26)

10 Se preparó el compuesto 26 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [409 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,01 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 1H), 8,25 - 8,10 (m, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (s, 1H).



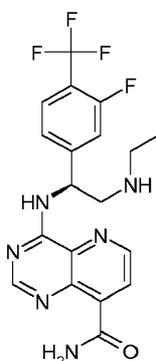
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (27)

20 Se preparó el compuesto 27 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con diclorhidrato de (S)-2-azetidín-1-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [417 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,50 (m, 3H), 5,36 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,21 - 2,99 (m, 4H), 2,84 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,92 (p, J = 6,9 Hz, 2H).



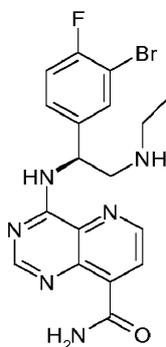
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (28)

- 5 Se preparó el compuesto 28 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido beis. CL/EM [419 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,40 (d, 1H), 9,02 (dd, 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 - 7,76 (m, 1H), 7,55 (ddd, 4,7, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (td, 1H), 5,88 - 5,57 (m, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).



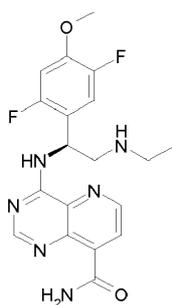
Amida del ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (29)

- 10 Se preparó el compuesto 29 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. CL/EM [423 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 12,5, 8,1 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H).



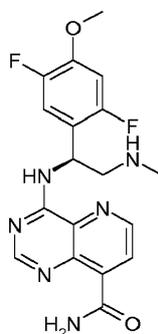
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (30)

- 20 Se preparó el compuesto 30 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [434 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,51 (m, 1H), 3,55 - 3,36 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,93 - 2,69 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H).



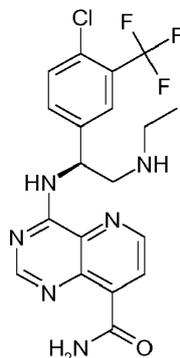
Amida del ácido 4-[(S)-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (31)

5 Se preparó el compuesto 31 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. CL/EM [403 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 26,0 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 12,1, 7,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,5, 7,3 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 12,3, 8,5 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).



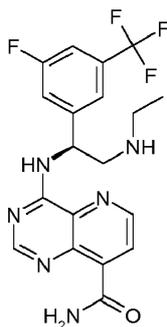
10 Amida del ácido 4-[(S)-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (32)

15 Se preparó el compuesto 32 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [389 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 - 9,86 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,24 - 8,07 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 12,1, 7,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,5, 7,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,11 (dd, *J* = 12,3, 8,5 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).



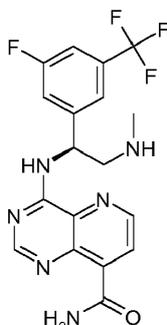
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (33)

20 Se preparó el compuesto 33 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido beis. CL/EM [439 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,17 (dd, *J* = 12,4, 8,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 12,4, 5,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).



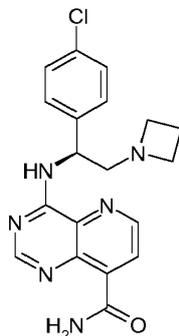
Amida del ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (34)

5 Se preparó el compuesto 34 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. CL/EM [423 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,73-5,28 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,56 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



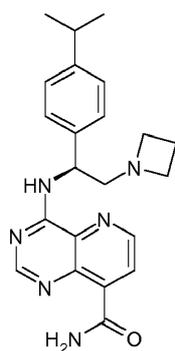
10 Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (35)

15 Se preparó el compuesto 35 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [409 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,15 (dd, J = 12,3, 8,3 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 12,3, 5,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).



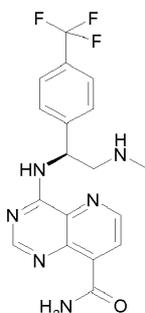
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidino-1-il-1-(4-cloro-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (36)

20 Se preparó el compuesto 36 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con diclorhidrato de (S)-2-azetidino-1-il-1-(4-cloro-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM [383(M+H)]; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,94 (s, 1H), 9,27 - 8,84 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,37 - 4,98 (m, 2H), 3,16 - 2,94 (m, 3H), 2,78 (dd, J = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 2,07 - 1,65 (m, 2H).



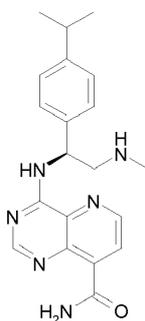
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidino-1-il-1-(4-isopropil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (37)

5 Se preparó el compuesto 37 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con diclorhidrato de (S)-2-azetidino-1-il-1-(4-isopropil-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM [391 (M+H)]; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,38 - 8,87 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,60 - 4,97 (m, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 5H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 2,02 - 1,72 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H).



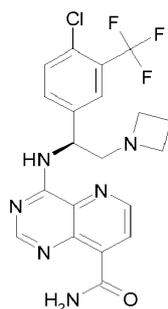
10 Amida del ácido 4-[(S)-2-metilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (38)

15 Se preparó el compuesto 38 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [391 (M+H)]; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (s, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 12,2, 4,9 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).



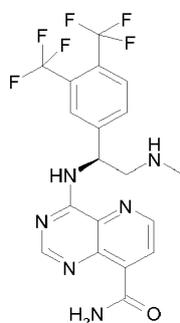
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-isopropil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (39)

20 Se preparó el compuesto 39 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar una mezcla de 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (G) y 4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-8-carboxilamida (H) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-isopropil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida. Se aisló el compuesto del título como producto principal (sólido blanco). CL/EM [365 (M+H)]; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,92 - 5,76 (m, 1H), 3,89 - 3,65 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H).



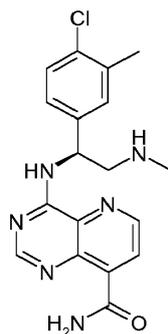
4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (41)

5 Se preparó el compuesto 41 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (G) con diclorhidrato de (S)-2-(azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)etanamina para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM [451 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,38 (t, 1H), 3,11 (ddd, 5H), 2,84 (dd, 1H), 1,93 (p, 2H). Cl₅₀ p70S6K: 1,6 nM, Akt: 11 nM.



4-[(S)-1-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (43)

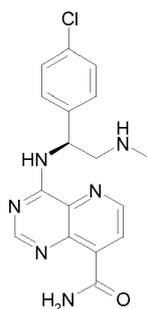
10 Se preparó el compuesto 43 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [459 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,98 (q, 2H), 5,62 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,32 (d, 3H).



15

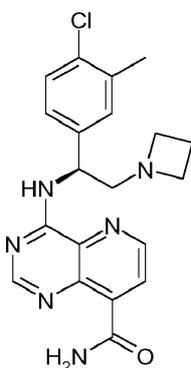
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (44)

20 Se preparó el compuesto 44 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-cloro-3-metil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [371 (M+H)]; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,54 - 5,26 (m, 1H), 3,21 - 3,03 (m, 1H), 3,00 - 2,77 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,78 (s, 1H).



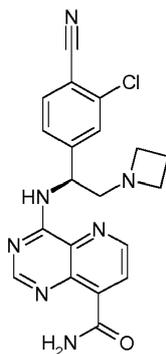
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (45)

5 Se preparó el compuesto 45 siguiendo el esquema de síntesis general 8 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [357 (M+H)].



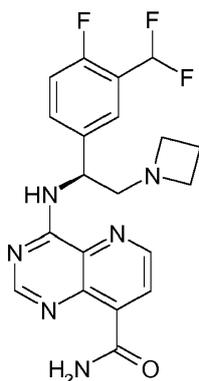
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (46)

10 Se preparó el compuesto 46 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con diclorhidrato de (S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM [397 (M+H)]; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 2H), 5,34 - 5,17 (m, 1H), 3,20 - 2,98 (m, 5H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,01 - 1,84 (m, 1H).



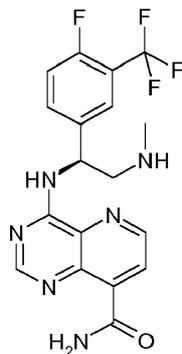
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-cloro-4-ciano-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (47)

15 Se preparó el compuesto 47 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de 4-((S)-1-amino-2-azetidín-1-il-etil)-2-cloro-benzonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [409 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,27 - 2,97 (m, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,01 - 1,83 (m, 4H).



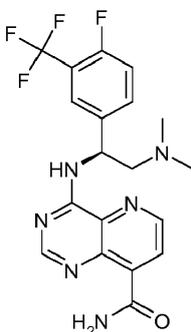
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (48)

5 Se preparó el compuesto 48 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de (S)-2-azetidín-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [409 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,34 (dd, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 4H), 2,84 (dd, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 2H).



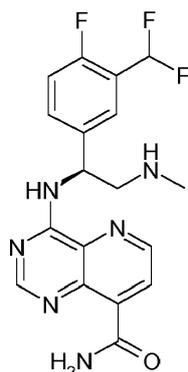
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (49)

10 Se preparó el compuesto 49 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [409 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,47 (d, 3H), 7,72 (dd, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,41 (d, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H).



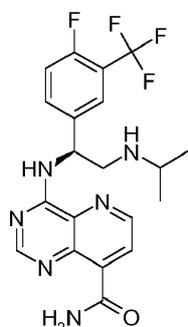
Amida del ácido 4-[(S)-2-dimetilamino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (50)

15
20 Se preparó el compuesto 50 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de (S)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N₂,N₂-dimetil-etane-1,2-diamina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [423 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,55 - 8,42 (m, 3H), 7,90 - 7,73 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,17 (s, 6H).



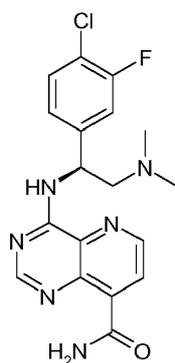
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (51)

5 Se preparó el compuesto 51 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [391 (M+H)].



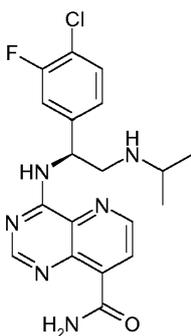
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (52)

10 Se preparó el compuesto 52 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-isopropil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [437 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,49 (t, 3H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,14 (dt, 2H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 1,03 (t, 6H).



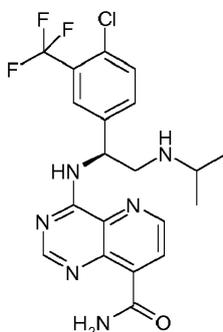
15 Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (53)

20 Se preparó el compuesto 53 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-N₂,N₂-dimetil-etano-1,2-diamina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [390 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 10,34 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,29 (s, 6H).



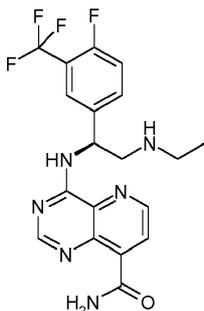
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (54)

5 Se preparó el compuesto 54 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-N-isopropil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [404 (M+H)].



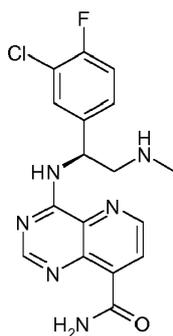
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (55)

10 Se preparó el compuesto 55 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con N-[(S)-2-amino-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-isopropil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [454 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 0,96 (dd, 6H).



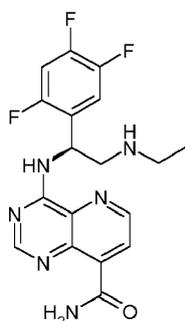
Amida del ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (56)

15 Se preparó el compuesto 56 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [423 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,62 - 2,52 (q, 2H), 0,97 (t, 3H).



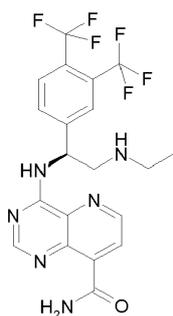
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (57)

- 5 Se preparó el compuesto 57 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [376 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,46 (dd, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,34 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (58)

- 10 Se preparó el compuesto 58 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [391 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (td, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67 - 2,55 (q, 2H), 0,98 (t, 3H).



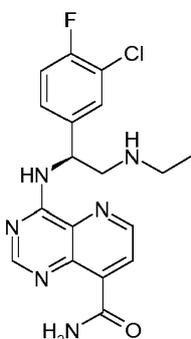
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (59)

- 15
20 Se preparó el compuesto 59 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [473 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,99 (q, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,58 (d, 2H), 0,98 (t, 3H).



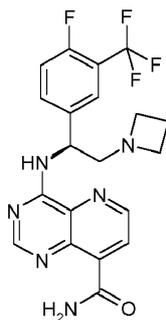
Amida del ácido 4-[(S)-2-metilamino-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (60)

5 Se preparó el compuesto 60 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [377 (M+H)].



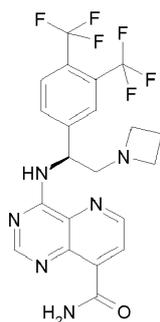
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (61)

10 Se preparó el compuesto 61 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-N-etil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [390 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,57 (dt, 2H), 0,98 (t, 3H).



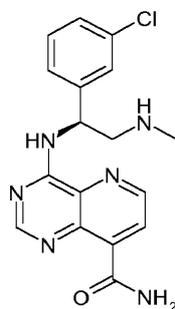
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (62)

15 Se preparó el compuesto 62 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con (S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [390 (M+H)].



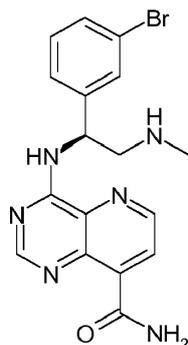
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (63)

5 Se preparó el compuesto 63 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con (S)-2-azetidín-1-il-1-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [485 (M+H)].



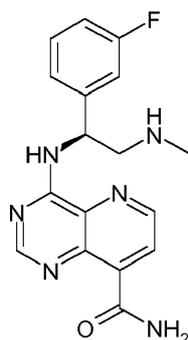
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (64)

10 Se preparó el compuesto 64 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título. CL/EM [357 (M+H)] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H)



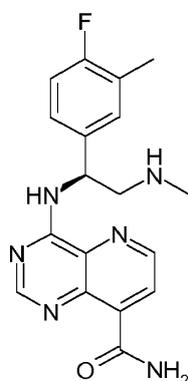
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-bromo-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (65)

15 Se preparó el compuesto 65 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título. CL/EM [401, 403 (M+H)] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H)



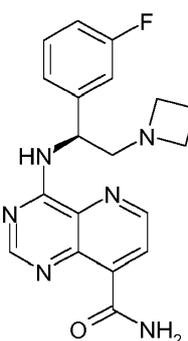
Amida del ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (66)

5 Se preparó el compuesto 66 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título. CL/EM [341 (M+H)].



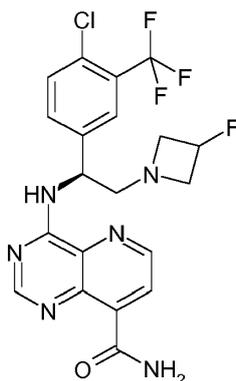
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (67)

10 Se preparó el compuesto 67 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título. CL/EM [355 (M+H)] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).



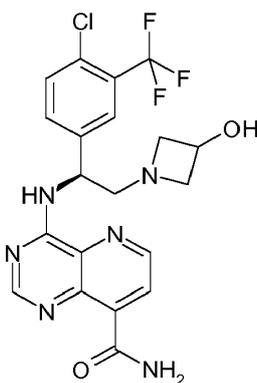
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (68)

15 Se preparó el compuesto 68 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de (S)-2-azetidín-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título. CL/EM [367 (M+H)] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 1,96 (m, 2H).



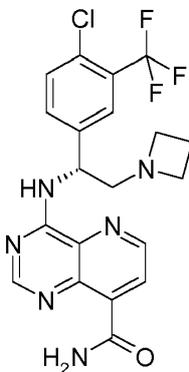
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-azetidin-1-il)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (69)

- 5 Se preparó el compuesto 69 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-azetidin-1-il)-etilamina para dar el compuesto del título. CL/EM [469 (M+H)] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (m, 5,6 Hz, 1H).



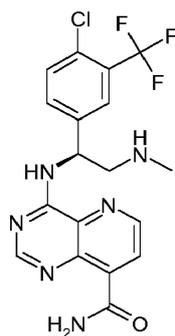
- 10 Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (70)

Se preparó el compuesto 70 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etilamina para dar el compuesto del título. CL/EM [467 (M+H)].



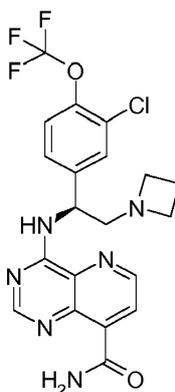
- 15 4-[(R)-2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (71)

Se preparó el compuesto 71 siguiendo el esquema de síntesis general 7 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de (R)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina para dar el compuesto del título. CL/EM [451 (M+H)].



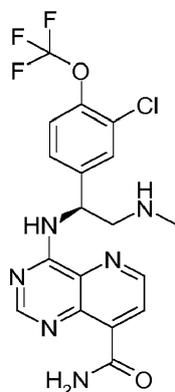
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (72)

5 Se preparó el compuesto 72 siguiendo el esquema de síntesis general 10 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilato de metilo (I) con N-[(S)-2-amino-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar el compuesto del título. CL/EM [425 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,00 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,13 (dd, J = 12,3, 8,3 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 12,4, 5,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (s, 1H).



10 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (73)

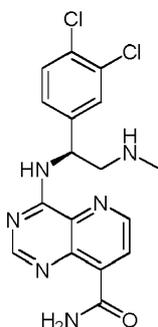
15 Se preparó el compuesto 73 siguiendo el esquema de síntesis general 11 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de (S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamina para dar 33 mg del compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [467 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,33 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,13 (hept, J = 6,7 Hz, 4H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 12,0, 5,8 Hz, 1H), 1,92 (p, J = 7,0 Hz, 2H).



20 4-[(S)-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (74)

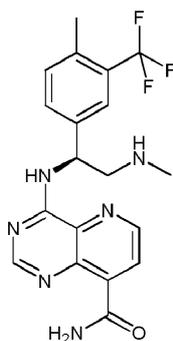
Se preparó el compuesto 74 siguiendo el esquema de síntesis general 11 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con clorhidrato de N-[(S)-2-amino-2-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida para dar 57 mg del compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM [441 (M+H)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 9,35 - 9,22 (m, 1H), 9,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39

(d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,26 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).



4-[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (75)

- 5 Se preparó el compuesto 75 siguiendo el esquema de síntesis general 11 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con N-[(S)-2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida. CL/EM [391 (M+H)], ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,94 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-metilamino-1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (76)

- 15 Se preparó el compuesto 76 siguiendo el esquema de síntesis general 11 en el que se hizo reaccionar 4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxamida (G) con N-[(S)-2-amino-2-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida. CL-EM [405 (M+1)]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,15 (dd, J = 12,4, 8,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 12,3, 5,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,30 (s, 3H).

EJEMPLO 3: Ensayo enzimático de p70S6K

- 20 Se diluyeron compuestos inhibidores de p70S6K y se sembraron en placa en placas de 96 pocillos. Entonces se añadió una mezcla de reacción que incluía los siguientes componentes a la placa de compuestos para iniciar la reacción enzimática: se mezcló p70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) con ATP 24 μM en un tampón de ensayo que contenía Hepes 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Brij al 0,015% y 1 μM del péptido sustrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia de proteína ribosómica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). Se incubó la reacción durante 90 min a 25°C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. Se analizó la proporción de sustrato y producto (fosforilado) en un instrumento Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de -1,4 psi, y voltajes anteriores y posteriores de -3000 y -700, respectivamente. Se resolvieron los picos de productos antes de los picos de sustratos en los cromatogramas resultantes. Para evaluar el potencial inhibidor de los compuestos, se determinaron los valores de CI₅₀, tal como se mostró anteriormente.

EJEMPLO 4: Ensayo de AKT/PKB cinasa

- 30 Con el fin de medir la inhibición de AKT en el instrumento Caliper Life Sciences LC3000, se usó un instrumento de manipulación de líquidos TTP Mosquito para colocar 125 nl de la concentración apropiada de inhibidor en el 100% de DMSO (para el cálculo de la curva de respuesta a la dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos. A esta reacción, se le añadieron los siguientes componentes hasta un volumen final de 12,5 μl:

His-AKT 0,1 ng/μl (longitud completa) (Invitrogen, n.º de parte P2999, n.º de lote 641228C);

ATP 160 μ M (Fluka, 02055);

DTT 1 mM (Sigma, D0632);

MgCl₂ 1 mM (Sigma, M1028);

péptido sustrato 1 μ M (secuencia FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH₂), sintetizado por

5 Tufts Peptide Synthesis service;

HEPES 100 mM pH 7,5 (Calbiochem, 391338); y

Brij-35 al 0,015% (Sigma, B4184).

10 Se incubó la reacción durante 90 min a 25°C, y luego se detuvo mediante la adición de 70 μ l de tampón de detención (HEPES 100 mM pH 7,5, Brij-35 0,015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)). Se leyó la placa en un instrumento Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de desplazamiento de movilidad fuera del chip, usando los siguientes parámetros para un chip de 12 boquillas: presión de examen -2,3 psi, voltaje anterior -500 y voltaje posterior -3000. Estas condiciones provocan que el sustrato no fosforilado y el producto fosforilado se resuelvan como picos separados permitiendo la medición directa del porcentaje de conversión de sustrato en producto. El porcentaje de conversión se representó gráficamente frente a la concentración de inhibidor para producir una curva de respuesta a la dosis sigmoidea, a partir

15 de la cual se calculó una CI₅₀.

Los valores para los ensayos de inhibición enzimática de p70S6K y AKT para compuestos seleccionados expuestos en la sección experimental se presentan en la tabla 1. Los datos se presentan tal como sigue:

+++++: < 25 nM;

++++: 25 - 100 nM;

20 +++: 101 nM - 500 nM;

++: 501 nM - 1000 nM;

+: > 1 μ M.

Tabla 1: Inhibición enzimática de p70S6K mediante compuestos descritos por la fórmula (I)

Compuesto	CI ₅₀ p70S6K (nM)	CI ₅₀ AKT (nM)
1	+++	+
2	+++++	+
3	+	+
4	+++++	+
5	+	+
6	++	+
7	+	+
8	++++	+
9	++	+
10	+++++	+++
11	++++	+++
12	+++++	+++++
13	+++++	+++++
14	+++++	+++++
15	+++++	+++++
16	+++++	+++++
17	++++	+++
18	+++++	+++
21	+++++	+++++
22	+++++	+++
23	++++	+++
24		
25	+++++	++
26	+++++	+++++
27	+++++	+++
28	+++++	+++++
29	+++++	++++
30	+++++	++++

31	++++	+
32	+++++	+++
33	+++++	++++
34	++++	+++
35	+++++	++++
36	+++++	+++
37	+++++	++
38	+++++	++++
39	+++++	+++
41	+++++	+++++
43	+++++	+++++
44	+++++	+++++
45	+++++	++++
46	+++++	+++++
47	+++++	+++++
48	+++++	+++++
49	+++++	+++++
50	+++++	++++
51	+++++	+++++
52	++++	+++
53	+++++	++++
54	++++	+++
55	+++	+++
56	+++++	++++
57	+++++	+++++
58	++++	+++
59	+++++	+++++
60	++++	++++
61	+++++	++++
62	+++++	+++++
63	+++++	+++++
64	+++++	+++++
65	+++++	+++++
66	+++++	+++++
67	+++++	+++++
68	+++++	++++
69	+++++	++++
70	+++++	++++
71	++	+
72	+++++	+++++
73	+++++	++++
74	+++++	++++
75	+++++	+++++
76	+++++	+++++

EJEMPLO 5: Preparaciones farmacéuticas

- 5 (A) Viales de inyección: Una disolución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua bidestilada se ajustan a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esterilizan por filtración, se transfieren a viales de inyección, se liofilizan en condiciones estériles y se sellan en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.
- (B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.
- 10 (C) Disolución: Se prepara una disolución a partir 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8 y la disolución se enrasa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta disolución podría usarse en forma de gotas oculares.
- (D) Pomada: Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

(E) Comprimidos: Una mezcla de 1 kg de un principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa para dar comprimidos de una manera convencional de tal modo que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

5

(F) Comprimidos recubiertos: Se presan los comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

(G) Cápsulas: Se introducen 2 kg de un principio activo según la invención en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

10

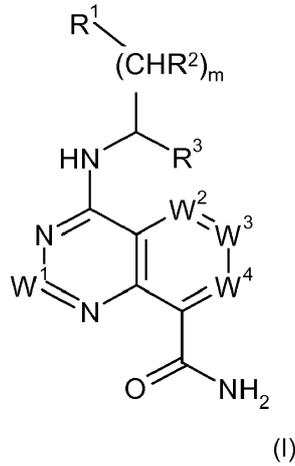
(H) Ampollas: Una disolución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

15

(I) Aerosol de inhalación: Se disuelven 14 g de un principio activo según la invención en 10 l de disolución de NaCl isotónica, y la disolución se transfiere a recipientes de aerosol disponibles comercialmente con un mecanismo de bomba. La disolución podría pulverizarse en la boca o la nariz. Una atomización del aerosol (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 W¹ es CH,
 W² es N,
 W³ es CH,
 W⁴ es CH;

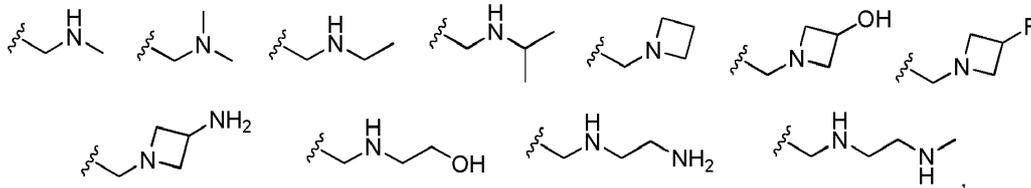
o en la que

- 10 W¹ es N,
 W² es CH,
 W³ es CH,
 W⁴ es CH;

- 15 R¹ es fenilo o piridilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NYY, NYSO₂Y, NYY, NO₂, OCN, SCN, SH ;

R² es Y,

R³ es H,



- 20 o

R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos cada uno forman -(CH₂)_n-NY-(CH₂)_p;

Y es H o A;

A es alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal;

- 25 Hal es F, Cl, Br o I;

m es 0 o 1;

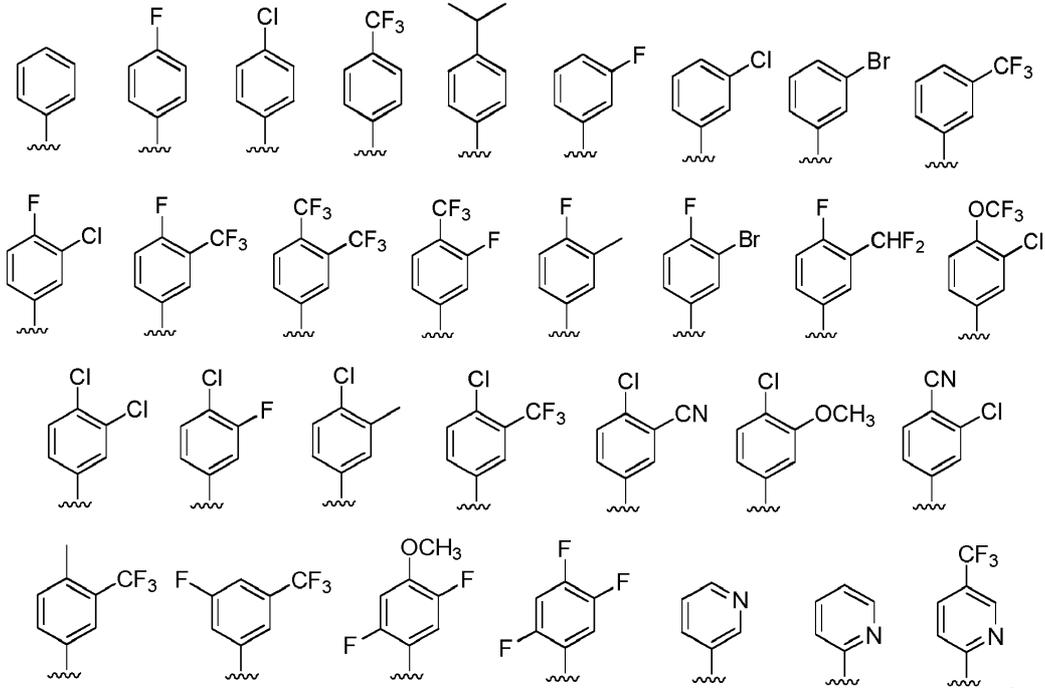
cada n o p es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

q es 2, 3, 4, 5 o 6;

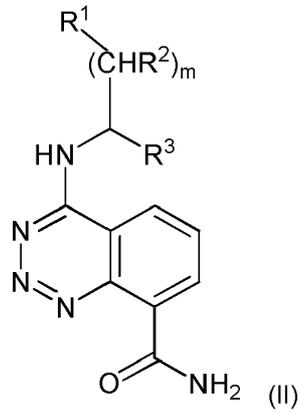
y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es

5



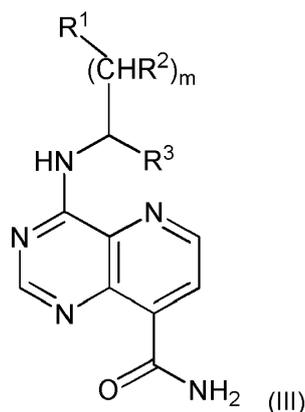
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, de fórmula (II):



10

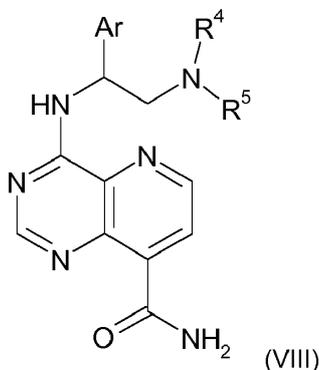
y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, de fórmula (III):



y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, de fórmula (VIII):



5 en la que

Ar es fenilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NY, NYSO₂Y, NY, NO₂, OCN, SCN, SH,

R⁴ es metilo, y

R⁵ es H, o

10 R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno forman un anillo de azetidina;

y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Ar es fenilo sustituido con uno o dos de Cl o CF₃.

7. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de

4-(3-trifluorometil-bencilamino)-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (1);

15 4-((3,4-diclorobencil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (2);

4-((piridin-3-ilmetil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (3);

4-((4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (4);

4-((piridin-2-ilmetil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (5);

4-(bencilamino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (6);

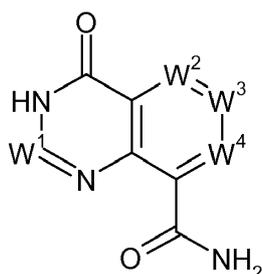
20 4-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (7);

4-((4-(trifluorometil)bencil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (8);

4-((3-fluorobencil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (9);

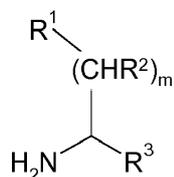
- (S)-4-((2-(azetidín-1-il)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)etil)amino)-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (10);
- (S)-4-((1-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (11);
- (S)-4-((2-(azetidín-1-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (12);
- (S)-4-((1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (13);
- 5 (S)-4-((2-(azetidín-1-il)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (14);
- (S)-4-((1-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (15);
- (S)-4-((2-(azetidín-1-il)-1-(3,4-diclorofenil)etil)amino)[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (16);
- (S)-4-((1-(4-cloro-3-cianofenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)-benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (17);
- (S)-4-((2-(azetidín-1-il)-1-(4-cloro-3-cianofenil)etil)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (18);
- 10 4-((4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidín-3-il)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (21);
- 4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidín-3-il)amino)benzo[d][1,2,3]triazin-8-carboxamida (22);
- 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piperidín-3-ilaminol-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxamida (23);
- 4-((4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidín-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxamida (24);
- 4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidín-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxamida (25);
- 15 amida del ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (26);
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (27);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (28);
- amida del ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (29);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (30);
- 20 amida del ácido 4-[(S)-1-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (31);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (32);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (33);
- amida del ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (34);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (35);
- 25 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (36);
- amida del ácido 4-f[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-isopropil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (37);
- amida del ácido 4-[(S)-2-metilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (38);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-isopropil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (39);
- 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilaminol-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxamida (41);
- 30 4-[(S)-1-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxilamida (43);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (44);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (45);
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (46);
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-cloro-4-ciano-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (47);
- 35 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (48);
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (49);
- amida del ácido 4-[(S)-2-dimetilamino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidín-8-carboxílico (50);

- amida del ácido 4-[(S)-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilaminol-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (51);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (52);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (53);
 5 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (54);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (55);
 amida del ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilaminol-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (56);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (57);
 amida del ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (58);
 10 amida del ácido 4-[(S)-1-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (59);
 amida del ácido 4-[(S)-2-metilamino-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etilaminol-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (60);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-etilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (61);
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (62);
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (63);
 15 amida del ácido 4-[(S)-1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (64);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(3-bromo-fenil)-2-metilamino-etilaminol-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (65);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (66);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (67);
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (68);
 20 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-azetidín-1-il)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (69);
 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (70);
 4-[(R)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (71);
 25 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etilaminol-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (72);
 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (73);
 4-[(S)-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (74);
 4-[(S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxilamida (75); y
 amida del ácido 4-[(S)-2-metilamino-1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pirido[3,2-d]pirimidin-8-carboxílico (76).
 30 8. Método para fabricar un compuesto de fórmula (I), que comprende las etapas de:
 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

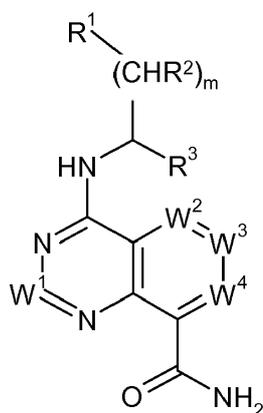
en la que W^1 , W^2 , W^3 y W^4 son tal como se definen en la reivindicación 1,
con un compuesto de fórmula (X)



(X)

en la que R^1 , R^2 , R^3 y m son tal como se definen en la reivindicación 1,

5 para producir un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 y m son tal como se definen en la reivindicación 1;

y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

10 9. Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

10. Composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo junto con excipientes farmacéuticamente tolerables.

15 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de una enfermedad seleccionada de trastornos hiperproliferativos, cáncer, metástasis, tumores, trastornos de angiogénesis, angiogénesis tumoral, hiperplasia benigna, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi, enfermedades de la próstata relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, inflamación, pancreatitis, retinopatía, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética, diabetes, dolor,
20 reestenosis, psoriasis, eccema, esclerodermia y degeneración macular relacionada con la edad.