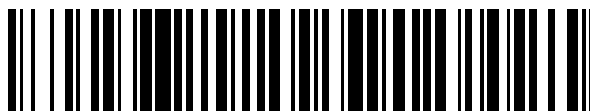


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 541**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2009 E 09820579 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2336132**

54 Título: **Derivado de morfolinopurina**

30 Prioridad:

14.10.2008 JP 2008264797

20.05.2009 JP 2009121690

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

01.04.2014

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)

3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku

Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

NAKAYAMA, KIYOSHI;

SETOGUCHI, MASAKI;

TOMINAGA, YUICHI;

SAITOU, MASANORI;

ODAGIRI, TAKASHI y

SUGITA, KAZUYUKI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 452 541 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

Derivado de morfolinopurina

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un compuesto que inhibe la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y / o la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) que tiene una estructura de derivado de morfolinopurina novedosa.

Técnica anterior

10 La PI3K es una quinasa lipídica conocida por desempeñar un importante papel en el crecimiento celular, la supervivencia, la movilidad, y similares. Se sabe que las PI3K de Clase I (PI3K α , PI3K β , PI3K δ , PI3K γ) se activan por un receptor de la tirosina quinasa o GPCR para generar fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP3) para activar Akt. Se ha notificado que la Akt activada regula el crecimiento celular, la supervivencia, la angiogénesis y similares mediante la fosforilación de TSC2, GSK3 β , MDM2, FOXO, BAD, y similares (documento no de patente 1).

15 Se sabe que p110 α , una subunidad catalítica de PI3K α , está activada en el cáncer de colon, cáncer de mama, tumor de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de ovario y similares debido a una mutación de la misma. Además, se sabe que la ruta de PI3K-Akt también está activada en los cánceres en los que PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que desfosforila PIP3, está inactivada (por ejemplo, cáncer de próstata y melanoma) y los cánceres en los que p110 α está sobreexpresada (por ejemplo, cáncer de ovario y cáncer de pulmón). Por lo tanto, se sugiere que un fármaco que muestra un efecto inhibitorio de PI3K puede inhibir el crecimiento y la supervivencia celular, la angiogénesis y similares mediante la supresión de la activación de Akt para bloquear la ruta de PI3K-Akt, y se espera que sea útil como un agente terapéutico anticancerígeno (documentos no de patente 2 y 3).

20 Los compuestos que tienen actividad inhibitoria de PI3K que se han notificado incluyen derivados de piridinilfuranopirimidina (documento no de patente 4 y documento de patente 1), derivados de tienopirimidina y derivados de furopirimidina (documentos de patente 2 a 5), derivados de pirimidina (documentos de patente 6 a 15), derivados de piridopirimidinona (documentos de patente 16 y 17) y derivados de imidazoquinolina (documento no de patente 5 y documento de patente 18). Un compuesto que tiene un átomo de hidrógeno en Ra y en la 8^a posición del anillo de purina y un grupo 3-hidroxifenilo en la 2^a posición en la fórmula general (I) que se describe en lo que sigue se ha notificado como un inhibidor de PI3K (documento de patente 19).

25 La diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) es una serina-treonina quinasa activada por una señal procedente de un factor de crecimiento (por ejemplo, insulina) a través de la ruta de PI3K-Akt (documento no de patente 6). Se cree que la mTOR activa la traducción de ARNm y similares mediante la fosforilación de S6K1 y 4E-BP1 y promueve la síntesis de proteínas implicadas en el crecimiento celular, la angiogénesis, y similares (por ejemplo, c-myc, ciclina D1, y HIF-1 α).

30 Se sabe que la rapamicina, un agente antibacteriano macrólido, inhibe la actividad quinasa de mTOR mediante la formación de un complejo con FKBP12 y mTOR en la célula. En la actualidad, se encuentran en curso estudios clínicos de derivados de la rapamicina, tal como CCI-779, como agentes anticancerígenos.

35 Mientras tanto, recientemente se ha revelado que algunas actividades de la mTOR quinasa no se inhiben por la rapamicina (por ejemplo, la actividad de fosforilación de Akt). Se ha notificado que mTOR forma por lo menos dos complejos, específicamente, el complejo 1 de mTOR susceptible a la rapamicina (mTORC1) (complejo que contiene raptor y similares) y el complejo 2 de mTOR no susceptible a la rapamicina (mTORC2) (complejo que contiene rictor y similares). Debido a que un fármaco que muestra un efecto inhibitorio sobre la mTOR quinasa puede inhibir tanto mTORC1 como mTORC2, se espera que este tenga un efecto terapéutico más amplio como agente anticancerígeno que la rapamicina (documento no de patente 7).

40 Como compuestos que tienen actividad inhibitoria de mTOR, se han notificado derivados de piridopirimidina (documento de patente 20), derivados de imidazopirazina (documento de patente 21) y similares.

45 Como compuestos que inhiben tanto PI3K como mTOR, se han notificado derivados de imidazopirimidina (documento de patente 22), derivados de 2-morfolinopurina (documento de patente 23) y derivados de 2-morfolinopurina sustituidos con un resto pirimidina en la posición 6 (documento de patente 24).

Como compuestos que inhiben PI3K δ de forma más selectiva que otros subtipos de PI3K, se han notificado derivados de morfolinopurina sustituidos con un resto indol en la posición 2 (documento de patente 25).

Lista de citas**50 Documentos de patente**

Documento de patente 1: Patente de Japón abierta a inspección pública con N° 2005/120102

Documento de patente 2: WO2008/070740

Documento de patente 3: WO2007/127183

- Documento de patente 4: WO2007/129161
 Documento de patente 5: WO2007/122410
 Documento de patente 6: WO2007/084786
 Documento de patente 7: WO2008/098058
 Documento de patente 8: WO2008/032072
 Documento de patente 9: WO2008/032060
 Documento de patente 10: WO2008/032036
 Documento de patente 11: WO2008/032033
 Documento de patente 12: WO2008/032089
 Documento de patente 13: WO2008/032091
 Documento de patente 14: WO2008/032086
 Documento de patente 15: WO2008/032028
 Documento de patente 16: WO2007/044698
 Documento de patente 17: WO2007/044813
 Documento de patente 18: WO2006/122806
 Documento de patente 19: GB2431156
 Documento de patente 20: WO2008/023161
 Documento de patente 21: WO2008/051493
 Documento de patente 22: publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con N° 2008/0233127
 Documento de patente 23: WO2009/045174
 Documento de patente 24: WO2009/045175
 Documento de patente 25: WO2009/053716

Documentos no de patente

- Documento no de patente 1: *Nature Rev. Cancer*, 5, 921 - 929 (2005)
 Documento no de patente 2: *Nature*, 441, 366 - 370 (2006)
 Documento no de patente 3: *Nature Rev. Genet.*, 7, 606 - 619 (2006)
 Documento no de patente 4: *Cell*, 125, 733 - 747 (2006)
 Documento no de patente 5: *Mol. Cancer Ther.*, 7 (7), 1851 - 1863 (2008)
 Documento no de patente 6: *Cancer Cell*, 12 (1), 9 - 22 (2007)
 Documentos no de patente 7: *Drug Discov. Today*, 12 (3 - 4), 112 - 124 (2007)

El documento WO 2008/116129 A2 desvela análogos de imidazolopirimidina, para tratar o evitar trastornos relacionados con PI3K y trastornos relacionados con mTOR.

El documento JP 2007 534687 T desvela compuestos de purina que se indica que tienen actividad de modulación de la proteína quinasa, particularmente para las p70S6 y / o Akt quinasas.

- El documento GB 864 145 A desvela compuestos de purina que se indica que tienen actividad de expansión coronaria, hipotensora, de control respiratorio, sedante, anti-pirética y / o analgésica.

Sumario de la invención

Problemas a solucionar por la invención

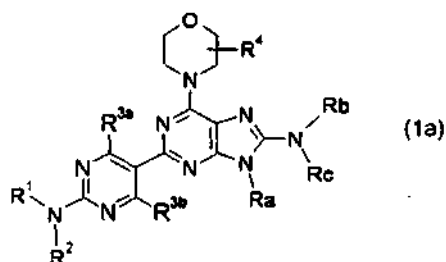
- Un objetivo de la presente invención es la provisión de un compuesto de bajo peso molecular biodisponible por vía oral novedoso que muestre una potente acción inhibitoria de PI3K y sostenida y un efecto antitumoral basado en el mismo.

Medios para solucionar los problemas

- Los inventores de la presente invención han realizado diversos estudios para conseguir el objetivo anterior. Como resultado, han descubierto que un compuesto novedoso que tiene una estructura de 6-morfolinopurina inhibe de manera sostenible la actividad de PI3K en tumores y muestra un potente efecto antitumoral en un modelo de ratón *in vivo* después de la administración oral del mismo, y han hallado que este grupo de compuestos puede usarse como un principio activo de un agente antitumoral biodisponible por vía oral, y por lo tanto han llevado a cabo la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes [1] a [46].

- [1] Un compuesto representado por la fórmula general (1a) o una sal del mismo:



en la que

5 cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, o un átomo de hidrógeno,

10 cada uno de R^{3a} y R^{3b} representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alcoxi C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilamino C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo di-alquilamino C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo amino, un átomo de hidrógeno,

15 R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A o un átomo de hidrógeno,

Ra representa un grupo representado por $-Y-R^5$, en el que

Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C_1-C_6 ,

20 R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo tetrahidrofuranilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, un grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, o un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo D, y

25 cada uno de Rb y Rc representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo E o un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo E:

30 Grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di-alquilamino C_1-C_6 , un grupo ciano, un grupo alquilamino C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 y un grupo oxo;

35 Grupo B: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di-alquilamino C_1-C_6 , un grupo ciano, un grupo alquilamino C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 y un grupo alquilcarbonilamino C_1-C_6 ;

40 Grupo D: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alquil-carbonilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 , un grupo cicloalquil C_3-C_8 alquilcarbonilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 y un grupo arilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A; y

45 Grupo E: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alcoxi C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilamino C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonil C_1-C_6 alquilamino C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonilamino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonil alquilamino C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilamino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonil alquilamino C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 alquilamino C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo

5 arilsulfonilamino alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonil alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilamino alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonil alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo ciano, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo oxo, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo cicloalquilcarbonilo C₃-C₈ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo cicloalquil C₃-C₈ alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilaminocarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilaminosulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroaril alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroaril alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, y un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



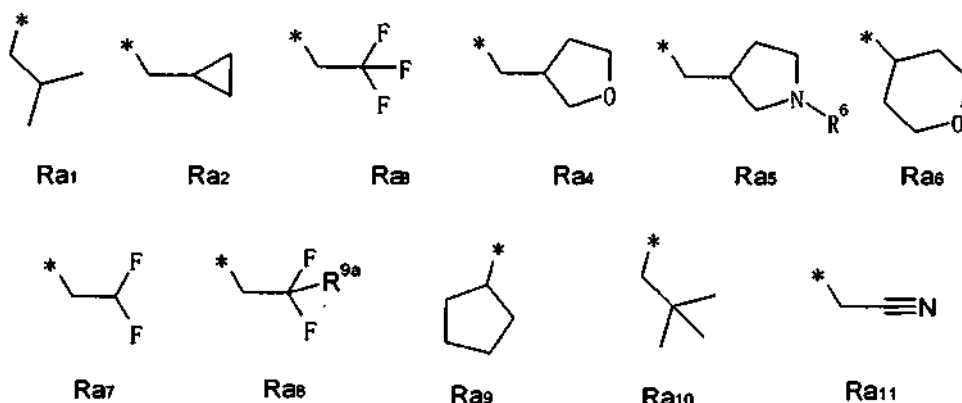
30 en la que n es cualquiera de 0 a 3, el Anillo A representa cualquiera de un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piridina, un anillo de morfolina, y un átomo o átomos de carbono que constituyen el anillo pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A.

35 [2] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal del mismo, en el que cada uno de R^{3a} y R^{3b} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halo alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno.

[3] El compuesto de acuerdo con [1] o [2] o una sal del mismo, en el que R¹ y R² son una combinación de un grupo alquilo C₁-C₆ y un átomo de hidrógeno o ambos representan un átomo de hidrógeno.

[4] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3] o una sal del mismo, en el que R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno.

[5] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4] o una sal del mismo, en el que Ra representa uno cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Ra₁ a Ra₁₁:

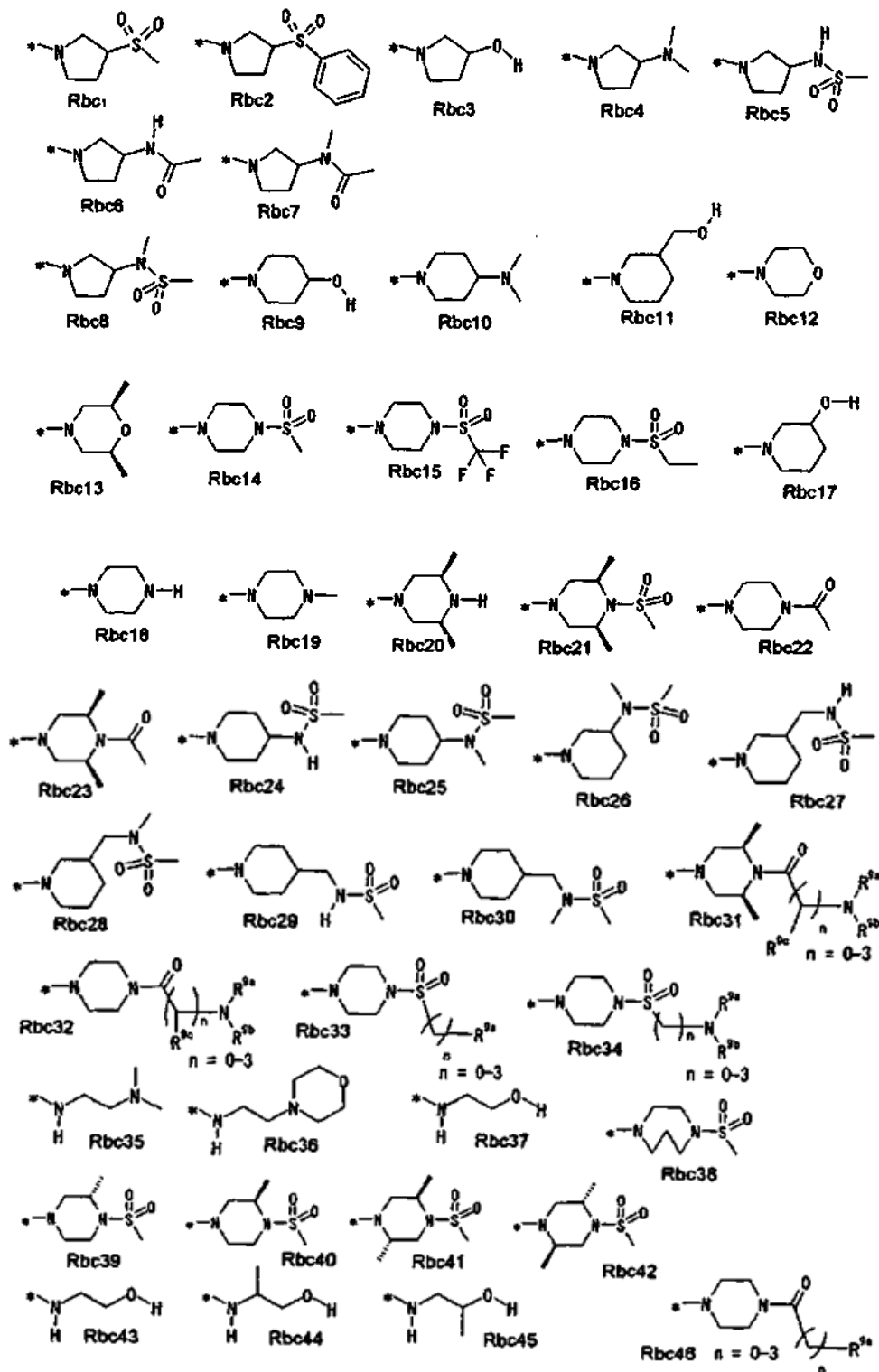


40 en las que, en la fórmula Ra₅, R⁶ representa -SO₂R⁸ o -COR⁸, en los que R⁸ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes y, en la fórmula Ra₈, R^{9a} representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino alquilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil alquilo C₁-C₆, un grupo carboxil alquilo C₁-C₆, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A.

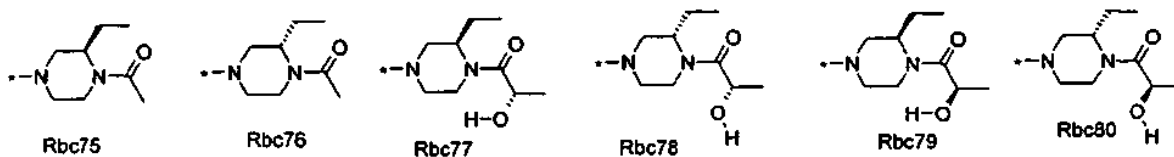
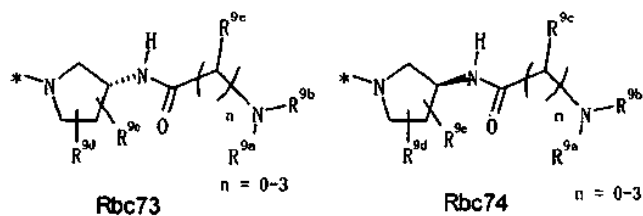
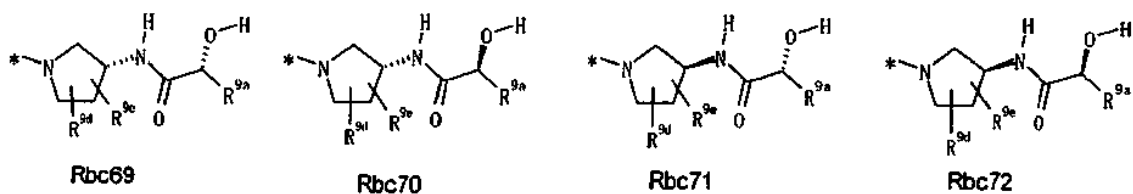
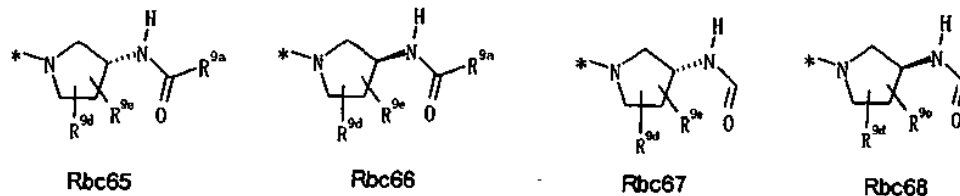
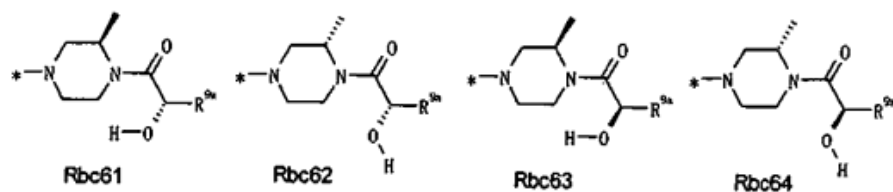
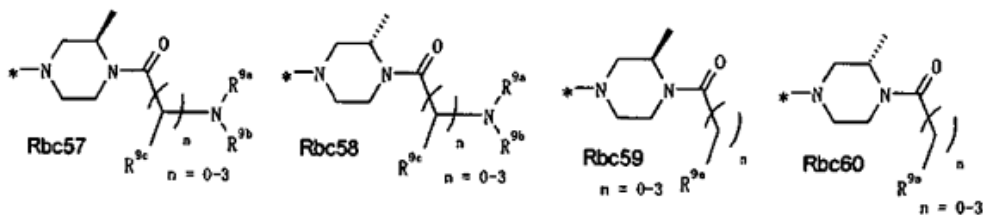
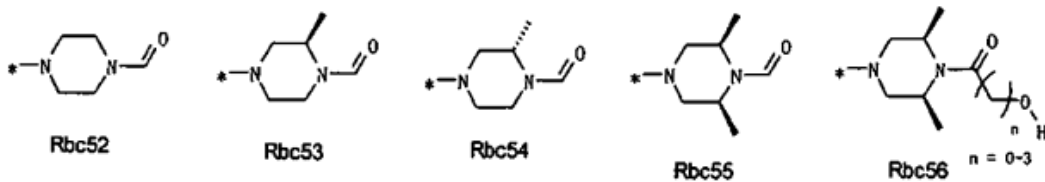
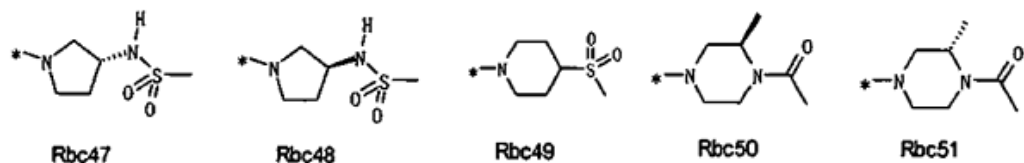
[6] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5] o una sal del mismo, en el que, cuando Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, el resto de grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros es un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperazina, o un anillo de piperidina.

5

[7] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo, en el que Rb, Rc, o un grupo formado por Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, son uno cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Rbc1 a Rbc80:

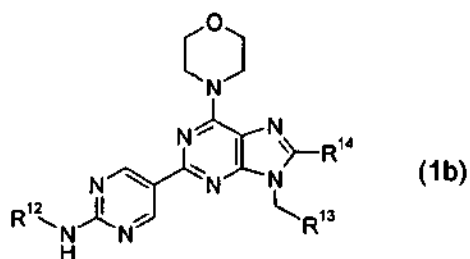


10



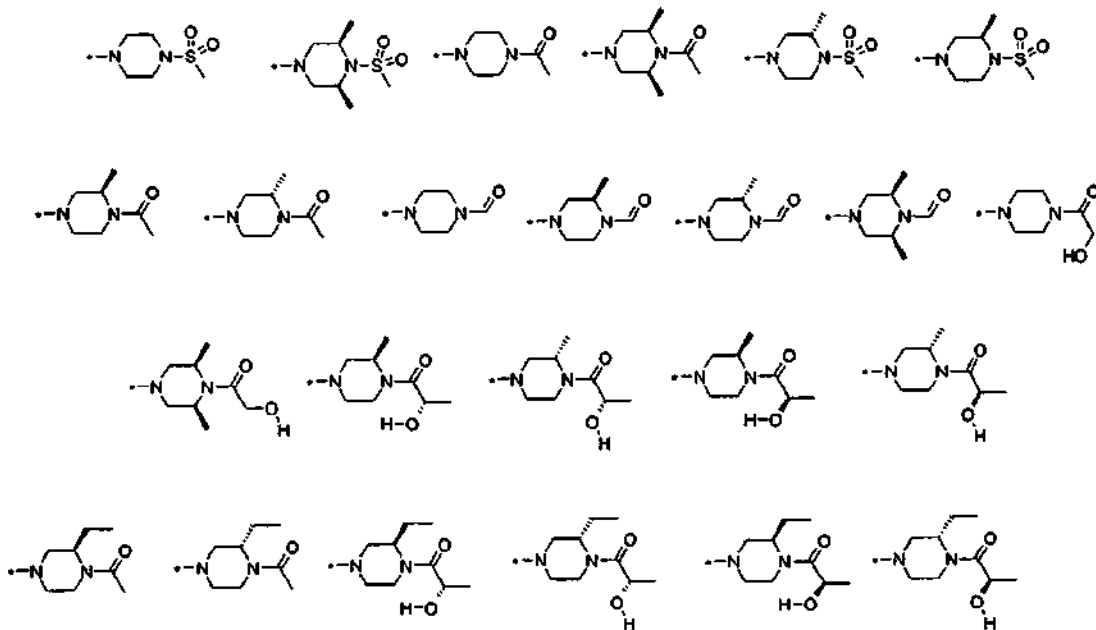
5 en las que, en las fórmulas Rbc1 a Rbc80, cada uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R¹⁰ y R¹¹ representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino alquilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi alquilo C₁-C₆, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, y cada uno de R^{9d} y R^{9e} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino alquilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi alquilo C₁-C₆, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo representado por NH-R¹⁰, o un grupo representado por NR¹⁰R¹¹.

[8] Un compuesto de acuerdo con [1] representado por una fórmula general (1b) o una sal del mismo:

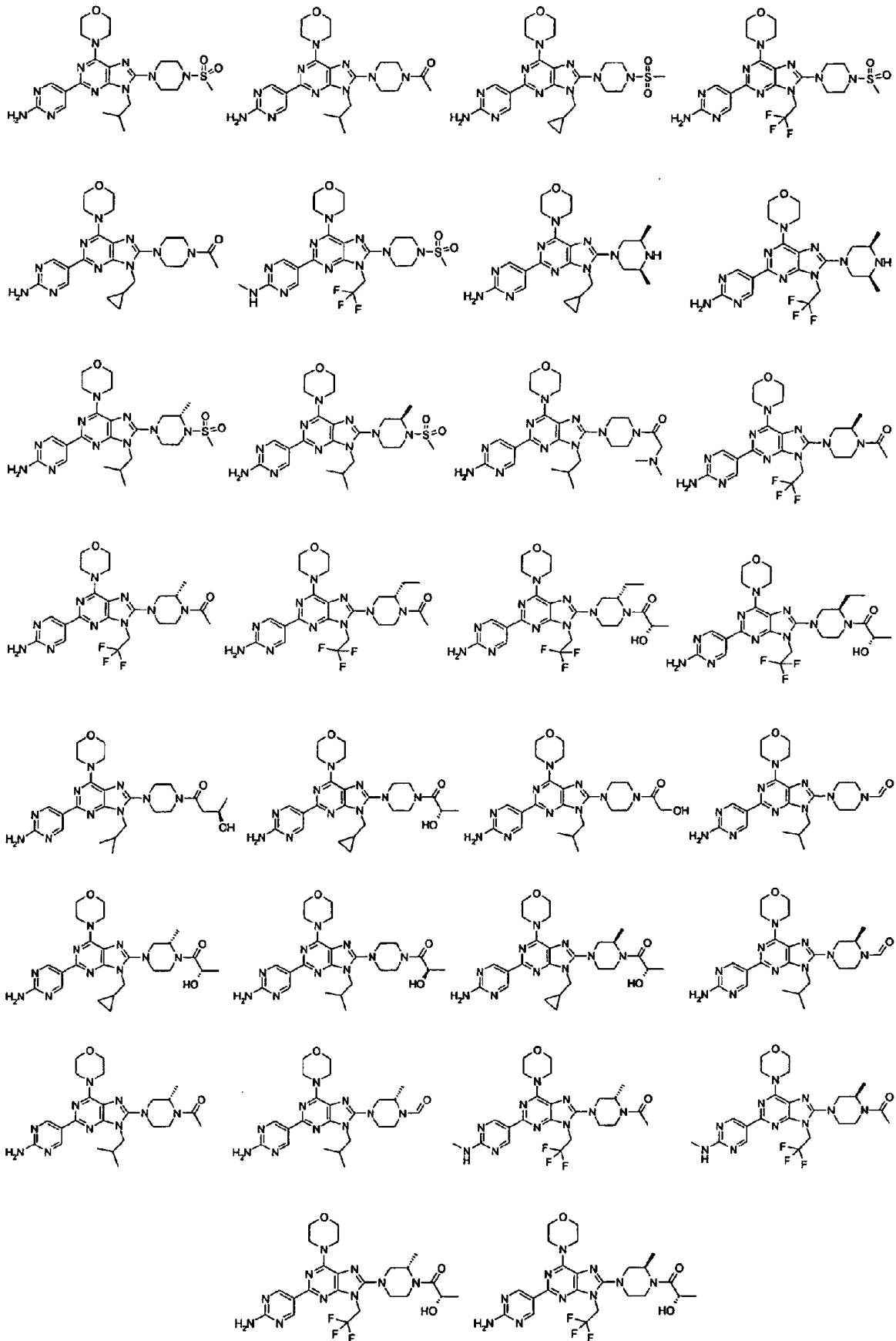


en la que

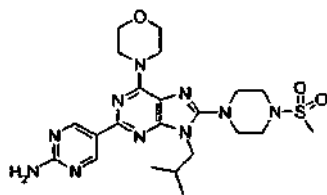
15 R¹² representa grupo metilo o hidrógeno,
 R¹³ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener de uno a tres átomo o átomos de halógeno o un grupo cicloalquilo C₃-C₈,
 R¹⁴ representa uno cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas:



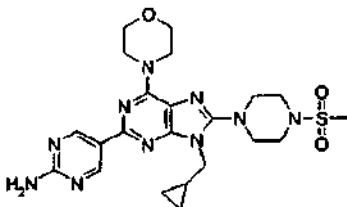
20 [9] Un compuesto de acuerdo con [8] o una sal del mismo, estando el compuesto seleccionado del grupo constituido por:



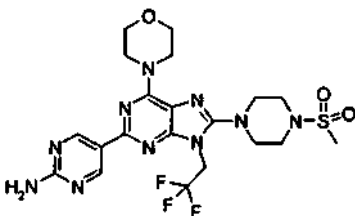
[10] Un compuesto de acuerdo con [8] representado por la siguiente fórmula:



[11] Un compuesto de acuerdo con [8] representado por la siguiente fórmula:

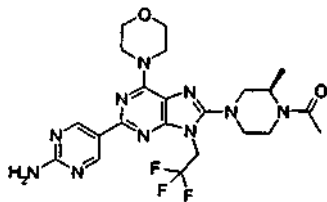


[12] Un compuesto de acuerdo con [8] representado por la siguiente fórmula:

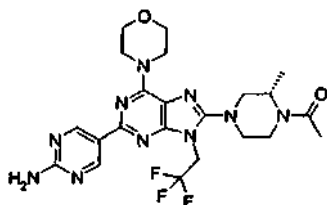


5

[13] Un compuesto de acuerdo con [8] representado por la siguiente fórmula:

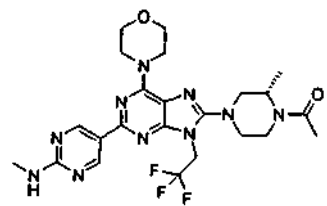


[14] Un compuesto de acuerdo con [8] representado por la siguiente fórmula:

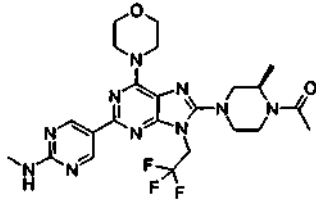


10

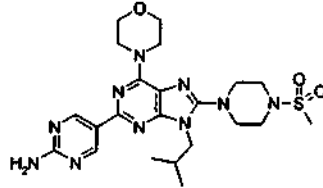
[15] Un compuesto de acuerdo con [8] representado por la siguiente fórmula:



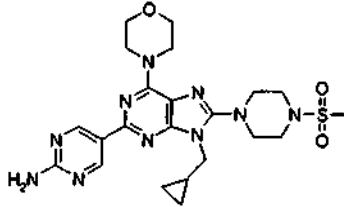
[16] Un compuesto de acuerdo con [8] representado por la siguiente fórmula:



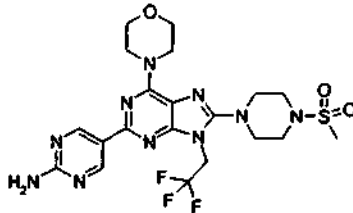
[17] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



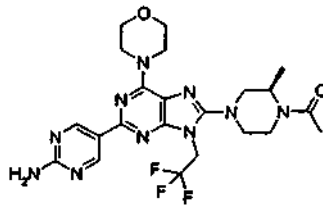
5 [18] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



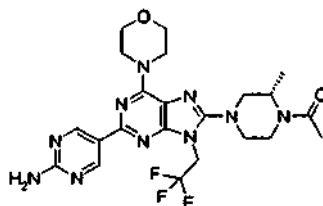
[19] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



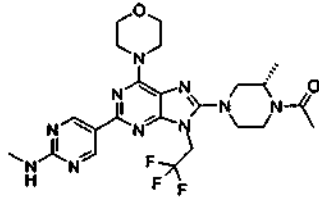
10 [20] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



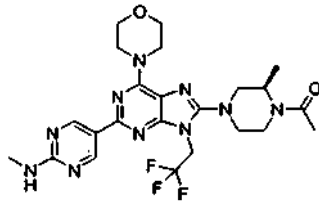
15 [21] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



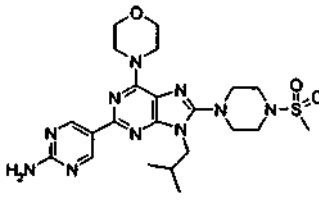
[22] Una sal de acuerdo con [8] en la que la sal es un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



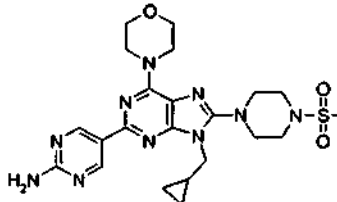
5 [23] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



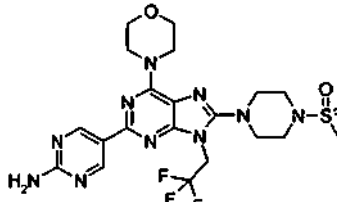
[24] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



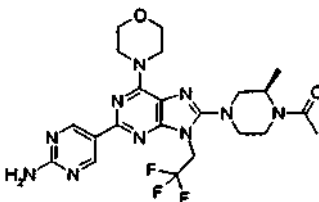
10 [25] Una sal de acuerdo con [8] en la que la sal es un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



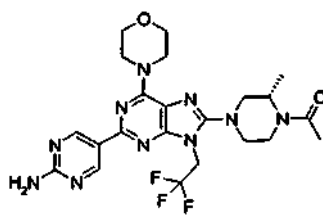
[26] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



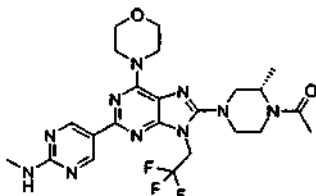
[27] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



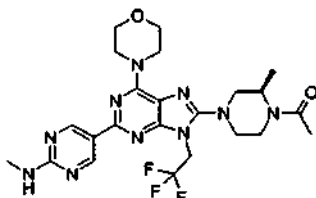
15 [28] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



[29] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



[30] Una sal de acuerdo con [8], siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



5

[31] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones [1] a [16] o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[32] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [16] o una sal del mismo, para su uso como un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K).

10 [33] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [16] o una sal del mismo, para su uso como un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).

[34] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [16] o una sal del mismo, para su uso como un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).

15 [35] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [16] o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de un tumor.

[36] El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con [35], en el que el tumor está seleccionado entre el siguiente grupo: tumor de cerebro, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, cáncer de útero y melanoma.

20 [37] El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con [35], en el que el tumor tiene una mutación o mutaciones de PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina).

[38] El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con [35], en el que el tumor tiene sobreexpresión de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).

[39] El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con [35], en el que el tumor tiene una mutación o mutaciones de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).

25 [40] El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con [35], en el que el tumor tiene un nivel de fosforilación activado de Akt.

[41] El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 1 a [16] o una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar un tumor.

30 [42] El uso de acuerdo con [41], en el que el tumor está seleccionado entre el siguiente grupo: tumor de cerebro, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, cáncer de útero y melanoma.

[43] El uso de acuerdo con [41], en el que el tumor tiene una mutación o mutaciones de PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina).

[44] El uso de acuerdo con [41], en el que el tumor tiene sobreexpresión de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).

5 [45] El uso de acuerdo con [41], en el que el tumor tiene una mutación o mutaciones de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).

[46] El uso de acuerdo con [41], en el que el tumor tiene un nivel de fosforilación activado de Akt.

Efectos ventajosos de la invención

El derivado de 6-morfolinopurina de la presente invención puede usarse como un potente agente antitumoral debido a que este muestra actividad inhibidora de PI3K, actividad inhibidora de mTOR y actividad antitumoral.

10 **Descripción de realizaciones**

En lo que sigue en el presente documento, se describirá cada sustituyente en la presente memoria descriptiva.

En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilo C₁-C₆" o el resto de "grupo alquilo C₁-C₆" de un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilcarbonilamino C₁-C₆, un grupo alquilaminocarbonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilaminosulfonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilaminosulfonilo, un grupo di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆ o similar quiere decir un grupo monovalente lineal o ramificado que es un hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo y un grupo terc-butilo.

En la presente memoria descriptiva, "grupo alcoxi C₁-C₆" quiere decir un grupo alquiloxi C₁-C₆ formado a partir del grupo alquilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi y un grupo isopropoxi.

25 En la presente memoria descriptiva, "grupo cicloalquilo C₃-C₈" o el resto de "grupo cicloalquilo C₃-C₈" de un grupo cicloalquilcarbonilo C₃-C₈ o similar quiere decir un grupo que es un hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃-C₈" incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo y un grupo ciclohexilo.

30 En la presente memoria descriptiva, "grupo alquileo C₁-C₆" quiere decir un grupo divalente que es un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "grupo alquileo C₁-C₆" incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo isopropileno y un grupo tetrametileno.

En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" o el resto de "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" de un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆ o similar quiere decir un grupo que es un grupo sulfonilo sustituido con el grupo alquilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo propilsulfonilo.

35 En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilamino C₁-C₆" o el resto de "grupo alquilamino C₁-C₆" de un grupo di-alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilaminocarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilaminosulfonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆ o similar quiere decir un grupo que es un grupo amino sustituido con el grupo alquilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede. De estos, el "grupo di-alquilamino C₁-C₆" quiere decir un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₆. Cuando un grupo amino está sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₆, estos grupos alquilo C₁-C₆ pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Los ejemplos del "grupo alquilamino C₁-C₆" incluyen un grupo metilamino y un grupo etilamino. Los ejemplos del "grupo di-alquilamino C₁-C₆" incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo metiletilamino.

45 En la presente memoria descriptiva, "grupo oxo" quiere decir un grupo representado por "=O" a menos que se indique otra cosa.

50 En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilcarbonilo C₁-C₆" o el "grupo alquilcarbonilo C₁-C₆" de un grupo alquil-carbonilamino C₁-C₆, un grupo cicloalquil C₃-C₈ alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo heteroaril alquilcarbonilo C₁-C₆ o similar quiere decir un grupo que es un grupo carbonilo (C=O) sustituido con el grupo alquilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede. De forma análoga, un "grupo cicloalquilcarbonilo C₃-C₈" quiere decir un grupo que es un grupo carbonilo (C=O) sustituido con el grupo cicloalquilo C₃-C₈ que se ha mencionado en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, "grupo fluoro alquilo C₁-C₆" quiere decir el grupo alquilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con uno o más grupos flúor. Se prefiere la sustitución con 1 a 3 grupos flúor. Los ejemplos del "grupo fluoro alquilo C₁-C₆" incluyen un grupo fluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluorometilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluoroetilo.

- 5 En la presente memoria descriptiva, "grupo hidroxil alquilo C₁-C₆" quiere decir el grupo alquilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con uno o más grupos hidroxil. Se prefiere la sustitución con 1 a 3 grupos hidroxil. Los ejemplos del "grupo hidroxil alquilo C₁-C₆" incluyen un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo.

10 En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆" quiere decir el grupo alquilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con el grupo alquilamino C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆" quiere decir el "grupo alquilcarbonilo C₁-C₆" que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con el "grupo alquilamino C₁-C₆" que se ha mencionado en lo que antecede.

15 En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆" quiere decir el "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con el "grupo alquilamino C₁-C₆" que se ha mencionado en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, "grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆" quiere decir el "grupo alquilcarbonilo C₁-C₆" que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con el "grupo di-alquilamino C₁-C₆" que se ha mencionado en lo que antecede.

20 En la presente memoria descriptiva, "grupo cicloalquil C₃-C₈ alquilcarbonilo C₁-C₆" quiere decir el "grupo alquilcarbonilo C₁-C₆" que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con el "grupo cicloalquilo C₃-C₈" que se ha mencionado en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilaminocarbonilo C₁-C₆" quiere decir un grupo carbonilo sustituido con el grupo alquilamino C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede.

25 En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilaminosulfonilo C₁-C₆" quiere decir un grupo sulfonilo sustituido con el grupo alquilamino C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, "grupo di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆" quiere decir un grupo sulfonilo sustituido con el grupo di-alquilamino C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede.

30 En la presente memoria descriptiva, "grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆" quiere decir el grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con el grupo di-alquilamino C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, "grupo di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆" quiere decir un grupo carbonilo sustituido con el grupo di-alquilamino C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede.

35 En la presente memoria descriptiva, "grupo alquilcarbonilamino C₁-C₆" quiere decir un grupo amino sustituido con el grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, "grupo arilo" o el resto de "grupo arilo" de un grupo arilsulfonilo o similar quiere decir un grupo de anillo de hidrocarburo aromático, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilo y un grupo naftilo. Este grupo arilo puede estar unido en cualquier posición.

40 En la presente memoria descriptiva, "grupo heteroarilo" o el resto de "grupo heteroarilo" de un grupo heteroaril alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo heteroaril alquilcarbonilo C₁-C₆ o similar quiere decir un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, átomos de azufre, o átomos de oxígeno como átomos constituyentes del anillo además de átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo y un grupo piridazinilo. Estos "grupos heteroarilo" pueden estar unidos a un grupo sulfonilo o similar en cualquier posición.

45 En la presente memoria descriptiva, "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno" quiere decir un grupo obtenido a partir de un compuesto de anillo heterocíclico de 6 miembros insaturado que contiene por lo menos uno o dos átomos de nitrógeno como átomos constituyentes de la estructura de anillo. Este grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático de 6 miembros puede estar unido en cualquier posición. Los ejemplos de grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno incluyen grupos obtenidos a partir de piridina, piridazina, y pirimidina.

50

En la presente memoria descriptiva, "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros" quiere decir un grupo obtenido a partir de un compuesto de anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado que contiene

por lo menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente de la estructura de anillo, y este grupo puede estar unido en cualquier posición. Los ejemplos de grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros incluyen grupos obtenidos a partir de azetidina, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, homomorfolina, y homopiperazina.

- 5 En la presente memoria descriptiva, "grupo arilsulfonilo" quiere decir un grupo sulfonilo sustituido con el "grupo arilo" que se ha mencionado en lo que antecede, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo bencenosulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, "grupo heteroarilsulfonilo" quiere decir un grupo sulfonilo sustituido con el grupo heteroarilo que se ha mencionado en lo que antecede.

- 10 En la presente memoria descriptiva, "grupo heteroaril alquilsulfonilo C₁-C₆" quiere decir el alquilsulfonilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con el grupo heteroarilo que se ha mencionado en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, "grupo heteroaril alquilcarbonilo C₁-C₆" quiere decir un grupo que comprende el grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ que se ha mencionado en lo que antecede sustituido con el grupo heteroarilo que se ha mencionado en lo que antecede.

En lo que sigue en el presente documento, se describirá cada sustituyente en la fórmula general (1a).

- 15 Cada uno de R¹ y R² representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un átomo de hidrógeno.

- 20 En el presente caso, el sustituyente o sustituyentes en el "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes" y el sustituyente o sustituyentes en el "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes" son preferentemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos di-alquilamino C₁-C₆, grupos ciano, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o grupos oxo, y el sustituyente o sustituyentes en el "grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes" es preferentemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos di-alquilamino C₁-C₆, grupos ciano, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o grupos alquilcarbonilamino C₁-C₆. Dos o más sustituyentes pueden encontrarse presentes en el mismo átomo o en diferentes átomos.

- 25 Cada uno de R¹ y R² representa independientemente, de manera preferente, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno, más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno. De manera particularmente preferente, uno es un grupo alquilo C₁-C₆, y el otro es un átomo de hidrógeno, o R¹ y R² son ambos un átomo de hidrógeno.

- 30 Cada uno de R^{3a} y R^{3b} representa independientemente, de manera preferente, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno.

- 35 En el presente caso, el sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo di-alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes", y el "grupo cicloalquilo C₃-C₈ que puede tener uno o más sustituyentes" es preferentemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos di-alquilamino C₁-C₆, grupos ciano, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o grupos oxo.

Cada uno de R^{3a} y R^{3b} representa independientemente, de manera más preferente, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno.

- 40 R⁴ quiere decir un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno. R⁴ es un sustituyente presente en un átomo de carbono que constituye el anillo de morfolina en la fórmula general (1a) y puede ser un sustituyente presente en cualquier átomo de carbono. En el presente caso, el uno o más sustituyentes del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes" es preferentemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos di-alquilamino C₁-C₆, grupos ciano, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o grupos oxo. R⁴ es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno.

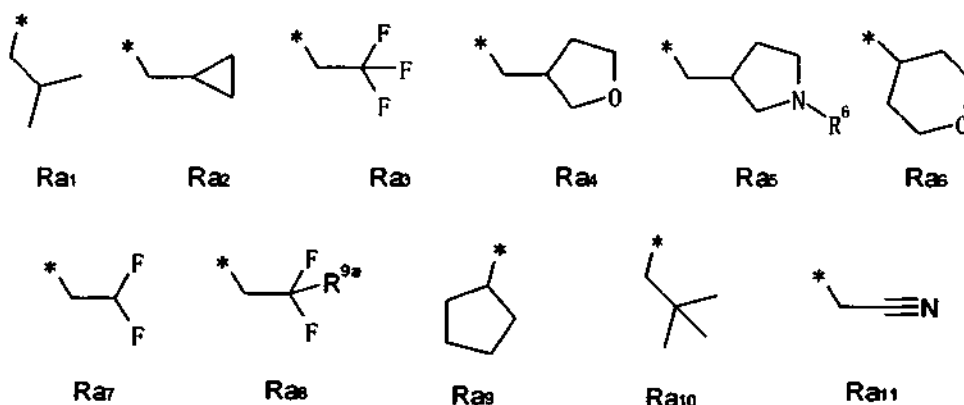
- 45 Ra representa un grupo representado por -Y-R⁵, en el que Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₆, R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo tetrahidrofuranilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo tetrahidropiranilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes.

55

En el presente caso, el uno o más sustituyentes del “grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes” es preferentemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos di-alquilamino C₁-C₆, grupos ciano, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o grupos oxo.

- 5 El sustituyente o sustituyentes del “grupo tetrahidrofuranoilo que puede tener uno o más sustituyentes”, el “grupo tetrahidropiranoilo que puede tener uno o más sustituyentes”, y el “grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes” es preferentemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos di-alquilamino C₁-C₆, grupos ciano, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o grupos alquilcarbonilamino C₁-C₆. El sustituyente o sustituyentes del “grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes” y el “grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes” es preferentemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alquilcarbonilo C₁-C₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃-C₈, grupos cicloalquil C₃-C₈ alquilcarbonilo C₁-C₆, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, grupos alquilsulfonilo C₁-C₆ o grupos arilcarbonilo que pueden tener uno o más sustituyentes.
- 15 En el presente caso, el sustituyente o sustituyentes de los “grupos arilcarbonilo que pueden tener uno o más sustituyentes” es preferentemente átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos di-alquilamino C₁-C₆, grupos ciano, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o grupos oxo.

20 Ra es preferentemente un grupo en el que Y es un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₃ lineal y R⁵ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo tetrahidrofuranoilo, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo tetrahidropiranoilo, y es preferentemente un grupo cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Ra₁ - Ra₁₁



- 25 en las que, en la fórmula Ra₅, R⁶ representa -SO₂R⁸ o -COR⁸, en los que R⁸ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes, en la fórmula Ra₈, R^{9a} representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino alquilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi alquilo C₁-C₆, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede.
- 30

El sustituyente o sustituyentes del “grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes” y el “grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes” en R⁸ es preferentemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos di-alquilamino C₁-C₆, grupos ciano, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o grupos oxo.

- 35 Más preferentemente, Y en Ra representa un enlace sencillo, y R⁵ en Ra representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con átomo o átomos de halógeno o un grupo cicloalquilo C₃-C₈.

R^{9a} es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo pentafluoroetilo.

- 40 Cada uno de Rb y Rc representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes.

En el presente caso, el uno o más sustituyentes del “grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes” y los “Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes” son preferentemente uno

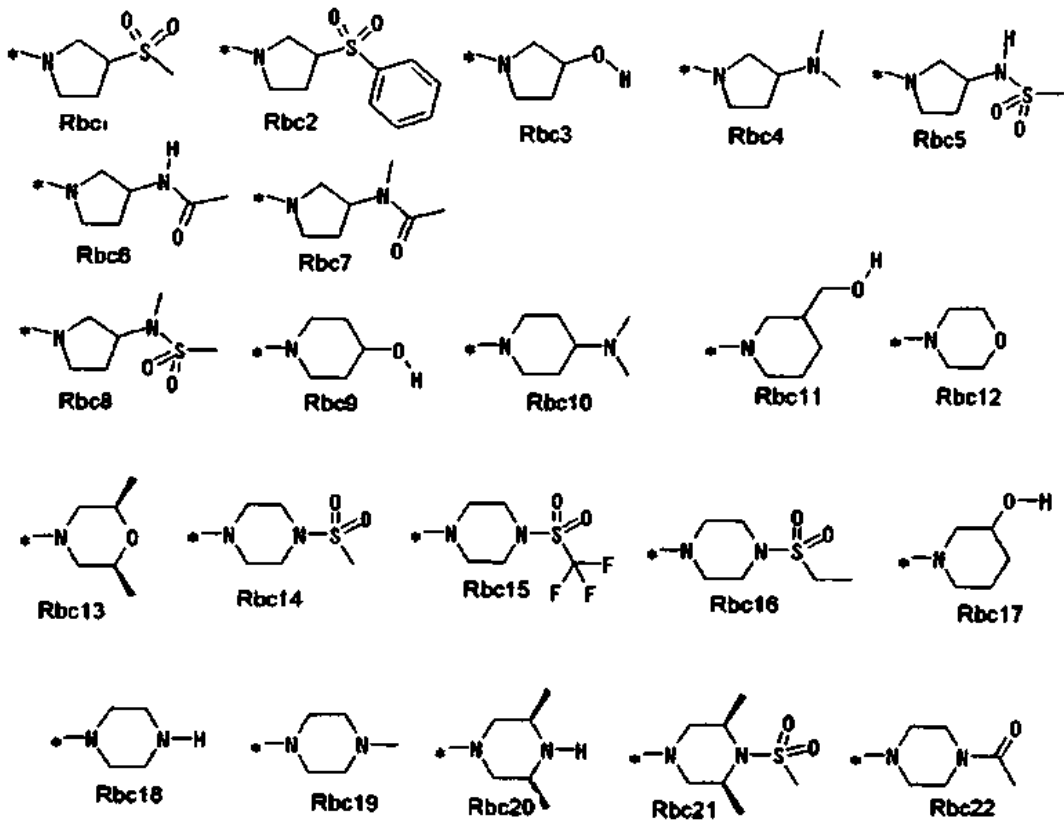
o más grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos formilo, grupos alquilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos cicloalquilo C₃-C₈ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alcoxi C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos di-alquilamino C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alquilsulfonilamino C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alquilsulfonil C₁-C₆ alquilamino C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos arilsulfonilamino C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos arilsulfonil alquilamino C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos heteroarilsulfonilamino C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos heteroarilsulfonil alquilamino C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alquilsulfonilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alquilsulfonil C₁-C₆ alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos arilsulfonilamino alquilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos arilsulfonil alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos heteroarilsulfonilamino alquilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos heteroarilsulfonil alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos ciano, grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos oxo, grupos alquilcarbonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos cicloalquilcarbonilo C₃-C₈ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos cicloalquil C₃-C₈ alquilcarbonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alquilsulfonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alquilaminocarbonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos di-alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos di-alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos aril-sulfonilo que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos heteroarilsulfonilo que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos heteroaril alquilsulfonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, grupos heteroaril alquilcarbonilo C₁-C₆ que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, y grupos representados por la siguiente fórmula general (2):

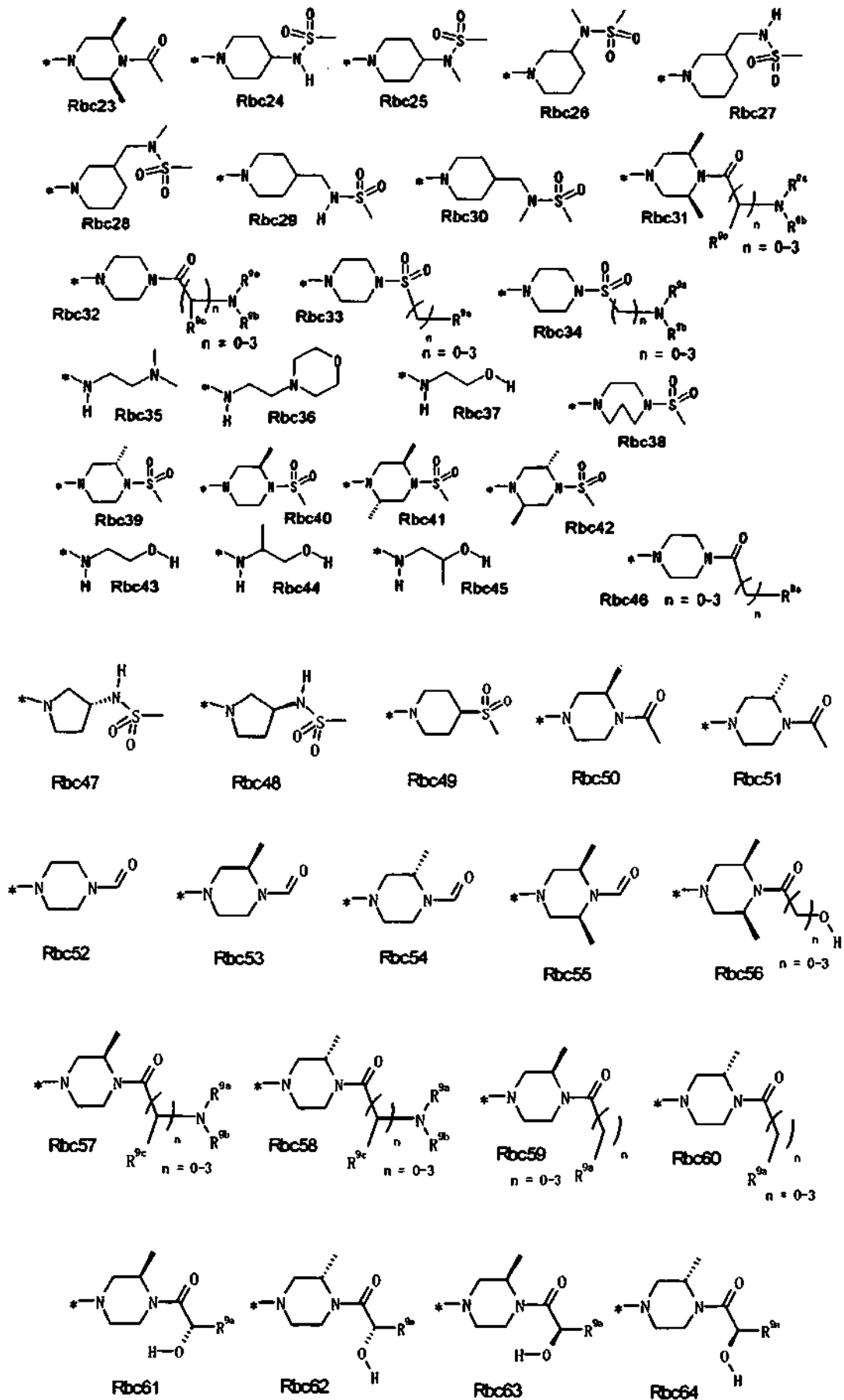


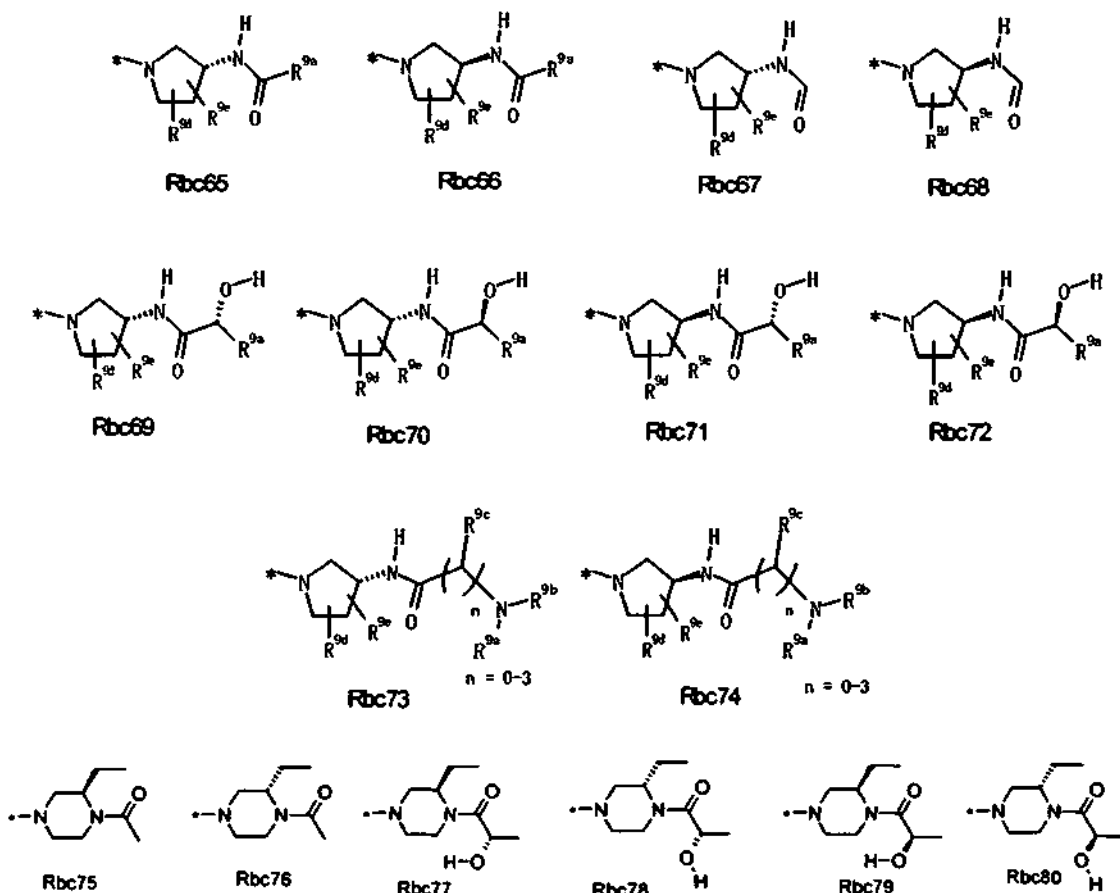
en la que n es cualquiera de 0 a 3, el Anillo A es cualquiera de un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piridina, un anillo de morfolina, y un anillo de piperazina, y un átomo o átomos de carbono que constituyen el anillo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede.

Cuando Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, el resto de grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperazina, o un anillo de piperidina.

Preferentemente, uno de Rb y Rc es un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes y el otro es un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que tiene uno o más sustituyentes, y Rb, Rc, o un grupo formado por Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, son preferentemente uno cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Rbc1 - Rbc80:

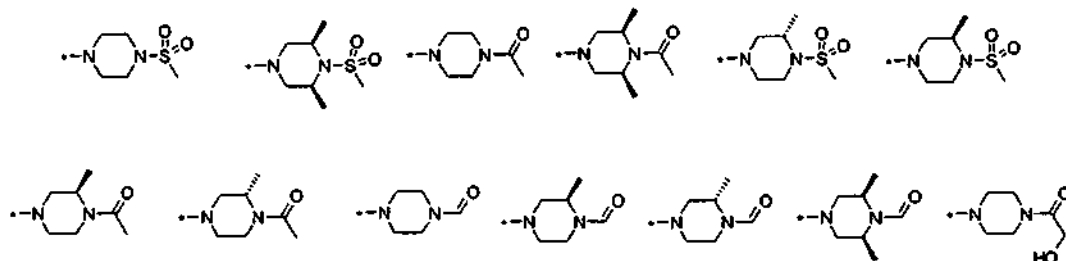




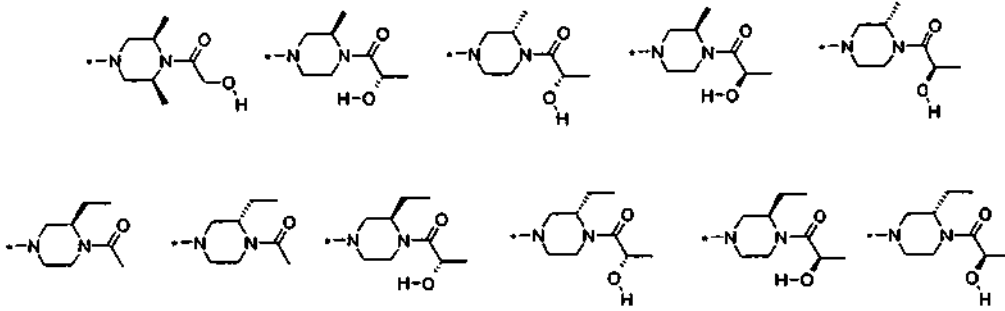


5 en las que, en la fórmula Rbc1 a Rbc80, cada uno de R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{10} y R^{11} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino alquilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi alquilo C₁-C₆, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, y cada uno de R^{9d} y R^{9e} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino alquilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi alquilo C₁-C₆, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A que se ha mencionado en lo que antecede, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo representado por NH-R¹⁰, o un grupo representado por NR¹⁰R¹¹. En el presente caso, el sustituyente del "grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes" es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆, un grupo ciano, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ o un grupo oxo.

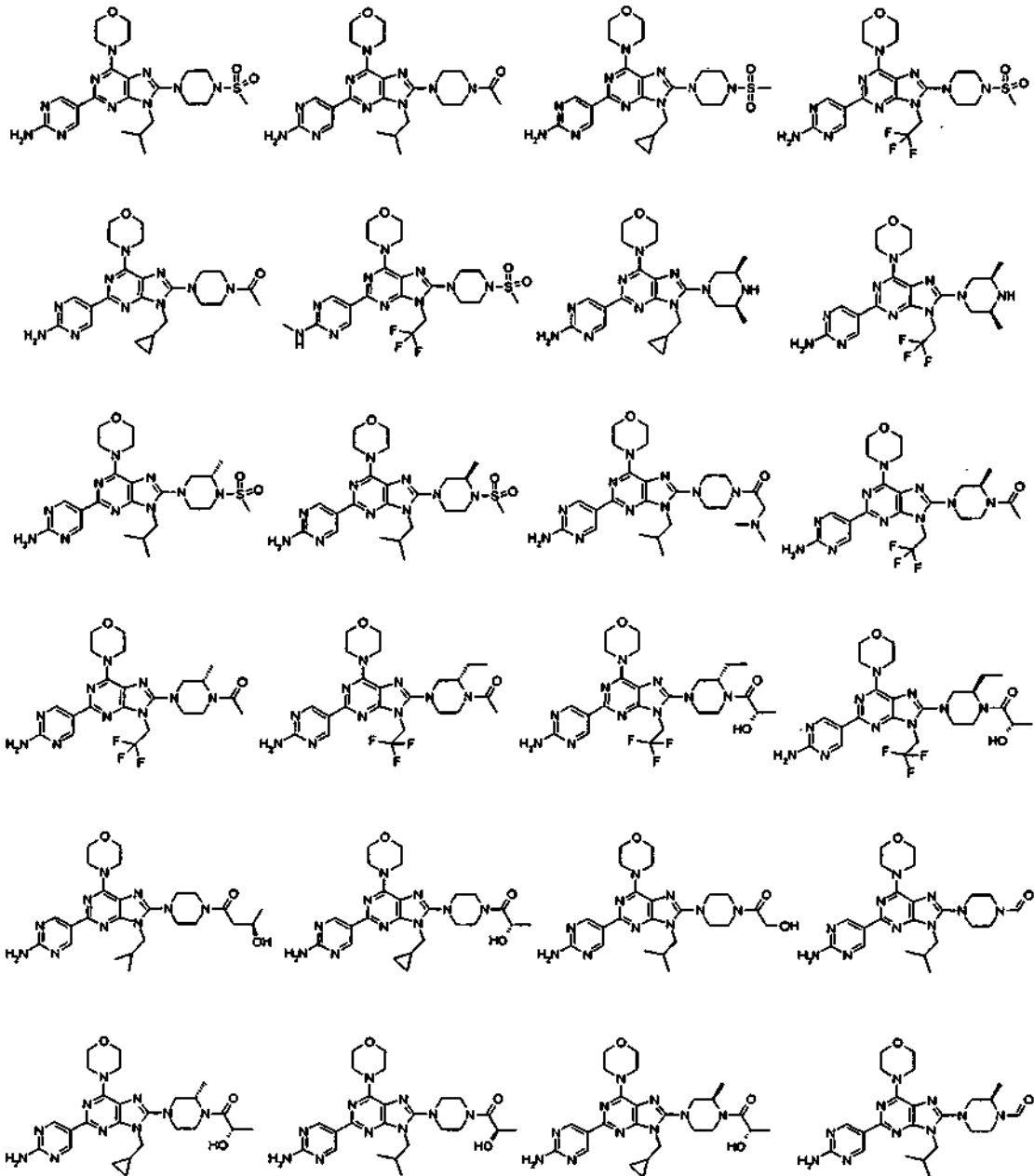
Más preferentemente, Rb y Rc forman uno cualquiera de un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico seleccionado de las siguientes fórmulas:

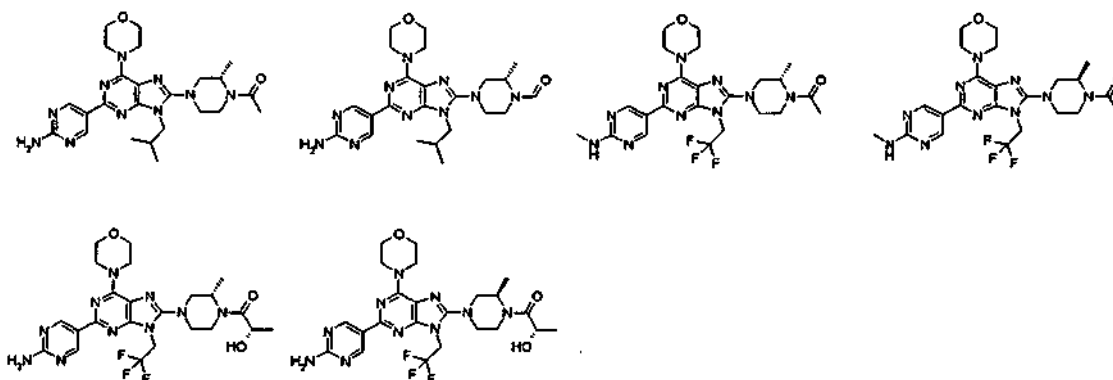


20

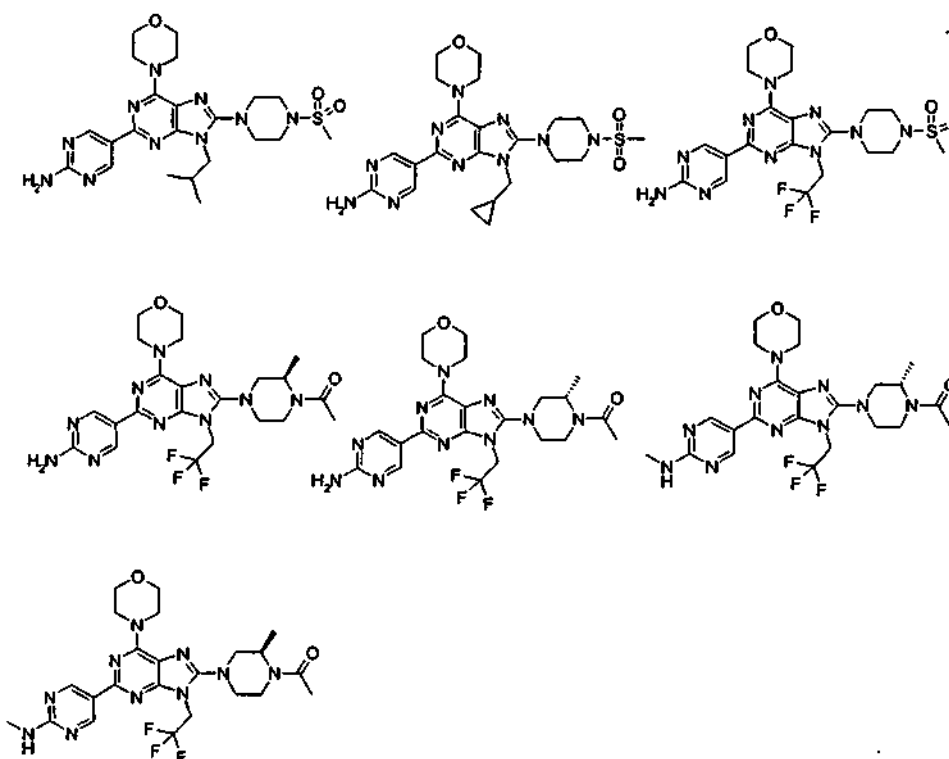


Además, el compuesto de fórmula general (1a) es preferentemente uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos y / o las Tablas 1 a 18 que se describen en lo que sigue o una sal del mismo. Además, el compuesto de fórmula general (1a) es preferentemente un compuesto que está seleccionado del grupo constituido por:





Además, el compuesto de fórmula general (1a) es preferentemente un compuesto que está seleccionado del grupo constituido por:



- 5 El compuesto representado por la fórmula general (1a) de la presente invención puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable según se requiera. Los ejemplos de una sal de este tipo incluyen halohidratos tal como clorhidratos y yodhidratos, sales de ácido inorgánicas tal como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos, alcanosulfonatos inferiores tal como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos, arilsulfonatos tal como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos, sales de ácido orgánicas tal como formiatos, acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos y maleatos, y sales de aminoácido tal como ornitinos, glutamatos y aspartatos. De estos, se prefieren halohidratos; alcanosulfonatos inferiores tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos tal como p-toluenosulfonato y bencenosulfonato; y sulfatos.
- 10

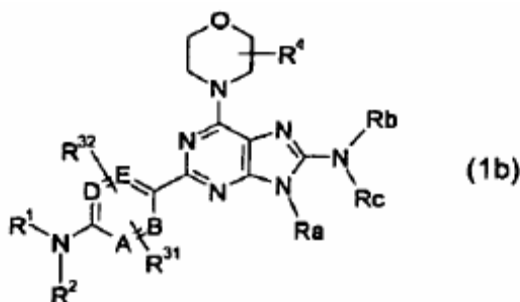
- Además, cuando el compuesto representado por la fórmula general (1a) de la presente invención tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxi, en general puede formarse una sal de adición de base. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales inorgánicas tal como sales de amonio y sales de amina orgánicas tal como sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de éster alquílico de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de ciclohexilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-N-(2-feniletotox)amina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano.
- 15
- 20

El compuesto representado por la fórmula general (1a) de la presente invención puede existir como un compuesto libre o como un solvato. El solvato no está particularmente limitado con la condición de que este sea farmacéuticamente aceptable, y ejemplos preferidos específicos del mismo incluyen hidratos y etanolatos. Además, debido a que se encuentran presentes átomos de nitrógeno en el compuesto representado por la fórmula general (1a) de la presente invención, el solvato puede ser un N-óxido, y estos solvatos y N-óxidos también caen dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (1a) de la presente invención puede tener diversos isómeros tales como isómeros geométricos que tienen una configuración cis o trans e isómeros ópticos tales como tautómeros e isómeros D o L, dependiendo de los tipos y combinaciones de los sustituyentes. El compuesto de la presente invención abarca la totalidad de estos isómeros, estereoisómeros, y mezclas de estos isómeros y estereoisómeros en cualquier relación a menos que se indique otra cosa.

El compuesto representado por la fórmula general (1a) de la presente invención puede poseer uno o más isótopo o isótopos en los átomos que componen la fórmula general (1a). Los isótopos, por ejemplo, abarcan deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I), carbono 14 (^{14}C) o carbono 13 (^{13}C). Esos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedad, la prevención de enfermedad, como reactivos tal como un reactivo de ensayo para investigación, y en diagnóstico tal como mediante generación de imágenes *in vivo*. La totalidad de las variaciones isotópicas del compuesto representado por la fórmula general (1a) se incluyen en la presente invención.

Ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula general (1a) de la presente invención incluyen los compuestos enumerados en las siguientes Tablas de Compuestos 1 a 18. Los compuestos A38 - A41 y A47 - A49 son para referencia y no de acuerdo con la presente invención. Estos compuestos pueden sintetizarse de acuerdo con los Procedimientos de Producción 1 o 2 que se describen en lo que sigue o los procedimientos descritos en los Ejemplos. R^1 , R^2 , R^{31} , R^{32} , R^4 , Ra, Rb, Re, A, B, D y E en las Tablas 1 a 18 quieren decir los grupos representados en la siguiente fórmula general (1b).



[Tabla 1]

	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A1	H	H	H	H	H	CH_3		N	C	N	C
A2	H	H	H	H	H	CH_2CH_3		N	C	N	C
A3	H	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		N	C	N	C
A4	H	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		N	C	N	C
A5	H	H	H	H	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		N	C	N	C
A6	H	H	H	H	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		N	C	N	C
A7	H	H	H	H	H			N	C	N	C

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A8	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A9	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A10	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A11	H	H	4-CF ₃	H	H			N	C	N	C
A12	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A13	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A14	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A15	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

[Tabla 2]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A16	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A17	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A18	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A19	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A20	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A21	H	H	4-CH ₃	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A22	H	H	4-CH ₃	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A23	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A24	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A25	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A26	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A27	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A28	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A29	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A30	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C

[Tabla 3]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A31	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A32	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A33	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A34	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A35	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A36	CH ₃	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A37	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A38	H	H	H	H	H			N	C	C	C
A39	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	C	C
A40	H	H	4-CF ₃	H	H			N	C	C	C
A41	CH ₃	H	H	H	H			N	C	C	C
A42	H	H	4-F	H	H			N	C	N	C
A43	H	H	4-NH ₂	H	H			N	C	N	C
A44	H	H	4-NHCH ₃	H	H			N	C	N	C

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A45	H	H	4-NCH ₃ CH ₃	H	H			N	C	N	C

[Tabla 4]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A46	H	H	4-OCH ₃	H	H			N	C	N	C
A47	H	H	H	H	H			N	N	C	C
A48	H	H	H	H	H			N	C	C	N
A49	H	H	H	H	H			N	C	C	C
A50	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A51	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A52	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A53	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A54	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A55	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A56	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A57	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A58	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A59	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A60	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C

[Tabla 5]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A61	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A62	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A63	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A64	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A65	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A66	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A67	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A68	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A69	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A70	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A71	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A 72	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A73	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C

[Tabla 6]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A74	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A75	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A76	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C

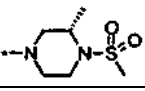
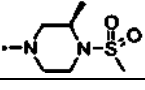
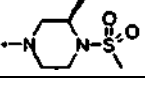
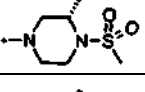
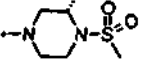
(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A77	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A78	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A79	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A80	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A81	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A82	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A83	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A84	H	H	H	H	H			N	C	N	C

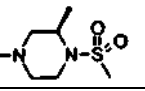
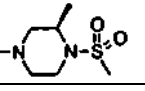
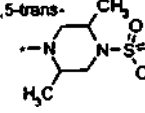
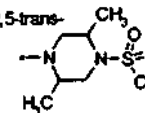

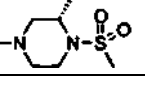

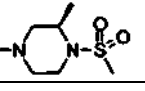

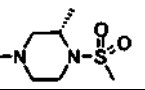

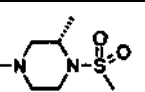

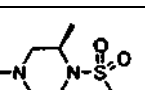

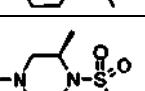
[Tabla 7]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A85	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A86	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A87	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A88	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A89	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A90	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A91	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A92	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A93	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A94	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A95	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A96	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C

[Tabla 8]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A97	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A98	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A99	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A100	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A101	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A102	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A103	H	H	4-CH ₃	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A104	H	H	4-CH ₃	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A105	H	H	4-CH ₃	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A106	H	H	4-CH ₃	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A107	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

[Tabla 9]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A108	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A109	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A110	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A111	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 112	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 113	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A114	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A115	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 116	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A117	H	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A118	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A119	H	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A120	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A121	H	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C

5

[Tabla 10]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A122	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A123	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A124	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A 125	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A126	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A127	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 128	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 129	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 130	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A131	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A132	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 133	H	H	H	H	H	CH ₂ C (CH ₃) ₃		N	C	N	C

[Tabla 11]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A134	H	H	H	H	H	CH ₂ C (CH ₃) ₃		N	C	N	C
A135	H	H	H	H	H	CH ₂ C (CH ₃) ₃		N	C	N	C
A136	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A137	H	H	H	H	H	CH ₂ C (CH ₃) ₃		N	C	N	C
A138	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

[Tabla 12]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRe	A	B	D	E
A139	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A140	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A141	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A142	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A143	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 144	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 145	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 146	H	H	H	H	H	CH ₂ CHF ₃		N	C	N	C
A147	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A148	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A149	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A150	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

[Tabla 13]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A151	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 152	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A153	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A154	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A 155	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A156	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A157	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A158	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A159	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A160	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A161	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A162	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C

[Tabla 14]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A163	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A164	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A165	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A166	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A167	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A168	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A169	CH3	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 170	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A171	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A172	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A173	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A174	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A175	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C

[Tabla 15]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A176	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A177	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A178	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A179	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A180	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A181	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A182	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A183	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A184	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C

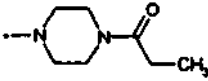
(continuación)

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A185	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A186	H	H	H	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A187	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

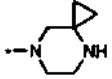
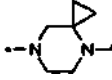
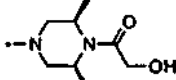
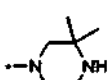
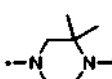
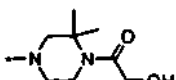
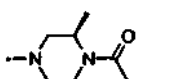
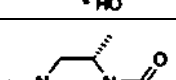
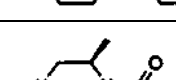
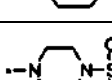


[Tabla 16]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A188	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A189	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A190	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A191	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A192	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A193	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A194	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A195	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A196	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A197	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A198	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

(continuación)


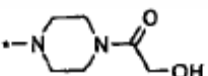
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A199	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

[Tabla 17]

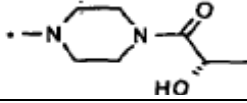
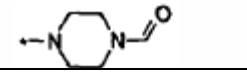
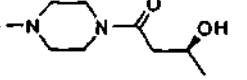
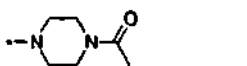
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A200	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A201	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A202	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A203	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A204	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A205	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A206	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A207	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A208	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A209	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A210	H	H	4-CH ₃	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C

5

[Tabla 18]

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A211	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A212	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C

(continuación)

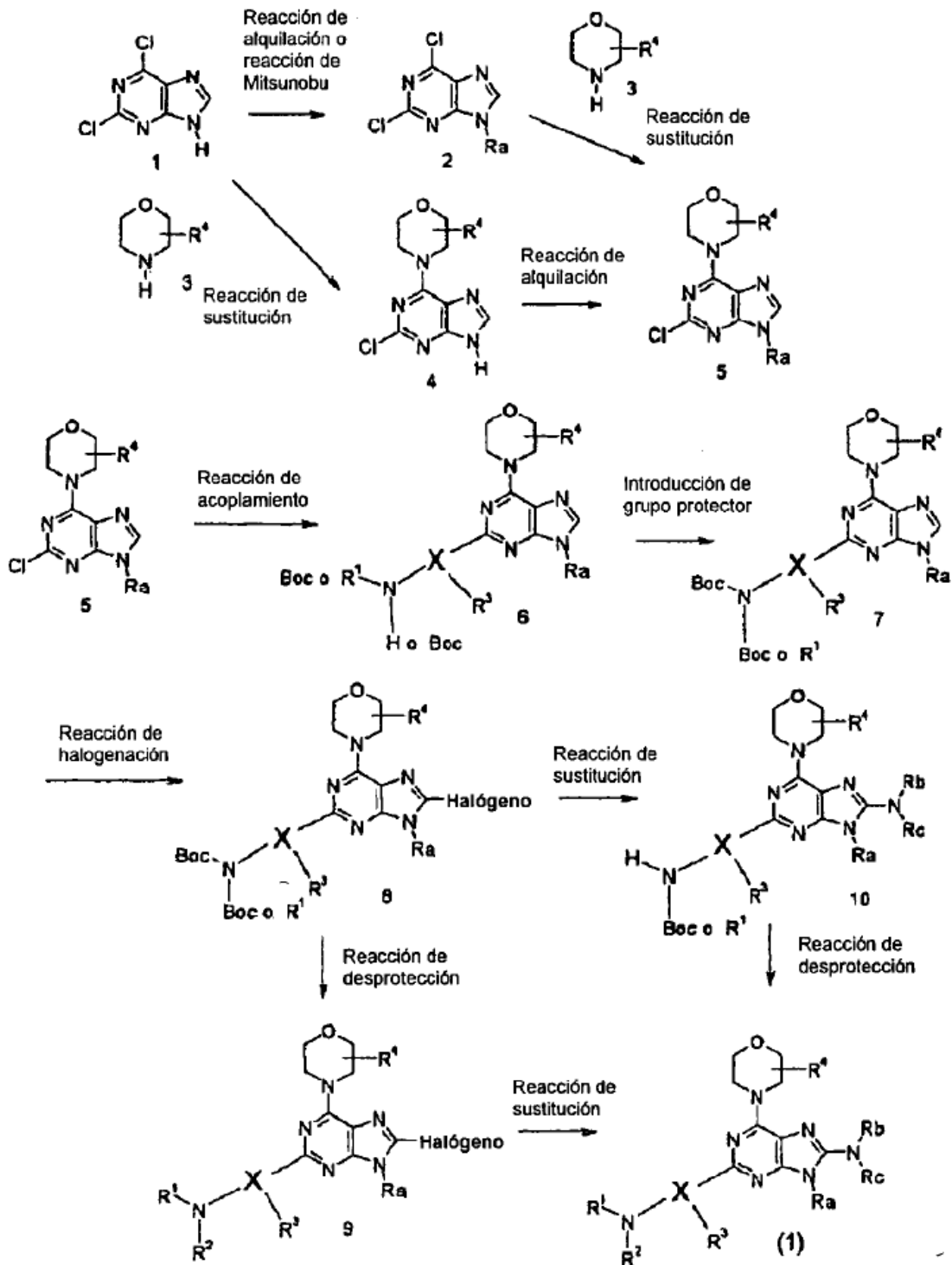
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A213	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A214	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A215	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH (CH ₃) ₂		N	C	N	C
A216	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

5 En lo que sigue en el presente documento, se describirán procedimientos para producir los compuestos representados por la fórmula general (1a). Sin embargo, los procedimientos para producir los compuestos representados por la fórmula general (1a) no se limitan a los siguientes procedimientos.

10 El compuesto representado por la fórmula general (1a) y productos intermedios del mismo pueden producirse utilizando diversas reacciones conocidas que se describen en lo que sigue. En este momento, en la fase de los materiales de partida o productos intermedios, un grupo funcional puede protegerse mediante un grupo protector adecuado. Los ejemplos de un grupo funcional de este tipo incluyen un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y un grupo amino. Los tipos de grupos protectores y las condiciones para la introducción y la retirada de estos grupos protectores pueden determinarse con referencia a, por ejemplo, los que se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2006).

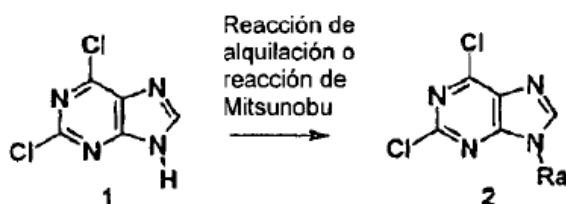
15 El compuesto representado por la fórmula general (1a) de la presente invención (al que puede hacerse referencia en la presente memoria descriptiva como compuesto (1a)) (un compuesto en el que o bien R¹ o bien R² es un átomo de hidrógeno o R¹ y R² son ambos un átomo de hidrógeno) puede producirse mediante el Procedimiento de Producción 1 que se describe en lo que sigue. Los materiales de partida que se usan en el presente documento pueden adquirirse como productos comercialmente disponibles o pueden sintetizarse con facilidad con referencia a los Ejemplos.

Procedimiento de Producción 1

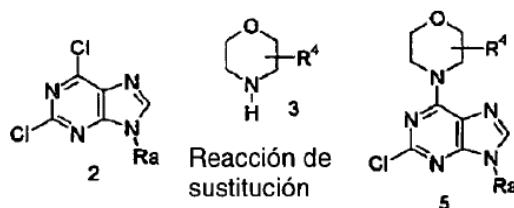


en el que R¹, R², R⁴, Ra, Rb y Rc tienen los mismos significados que se han definido en lo que antecede, R³ es tal como se define para R^{3a} o R^{3b} excepto un átomo de hidrógeno, y X es pirimidina.

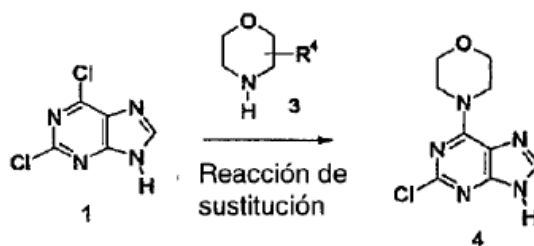
5 En lo que sigue en el presente documento, se describirá cada etapa en el esquema que se ha mencionado en lo que antecede.



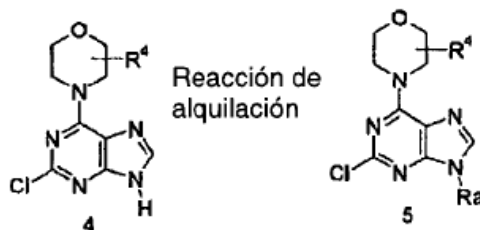
- El Compuesto 1 se convierte en el Compuesto 2 mediante el tratamiento del compuesto con un compuesto de haluro de alquilo o un compuesto de metanosulfonilalquilo o un compuesto de trifluorometanosulfonilalquilo a desde temperatura ambiente hasta 150 °C en un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano o acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos en presencia de una base orgánica tal como carbonato de potasio, t-butoxido de potasio o trietilamina, o una base inorgánica con o sin la adición de un aditivo adecuado (por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio). Se usa de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 5 moles de un haluro de alquilo o una base por mol del Compuesto 1. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 72 horas, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.
- Además, el Compuesto 1 también puede convertirse en el Compuesto 2 mediante una reacción de Mitsunobu entre el Compuesto 1 y un alcohol correspondiente (RaOH) del mismo. Por ejemplo, el Compuesto 2 puede obtenerse dejando que una mezcla del Compuesto 1 y un alcohol correspondiente del mismo actúen sobre azodicarboxilato de dialquilo o similar en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano en presencia de trifenilfosfina. Se usa de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 1,5 moles de un alcohol por mol del Compuesto 1. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 10 horas. La temperatura de reacción es preferentemente de 0 a 80 °C.



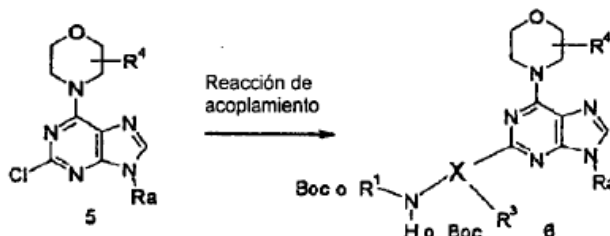
- El Compuesto 2 se convierte en el Compuesto 5 mediante calentamiento del compuesto en un disolvente adecuado (puede ser prótico o aprótico) en presencia del Compuesto 3. Se usa de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 4 moles del Compuesto 3 por mol del Compuesto 2. La temperatura de reacción es preferentemente de aproximadamente 60 a 100 °C, más preferentemente de 80 a 100 °C. El tiempo de reacción es preferentemente de aproximadamente 1 a 10 horas.



- El Compuesto 1 se convierte en el Compuesto 4 mediante calentamiento del compuesto en un disolvente adecuado (puede ser prótico o aprótico) en presencia del Compuesto 3. La temperatura de reacción es preferentemente de aproximadamente 60 a 100 °C, más preferentemente de 80 a 100 °C. El tiempo de reacción es preferentemente de aproximadamente 1 a 10 horas.



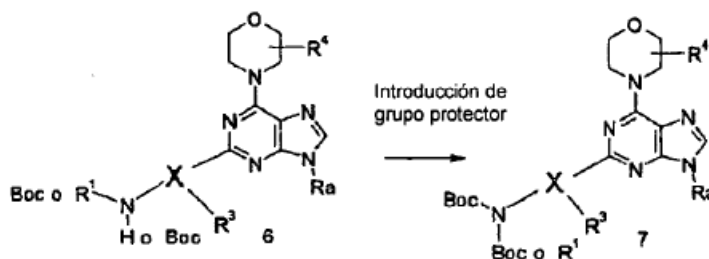
El Compuesto 4 se convierte en el Compuesto 5 mediante el tratamiento del Compuesto 4 con un compuesto de haluro de alquilo o un compuesto de metanosulfonilalquilo o un compuesto de trifluorometanosulfonilalquilo a desde temperatura ambiente hasta 150 °C en un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano o acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de una base orgánica tal como carbonato de potasio, t-butoxido de potasio o trietilamina, o una base inorgánica con o sin la adición de un aditivo adecuado (por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio). Se usa de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 5 moles de un haluro de alquilo o una base por mol del Compuesto 4. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 72 horas, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.



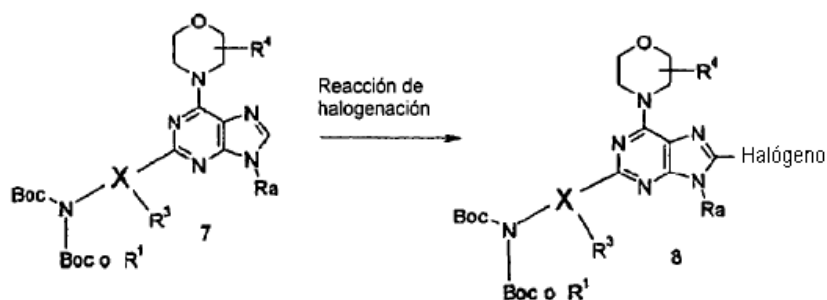
El Compuesto 5 se convierte en el Compuesto 6 sometiendo el Compuesto 5 a una reacción de acoplamiento con un reactivo de boro, reactivo de estaño o similar correspondiente usando una técnica química orgánica conocida. Por ejemplo, la conversión se realiza mediante la adición de una base orgánica o una base inorgánica tal como, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de tripotasio o diisopropiltilamina, un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina), y un aditivo de promoción de reacción conocido (por ejemplo, cloruro de litio o yoduro de cobre) al Compuesto 5 según se requiera en presencia de un compuesto de ácido borónico orgánico, de boronato orgánico, de estaño orgánico, de cinc orgánico, de magnesio orgánico adecuado o similar y un catalizador de metal de transición adecuado (por ejemplo, un compuesto de paladio).

En la reacción de acoplamiento que se ha mencionado en lo que antecede, un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano, y agua o un disolvente mixto de los mismos, se usa como disolvente, y la temperatura de reacción es de 0 a 300 °C, preferentemente desde temperatura ambiente hasta 200 °C. Se usa de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 5 moles de ácido borónico orgánico, un éster borónico, y una base por mol del Compuesto 5. El tiempo de reacción es preferentemente de 1 minuto a 60 horas, más preferentemente de 5 minutos a 24 horas.

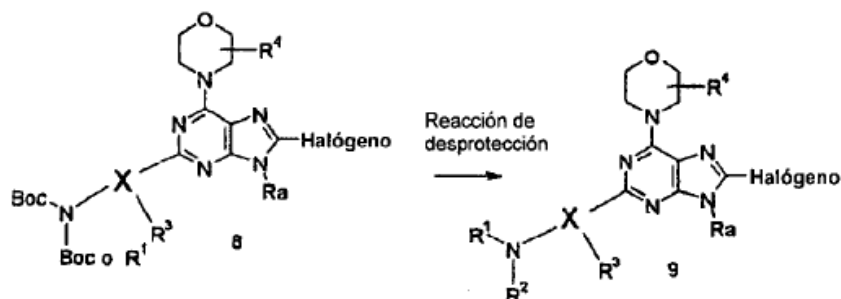
Además, la reacción de acoplamiento también puede realizarse de forma similar mediante la protección de un grupo amino de ácido borónico, un éster borónico o similar que se usa por un grupo protector adecuado tal como un grupo que puede usarse habitualmente como un grupo protector para un grupo amino de, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benzoiloxicarbonilo o un grupo aliloxicarbonilo. En el presente caso, debido a que una parte de un grupo protector puede retirarse en una condición en la que se usa una base como catalizador, también puede inducirse una reacción de acoplamiento en el Compuesto 7 con una técnica similar a la condición que se muestra en la Fórmula 17.



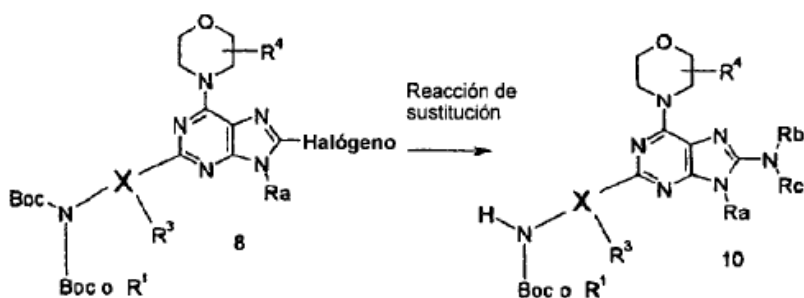
El Compuesto 6 (cuando uno o más sustituyentes presentes en un átomo de nitrógeno unido a X son un átomo de hidrógeno en la figura) se convierte en el Compuesto 7 haciendo reaccionar una cantidad molar en exceso, preferentemente de 2 a 5 moles de Boc₂O por mol del Compuesto 6 en un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por ejemplo, N-metilpirolidona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, con la adición de una cantidad catalítica de una base tal como 4-dimetilaminopiridina a desde temperatura ambiente hasta 80 °C durante aproximadamente 1 a 10 horas.



- 5 El Compuesto 7 se convierte en el Compuesto 8 haciendo reaccionar de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 3 moles de un agente de halogenación habitualmente usado tal como, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo o BrI por mol del Compuesto 7 en un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo o cloruro de metileno) a desde temperatura ambiente hasta 80 °C durante de 1 a 24 horas. En ocasiones, puede añadirse un iniciador de reacción de radicales.

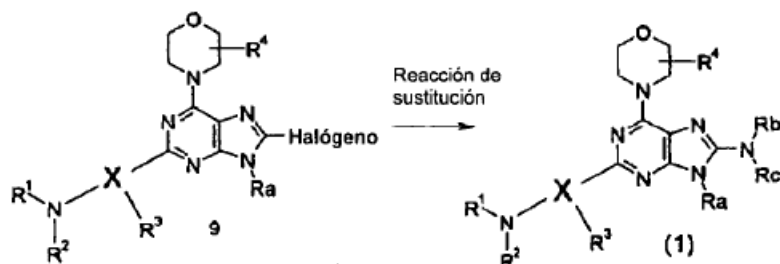


- 10 El Compuesto 8 se convierte en el Compuesto 9 dejando actuar ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o similar. La temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente. La conversión puede realizarse mediante la adición de un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno o 1,4-dioxano, en un momento adecuado.



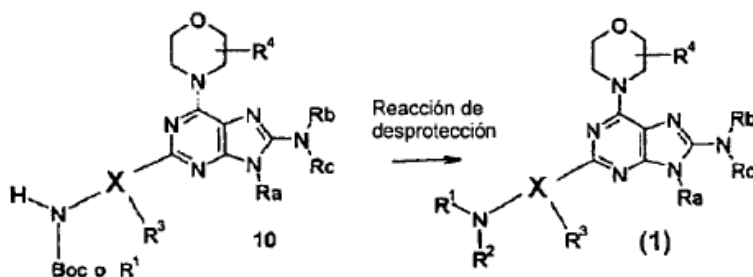
- 15 El Compuesto 8 se convierte en el Compuesto 10 mediante el uso de un disolvente tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, N-metilpirrolidona, o terc-butanol como disolvente y de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 2 a 10 moles de una amina correspondiente de los mismos en el intervalo de 80 a 200 °C.

- 20 Cuando Rb y Rc tienen uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo E que se ha mencionado en lo que antecede, uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo E pueden introducirse de antemano en la amina correspondiente. Además, el sustituyente o sustituyentes (Grupo E) pueden introducirse mediante un procedimiento conocido después de proteger la posición en la amina en la que el sustituyente o sustituyentes van a introducirse en lo que sigue según se requiera, realizando la reacción de sustitución con el Compuesto 8 y, a continuación, retirando el grupo protector. Cuando no se requiere un grupo protector, el sustituyente o sustituyentes pueden introducirse mediante un procedimiento conocido después de la reacción de sustitución con el Compuesto 8.



5 El Compuesto 9 se convierte en el Compuesto (1) usando un disolvente tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, N-metilpirrolidona, o terc-butanol como disolvente y de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 2 a 10 moles de la amina correspondiente en el intervalo de 80 a 200 °C.

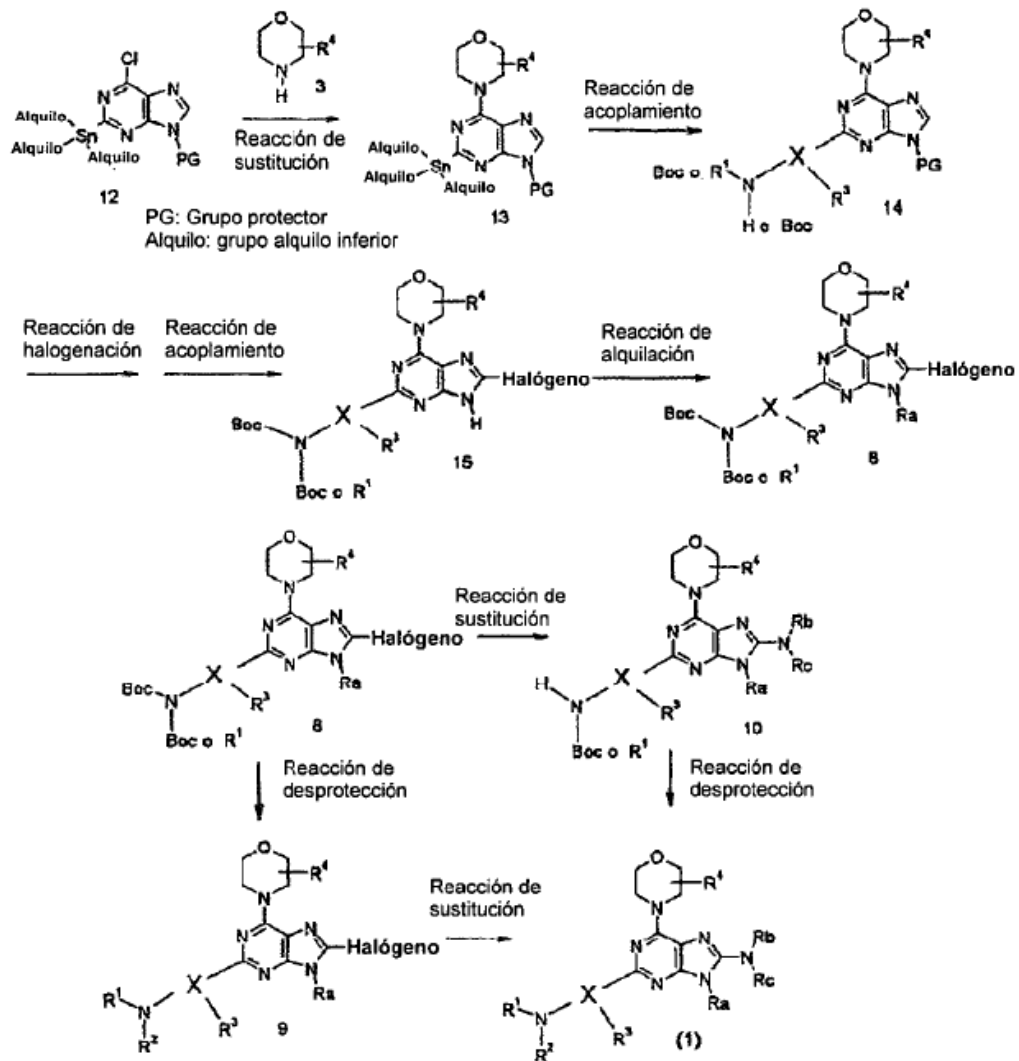
10 Cuando Rb y Rc tienen uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo E que se ha mencionado en lo que antecede, el sustituyente o sustituyentes seleccionados del Grupo E pueden introducirse de antemano en la amina correspondiente. Además, el sustituyente o sustituyentes (Grupo E) pueden introducirse mediante un procedimiento conocido después de proteger la posición en la amina en la que el sustituyente o sustituyentes van a introducirse posteriormente según se requiera, realizando la reacción de sustitución con el Compuesto 9 y, a continuación, retirando el grupo protector. Cuando no se requiere un grupo protector, el sustituyente o sustituyentes pueden introducirse mediante un procedimiento conocido después de la reacción de sustitución con el Compuesto 9.



15 El Compuesto 10 se convierte en el Compuesto (1) dejando actuar ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o similar. La temperatura de reacción es preferentemente de 0 a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente. La conversión puede realizarse mediante el uso de un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno o 1,4-dioxano, en un momento adecuado.

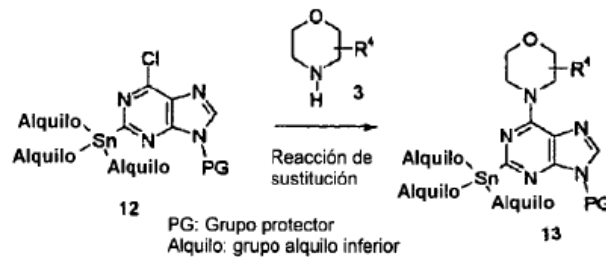
20 Además, el compuesto que tiene la fórmula (1a) de la presente invención también puede producirse con facilidad de acuerdo con el procedimiento que se describe en lo que sigue.

Procedimiento de Producción 2

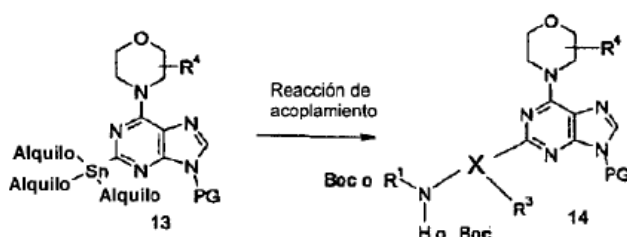


5 en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ra, Rb, Rc, y X tienen los mismos significados que se han definido en lo que antecede, PG representa un grupo protector habitualmente usado, tal como, por ejemplo, un grupo tetrahidropiraniolo, un grupo arilsulfonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo trialquilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo o un grupo trimetilsililetilo, Halógeno representa un grupo halógeno, y Alquilo representa un grupo alquilo inferior.

En lo que sigue en el presente documento, se describirá cada etapa del esquema que se ha mencionado en lo que antecede.



10 El Compuesto 12, que puede sintetizarse mediante un procedimiento conocido (por ejemplo, Brun, Virginie y col., Tetrahedron, 2002, 58, 7911 - 7924), se convierte en el Compuesto 13 mediante calentamiento del compuesto en un disolvente adecuado (puede ser prótico o aprótico) en presencia del Compuesto 3. La temperatura de reacción es preferentemente de aproximadamente 60 a 100 °C, más preferentemente de 80 a 100 °C. El tiempo de reacción es preferentemente de 1 a 10 horas.



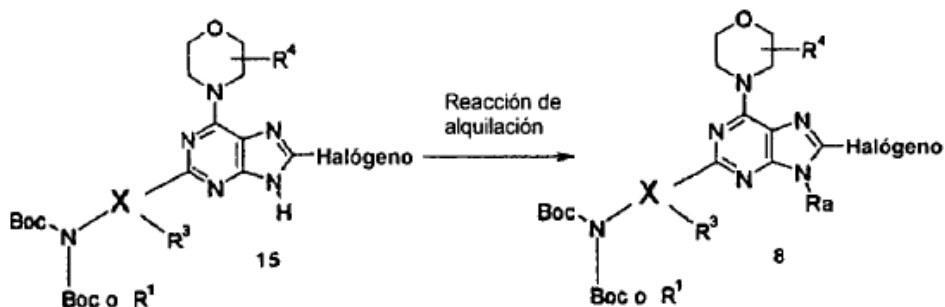
El Compuesto 13 se convierte en el Compuesto 14 sometiendo el Compuesto 13 a una reacción de acoplamiento con un reactivo de halógeno, un reactivo de mesilato o similar correspondiente usando una técnica química orgánica conocida. Por ejemplo, la conversión se realiza mediante la adición de un reactivo de halógeno, un reactivo de mesilato o similar que se corresponde con el Compuesto 13 en presencia de un catalizador de metal de transición (por ejemplo, un compuesto de paladio), con la adición de una sal orgánica o una base inorgánica tal como, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de tripotasio o diisopropil-*etil*-amina, un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina), y un aditivo de promoción de reacción conocido tal como, por ejemplo, cloruro de litio o yoduro de cobre según se requiera.

En la reacción de acoplamiento que se ha mencionado en lo que antecede, se usa un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano, o agua o un disolvente mixto de los mismos, y la temperatura de reacción es preferentemente de 0 a 300 °C, más preferentemente desde temperatura ambiente hasta 200 °C. Se usa de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 5 moles de un reactivo de halógeno, un reactivo de mesilato o similar y una base por mol del Compuesto 13. El tiempo de reacción es preferentemente de 1 minuto a 60 horas, más preferentemente de 5 minutos a 24 horas.



La halogenación en la posición 8 del Compuesto 14 se realiza haciendo reaccionar de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 3 moles de un agente de halogenación habitualmente usado tal como, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, bromo, yodo o BrI en un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo o cloruro de metileno, a desde temperatura ambiente hasta 80 °C durante de 1 a 24 horas. Dependiendo del reactivo usado, un grupo protector en la posición 9 puede retirarse de forma simultánea en la etapa de halogenación para obtener el Compuesto 15 en una etapa.

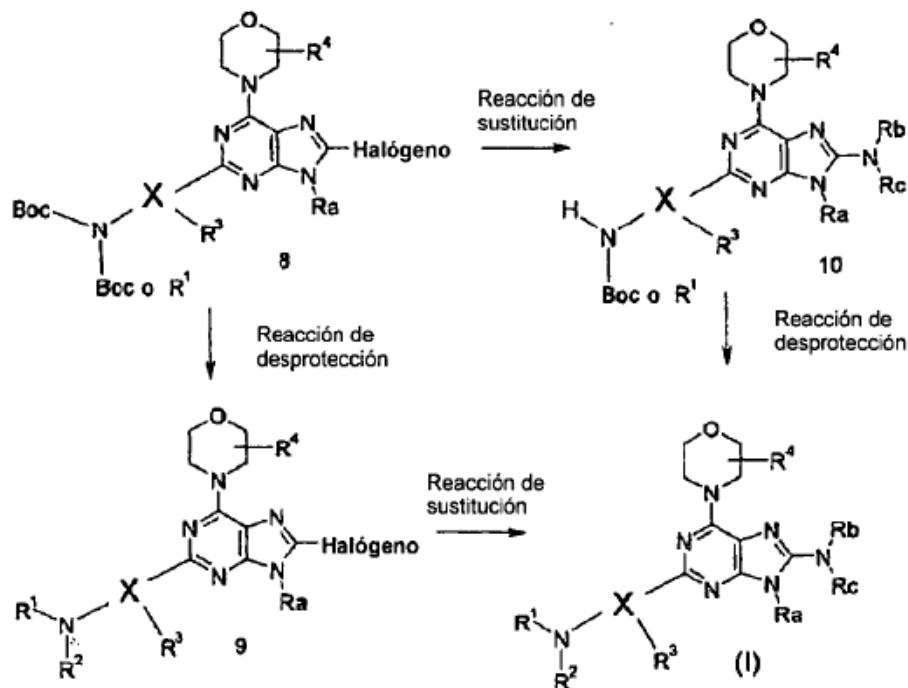
Cuando un grupo protector se mantiene en la posición 9 en la etapa de halogenación, el grupo protector (un grupo arilsulfonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo trialkilsililo, un grupo *terc*-butildifenilsililo o un grupo trimetilsililetilo) también puede retirarse, por separado, de un grupo *terc*-butoxicarbonilo mediante un procedimiento conocido para obtener el Compuesto 15. Además, cuando un grupo *terc*-butoxicarbonilo se encuentra presente en el átomo de nitrógeno unido a X, el grupo protector en la posición 9 también puede retirarse al mismo tiempo que la retirada de un grupo *terc*-butoxicarbonilo al permitir que un reactivo ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fórmico actúe en la etapa de desprotección. En este momento, un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno o 1,4-dioxano, puede usarse en un momento adecuado.



El Compuesto 15 se convierte en el Compuesto 8 mediante la adición de un aditivo adecuado (por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio) en un disolvente adecuado que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como, por

ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano o acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de una base orgánica o una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, t-butoxido de potasio o trietilamina) y el tratamiento de la mezcla resultante con un compuesto de haluro de alquilo, un compuesto de metanosulfonilalquilo o similar a desde temperatura ambiente hasta 150 °C. Se usa de 1 mol a moles en exceso, preferentemente de 1 a 5 moles de un haluro de alquilo o una base por mol del Compuesto 15. El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 72 horas, más preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

5



El Compuesto 8 se convierte en el Compuesto (I) mediante el procedimiento que se describe en el Procedimiento de Producción 1 que se ha mencionado en lo que antecede.

- 10 Cuando Rb y Rc tienen uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo E que se ha mencionado en lo que antecede, el sustituyente o sustituyentes seleccionados del Grupo E pueden introducirse de antemano en la amina correspondiente. Además, el sustituyente o sustituyentes (Grupo E) pueden introducirse mediante un procedimiento conocido después de proteger la posición en la amina en la que un sustituyente o sustituyentes van a introducirse en lo sucesivo según se requiera, realizando la reacción de sustitución con el Compuesto 8 o 9 y, a continuación,
- 15 retirando el grupo protector. Cuando no se requiere un grupo protector, el sustituyente o sustituyentes pueden introducirse mediante un procedimiento conocido después de la reacción de sustitución con el Compuesto 8 o 9.

El compuesto (1a) de la presente invención que se produce mediante el procedimiento que se ha mencionado en lo que antecede puede aislarse o purificarse mediante un procedimiento conocido tal como, por ejemplo, extracción, precipitación, cromatografía, recristalización fraccionada o recristalización.

- 20 Además, cuando el compuesto (1a) de la presente invención o un producto intermedio del mismo tiene un carbono asimétrico, existen isómeros ópticos. Cada uno de estos isómeros ópticos puede aislarse o purificarse mediante un procedimiento habitual tal como una recristalización fraccionada (fraccionamiento salino) que comprende recristalización con una sal apropiada o cromatografía en columna. Los ejemplos de referencias para un procedimiento para separar isómeros ópticos a partir de un racemato incluyen "J. Jacques y col., *Enantiomers, Racemates and Resolution*, John Wiley y Sons, Inc".
- 25

Tal como se ha descrito en lo que antecede, los inhibidores de PI3K y los inhibidores de mTOR son útiles como agentes antitumorales. El compuesto de la presente invención es útil como un agente antitumoral, debido a que este muestra actividad inhibidora de PI3K y actividad inhibidora de mTOR.

- 30 En la presente invención, "tumor" incluye diversos tipos de tumores, no limitados a tumores malignos, por ejemplo, carcinoma, sarcoma, tumor inicial y similares. Específicamente, a veces se expresa tumor maligno como "cáncer" en la presente invención.

La actividad inhibidora de PI3K, la actividad inhibidora de mTOR y la actividad antitumoral pueden determinarse mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos, pero los procedimientos no se limitan a los presentes Ejemplos, y puede usarse cualquier procedimiento.

La actividad inhibidora de PI3K puede determinarse mediante, por ejemplo, el procedimiento que se describe en *Cell*, 125, 733 - 747 (2006). Además, debido a que se sabe que Akt se activa mediante la activación de PI3K, la activación de Akt puede determinarse mediante el examen de la fosforilación de Akt (*Cell*, 125, 733 - 747 [2006]). Además, la actividad inhibidora de mTORC1 puede determinarse indirectamente mediante el examen de la fosforilación de S6 (*Cell*, 125, 733 - 747 [2006]).

El compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento de tumores o cánceres, tales como, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer del sistema digestivo tal como cáncer de colon y cáncer gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer en la región de la cabeza / cuello tal como cáncer de cerebro, cáncer de la sangre, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de piel tal como melanoma y tumor testicular.

Tal como se ha descrito en lo que antecede, se sugiere que la ruta de PI3K-Akt desempeña un importante papel en el crecimiento, la supervivencia y la angiogénesis de las células cancerosas. Se prefiere que el compuesto de la presente invención se use para el tratamiento de tumores con una ruta de PI3K-Akt activada. Los ejemplos de tumores con la activación de la ruta de PI3K-Akt incluyen tumores con sobreexpresión del gen y / o la proteína de PI3K, tumores que tienen mutaciones en un gen o genes de PI3K y / o PTEN y tumores con un nivel de fosforilación activado de Akt.

La activación de la ruta de PI3K-Akt puede determinarse mediante el examen de la sobreexpresión y / o mutación en PI3K y / o PTEN, y / o la fosforilación de Akt, en las muestras de tejido de un paciente (las muestras de tejido de los pacientes pueden obtenerse mediante toma de muestras sanguíneas, biopsia etc.) mediante el uso de procedimientos bien conocidos tal como transferencia de Southern, transferencia de Northern, transferencia de Western, ELISA, micromatrices de ADN, procedimientos patológicos y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende el compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede administrarse mediante diversas inyecciones tal como inyección intravenosa, inyección intramuscular e inyección subcutánea o mediante diversos procedimientos tal como administración oral y administración percutánea. El vehículo farmacéuticamente aceptable quiere decir un material farmacológicamente aceptable (por ejemplo, excipiente, diluyente, aditivo o disolvente) implicado en el transporte del compuesto de la presente invención o una composición que contiene el compuesto de la presente invención de un órgano a otro órgano.

Las formulaciones pueden prepararse mediante la selección de una formulación adecuada (por ejemplo, una formulación oral o una inyección) dependiendo del procedimiento de administración y usando procedimientos habitualmente usados para preparar diversas formulaciones. Los ejemplos de formulaciones orales incluyen comprimido, polvo, gránulo, cápsula, píldora, pastilla para chupar, solución, jarabe, elixir, emulsión y suspensión oleosa o acuosa. En la administración oral, puede usarse un compuesto libre o una forma de sal. Una formulación acuosa puede prepararse mediante la formación de un producto de adición de ácido con un ácido farmacológicamente aceptable o mediante la formación de una sal de metal alcalino tal como sodio. Como una inyección, pueden usarse en la formulación un estabilizante, un conservante, un adyuvante de disolución y similares. Después de cargar una solución que puede contener estos adyuvantes y similares en un recipiente, una formulación para su uso puede prepararse en forma de una formulación sólida mediante liofilización o similar para prepararse inmediatamente antes del uso. Además, una dosis puede cargarse en un recipiente, o dos o más dosis pueden cargarse en un recipiente.

Ejemplos de formulaciones sólidas incluyen comprimido, polvo, gránulo, cápsula, píldora y pastilla para chupar. Estas formulaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el compuesto de la presente invención. Los ejemplos de aditivos incluyen carga, diluyente, aglutinante, disgregante, agente de promoción de disolución, agente de humectación de la piel y lubricante, y estos aditivos pueden seleccionarse y mezclarse según se requiera para preparar una formulación.

Ejemplos de formulaciones líquidas incluyen solución, jarabe, elixir, emulsión y suspensión. Estas formulaciones líquidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el compuesto de la presente invención. Los ejemplos de aditivos incluyen agentes de suspensión y emulsionantes, y estos aditivos pueden seleccionarse y mezclarse según se requiera para preparar una formulación.

El compuesto de la presente invención puede usarse en el tratamiento del cáncer de mamíferos, en particular, seres humanos. La dosis y el intervalo de administración pueden seleccionarse de forma adecuada de acuerdo con el criterio de un médico dependiendo del sitio de una enfermedad, la altura, el peso corporal, el sexo o la historia médica del paciente. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a un ser humano, el intervalo de dosificación es aprox. de 0,01 a 500 mg / kg de peso corporal por día, preferentemente de aprox. 0,1 a 100 mg / kg de peso corporal por día. Preferentemente, el compuesto de la presente invención se administra a un ser humano una vez al día, o las dosis se dividen de dos a cuatro veces, y la administración se repite con un intervalo apropiado. Además, la dosis diaria puede superar la dosis que se ha mencionado en lo que antecede a discreción de un médico, si es necesario.

El compuesto de la presente invención puede usarse junto con otros agentes antitumorales. Los ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen antibióticos antitumorales, componentes de plantas antitumorales, modificadores de la respuesta biológica (BRM), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos dirigidos a diana molecular y otros agentes antitumorales.

5 Más específicamente, ejemplos de agentes de alquilación incluyen agentes de alquilación tal como mostaza nitrogenada, mostaza nitrogenada N-óxido y clorambucilo, agentes de alquilación de aziridina tal como carbocouona y tiotepa, agentes de alquilación de epóxido tal como dibromomanitol y dibromodulcitol, agentes de alquilación de nitrosourea tal como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorozotocina, y ranimustina, busulfano, tosilato de improsulfano y dacarbazina.

10 Ejemplos de anti-metabolitos incluyen anti-metabolitos de purina tal como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, y tiioinosina, anti-metabolitos de pirimidina tal como fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y encitabina, y anti-folatos tal como metotrexato y trimetrexato.

Ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen agentes antitumorales antibióticos de antraciclina tal como mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorubicina, aclarubicina, doxorubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorubicina y epirubicina, cromomicina A 3 y actinomicina D.

15 Ejemplos de componentes de plantas antitumorales incluyen alcaloides de la vinca tal como vindesina, vincristina y vinblastina, taxanos tal como paclitaxel y docetaxel, y epipodofilotoxinas tal como etopósido y tenipósido.

Ejemplos de BRM incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.

20 Ejemplos de hormonas incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinilestradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.

Ejemplos de vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A.

25 Ejemplos de anticuerpos antitumorales y fármacos dirigidos a diana molecular incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, imatinib mesilato, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib y sorafenib.

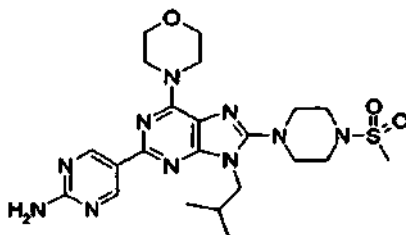
Ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, derivados de camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalán, L-asparaginasa, acecratona, Schizophyllan, picibanilo, procarbazona, pipobromán, neocarzinostatina, hidroxiourea, ubenimex y crestina.

30 Además, la presente invención abarca el uso del compuesto de la presente invención o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal para la producción de los medicamentos que se han mencionado en lo que antecede.

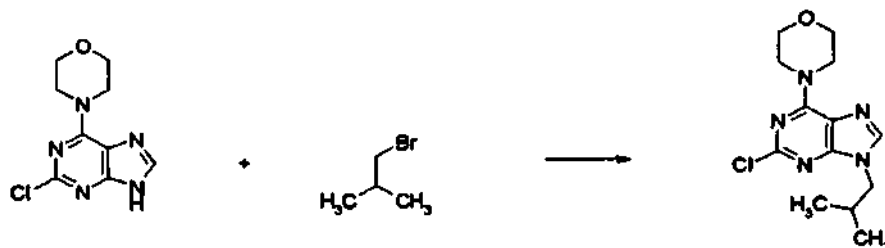
Ejemplos

Ejemplo 1

5-{9-Isobutil-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



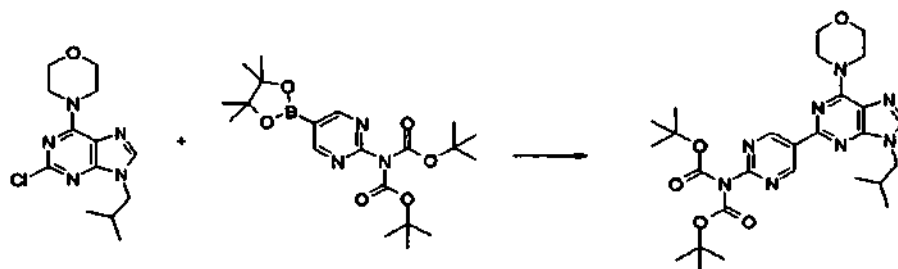
35 Etapa 1: 2-Cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purina



Se añadieron N,N-dimetilformamida (60 ml), bromuro de isobutilo (2 ml, 18 mmol) y carbonato de potasio (3 g) a 2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina (5 g, 17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (5,2 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,99 (6H, d, J = 6,30 Hz), 2,20 - 2,29 (1H, m), 3,82 - 3,84 (4H, m), 3,96 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,30 (4H, s a), 7,66 (1H, s).

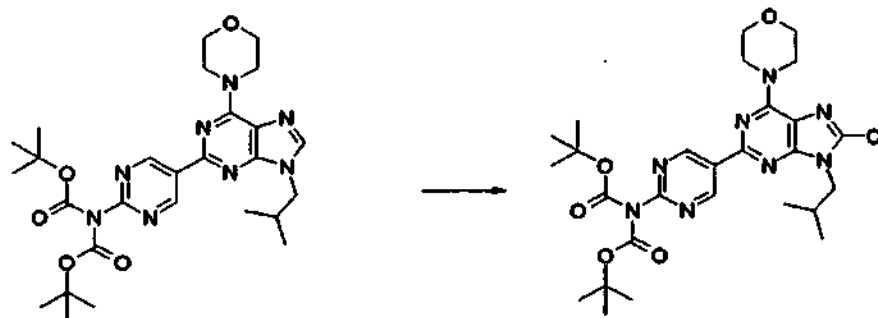
Etapas 2: [5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo



10 Se añadieron 1,4-dioxano (50 ml) y agua (25 ml) a 2-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purina (3,0 g, 10,1 mmol), [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (4,3 g, 10,1 mmol) y carbonato de sodio (3,2 g) y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno con agitación. Se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (0,6 g, 0,51 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas después de que la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyera de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (120 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,4 g, 20,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8 : 2 a 6 : 4) dando el compuesto del título (4,7 g, 84 %) como una sustancia amorfa incolora.

15 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,98 (6H, d, J = 6,87 Hz), 1,48 (18H, s), 2,29 - 2,34 (1H, m), 3,87 - 3,89 (4H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,39 (4H, s a), 7,75 (1H, s), 9,67 (2H, s).

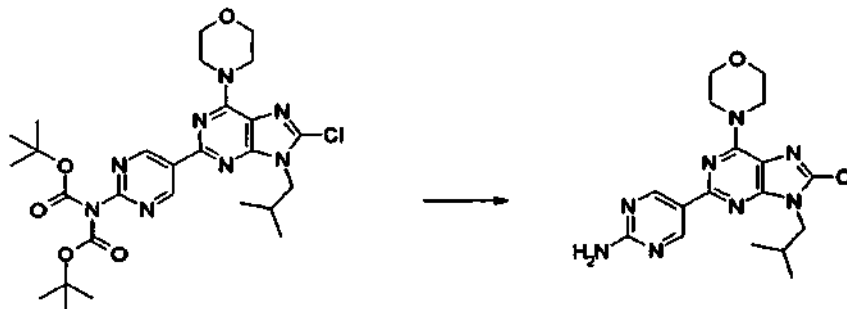
Etapas 3: [5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo



25 Se disolvió [5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (4,7 g, 8,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) seguido de la adición de N-clorosuccinimida (1,7 g, 12,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 a 6 : 4) dando el compuesto del título (4,6 g, 92 %) como una sustancia amorfa incolora.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,99 (6H, d, J = 6,87 Hz), 1,48 (18H, s), 2,32 - 2,39 (1H, m), 3,85 - 3,87 (4H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,31 (4H, s a), 9,63 (2H, d, J = 5,15 Hz).

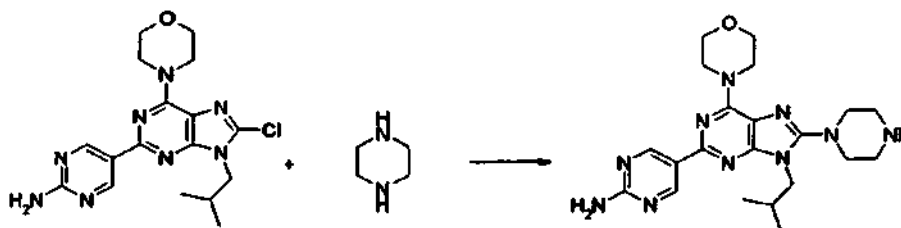
Etapa 4: 5-(8-Cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina



Se disolvió [5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (4,5 g, 7,6 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (60 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió tolueno al residuo, y el disolvente se evaporó de nuevo. El residuo se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (2,9 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

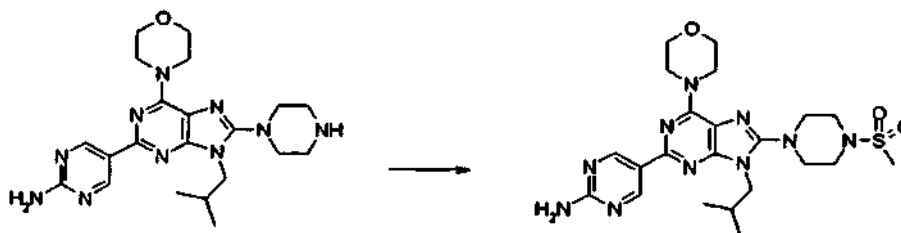
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,92 (6H, d, J = 6,30 Hz), 2,23 - 2,28 (1H, m), 3,74 - 3,76 (4H, m), 4,02 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,19 (4H, s a), 7,09 (2H, s), 9,09 (2H, s).

Etapa 5: 5-(9-Isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina



Se añadieron piperazina (2,0 g, 23 mmol) y N-metilpirrolidona (10 ml) a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (1,0 g, 2,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se concentró a presión reducida. Este compuesto (10 ml en líquido) se almacenó quedando N-metilpirrolidona y se usó para la siguiente etapa.

Etapa 6: 5-{9-Isobutil-8-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

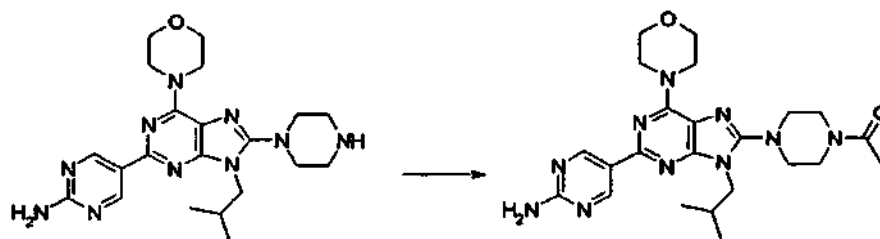


Se añadieron trietilamina (143 μl) y cloruro de mesilo (50 μl , 0,63 mmol) a 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (2 ml de solución de 100 mg de este compuesto en 1 ml de NMP) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió adicionalmente cloruro de mesilo (50 μl , 0,63 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, a continuación la mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (135 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,83 (6H, d, J = 6,30 Hz), 2,37 - 2,42 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,30 (8H, s a), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,18 (4H, s a), 7,00 (2H, s), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 2

5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

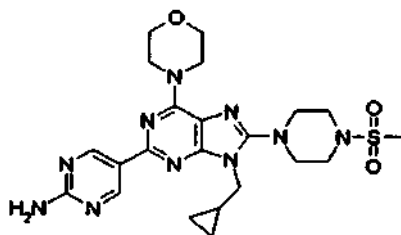


5 Se añadieron trietilamina (143 μ l) y cloruro de acetilo (50 μ l, 0,72 mmol) a 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (2 ml de solución de 100 mg de este compuesto en 1 ml de N-metilpirrolidona) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (2 ml) seguido de la adición de una solución de metóxido de sodio - metanol al 25 % (1 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió dimetilsulfóxido (3 ml) al residuo, a continuación la mezcla resultante se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó de forma similar y, a continuación, el disolvente se evaporó dando el compuesto del título (150 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,83 (6H, d, J = 6,87 Hz), 2,05 (3H, s), 2,38 - 2,43 (1H, m), 3,12 - 3,15 (2H, m), 3,21 - 3,22 (2H, m), 3,59 - 3,62 (4H, m), 3,73 - 3,75 (5H, m), 3,96 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,18 (4H, s a), 6,99 (2H, s), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 3

5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



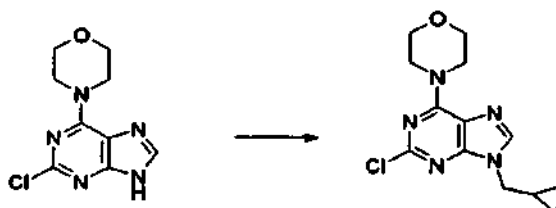
Etapa 1: 2-Cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina



20 Se añadió morfolina (46,9 ml, 538,2 mmol) a una solución en etanol (1,2 l) de 2,6-dicloropurina (50,9 g, 269,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción reposara para que se enfriara y, a continuación, se concentró hasta que el disolvente se redujo casi a la mitad en volumen y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol y se secó a 50 $^{\circ}\text{C}$ a presión reducida dando una mezcla (63,3 g, 95 %) del compuesto del título y clorhidrato de morfolina (aprox. 13 : 1) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,67 - 3,77 (4H, m), 3,84 - 4,56 (4H, m a), 8,16 (1H, s).

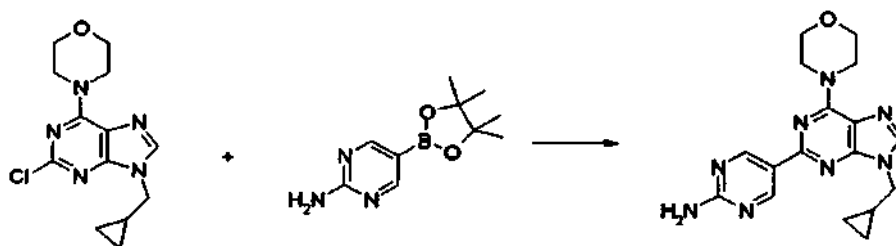
Etapa 2: 2-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purina



Se añadieron carbonato de potasio (36,0 g, 260,5 mmol) y bromuro de ciclopropilmetil (20,2 g, 143,3 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (400 ml) de 2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina (32,4 g; pureza, aprox. 96 %; 130,2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla de reacción reposara para que se enfriara, a continuación se vertió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el sólido resultante se lavó con éter dietílico y se recogió por filtración dando el compuesto del título (26,9 g, 70 %) como un cristal acicular incoloro. Las aguas madre se concentraron adicionalmente mediante el mismo procedimiento dando el cristal secundario del compuesto del título (7,68 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,41 - 0,46 (2H, m), 0,64 - 0,69 (2H, m), 1,26 - 1,35 (1H, m), 3,81 - 3,85 (4H, m), 4,00 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,05 - 4,55 (4H, m a), 7,81 (1H, s).

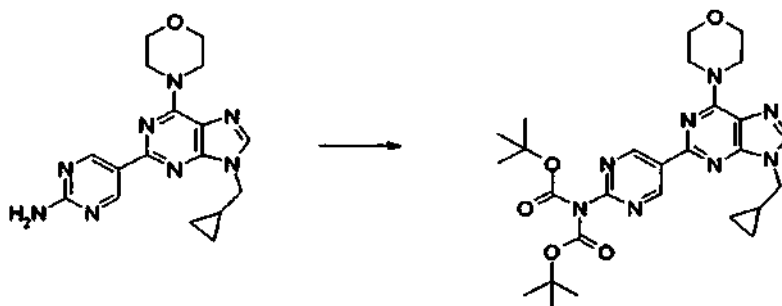
Etapa 3: 5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Se añadieron carbonato de sodio (3,25 g, 30,6 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (0,59 g, 0,51 mmol) a una solución en mezcla de 1,4-dioxano (60,0 ml) - agua (30,0 ml) de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purina (3,0 g, 10,2 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (2,5 g, 11,2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla de reacción reposara para que se enfriara y, a continuación, se vertió en agua, y se añadió acetato de etilo para separar las capas. El sólido precipitado en la capa acuosa se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a 50 °C a presión reducida dando el compuesto del título (3,63 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,46 - 0,52 (2H, m), 0,64 - 0,70 (2H, m), 1,28 - 1,39 (1H, m), 3,84 - 3,90 (4H, m), 4,08 (2H, d, $J = 7,08$ Hz), 4,28 - 4,46 (4H, m), 5,22 (2H, s a), 7,84 (1H, s), 9,27 (2H, s).

Etapa 4: (5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo

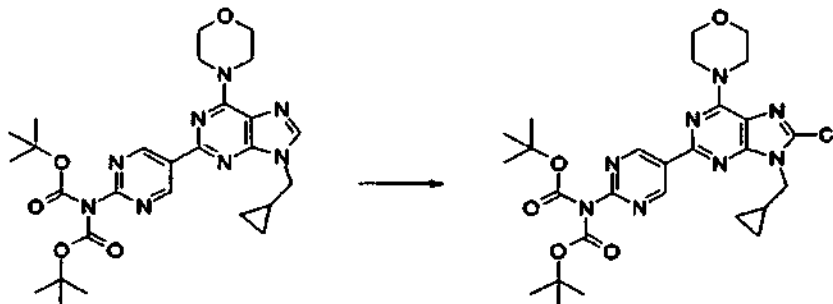


Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (35,6 g, 163,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,80 g, 6,53 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (350 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (11,5 g, 32,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución de mezcla de reacción de color naranja pálido se agitó durante 22 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución de ácido cítrico acuosa al 10 % y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de media presión (hexano : acetato de etilo = 7 : 3 a 3 : 2) dando el compuesto del título (17,4 g, 96 %) como una sustancia amorfa incolora.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48 - 0,55 (2H, m), 0,65 - 0,74 (2H, m), 1,30 - 1,41 (1H, m), 1,48 (18H, s), 3,85 - 3,93 (4H, m), 4,08 - 4,16 (2H, m), 4,29 - 4,50 (4H, m), 7,90 (1H, s), 9,67 (2H, s)

35

Etapa 5: {5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo



5

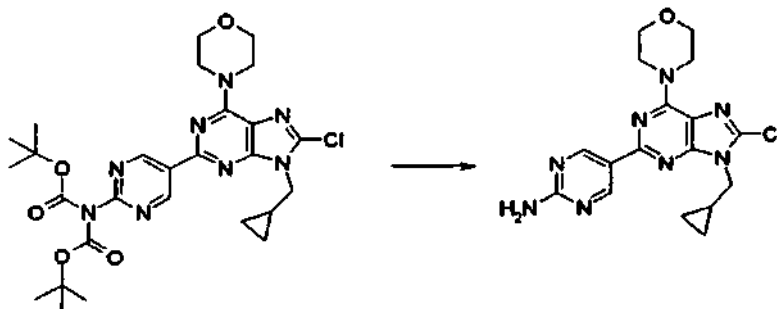
Se añadió N-clorosuccinimida (4,6 g, 34,5 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (350 ml) de {5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo (17,3 g, 31,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 14 horas seguido de la adición de N-clorosuccinimida (2,09 g, 15,7 mmol), se añadió adicionalmente N-clorosuccinimida (1,05 g, 7,83 mmol) 3,5 horas más tarde, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de hexano : acetato de etilo = 17 : 3

10

a hexano : acetato de etilo : diclorometano = 16 : 4 : 0,3) dando el compuesto del título (15,31 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,52 - 0,63 (4H, m), 1,31 - 1,42 (1H, m), 1,49 (18H, s), 3,83 - 3,90 (4H, m), 4,13 (2H, d, $J = 6,88$ Hz), 4,19 - 4,44 (4H, m a), 9,64 (2H, s).

Etapa 6: 5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



15

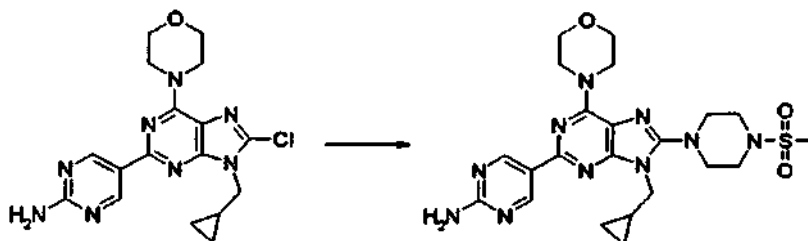
Se añadió ácido trifluoroacético (150 ml) a una solución en diclorometano (300 ml) de {5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo (15,3 g, 26,1 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, a continuación se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo - acetato de etilo (5 : 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después de que la mezcla de reacción se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida y se evaporó a sequedad dando el compuesto del título (10,2 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,51 - 0,60 (4H, m), 1,30 - 1,42 (1H, m), 3,82 - 3,89 (4H, m), 4,11 (2H, d, $J = 7,34$ Hz), 4,22 - 4,36 (4H, m a), 5,16 - 5,28 (2H, m), 9,24 (2H, s).

25

Etapa 7: 5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



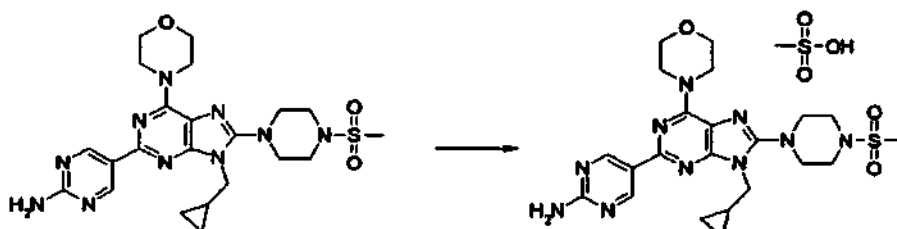
30

Una solución en dimetilsulfóxido (1,0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (101,9 mg, 0,26 mmol) y N-mesilpiperazina (125,8 mg, 0,77 mmol) se calentó a 140 °C y se agitó durante 4 horas seguido de la adición de N-mesilpiperazina (83,8 mg, 0,51 mmol) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 140 °C durante 3 horas. Se dejó que la mezcla de reacción reposara para que se enfriara seguido de la adición de diclorometano - metanol (10 : 1) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de

sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla de reacción se filtró, a continuación el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 15 : 1) dando el compuesto del título (89,2 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,49 - 0,59 (4H, m), 1,31 - 1,32 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,36 - 3,49 (8H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 3,96 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,18 - 4,38 (4H, m a), 5,29 (2H, s), 9,23 (2H, s).

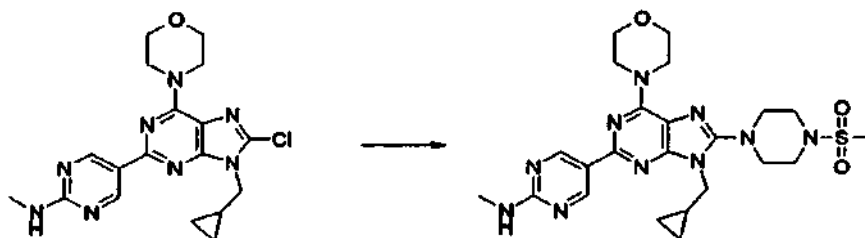
Etapa 8: Metanosulfonato de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



- 10 Se agitó 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (149,4 mg, 0,29 mmol) en un disolvente mixto de diclorometano - metanol (3 : 2) seguido de la adición de ácido metanosulfónico (18,7 μl , 0,29 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se secó a 60 $^\circ\text{C}$ a presión reducida dando el compuesto del título (176,7 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,45 - 0,50 (2H, m), 0,57 - 0,62 (2H, m), 1,28 - 1,37 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,47 (8H, s a), 3,84 - 3,90 (4H, m), 3,99 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,16 - 4,37 (4H, m a), 9,32 (2H, s a).

Ejemplo 4

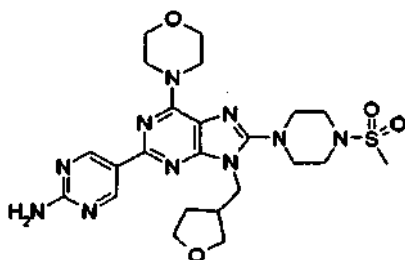
5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N-metilpirimidin-2-amina



- 20 Una solución en dimetilsulfóxido (1,0 ml) de 5-{8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N-metilpirimidin-2-amina (140,5 mg, 0,29 mmol) y N-mesilpiperazina (190,2 mg, 1,16 mmol) se calentó a 140 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 horas. Se añadió N-mesilpiperazina (190,2 mg, 1,16 mmol), la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 5,5 horas y se dejó que reposara para que se enfriara seguido de la adición de diclorometano - metanol (10 : 1), y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla de reacción se filtró, a continuación el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (120,5 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,51 - 0,58 (4H, m), 1,24 - 1,37 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,08 (3H, d, $J = 5,04$ Hz), 3,37 - 3,48 (8H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 3,95 (2H, d, $J = 7,34$ Hz), 4,19 - 4,35 (4H, m a), 5,38 (1H, s a), 9,25 (2H, s).
- 30

Ejemplo 5

5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

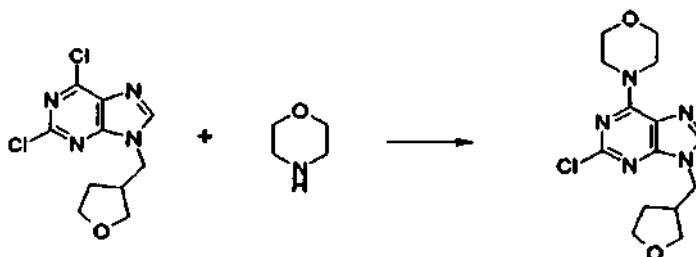


Etapa 1: 2,6-Dicloro-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purina



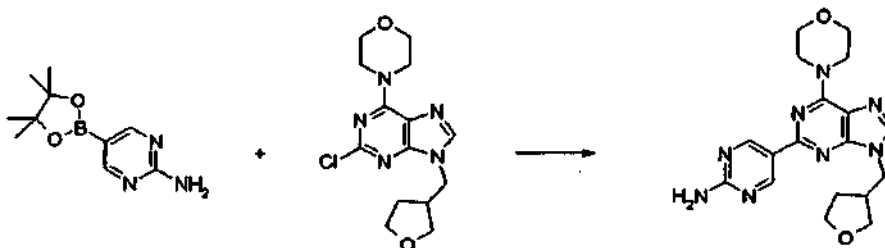
5 Se disolvieron 2,6-dicloropurina (21 g, 113 mmol) y (tetrahidrofurano-3-il)metanol (11,5 g, 113 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) seguido de la adición gota a gota de trifenilfosfina (33 g, 125 mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (24,5 ml, 125 mmol) - tetrahidrofurano (50 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 1 a 1 : 1 a 0 : 1) dando el compuesto del título (44 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 2: 2-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purina



10 Se disolvió 2,6-dicloro-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purina (41 g) en etanol (200 ml) seguido de la adición de morfolina (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 5 : 5 a 2 : 8 a 0 : 10) dando el compuesto del título (41 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: 5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

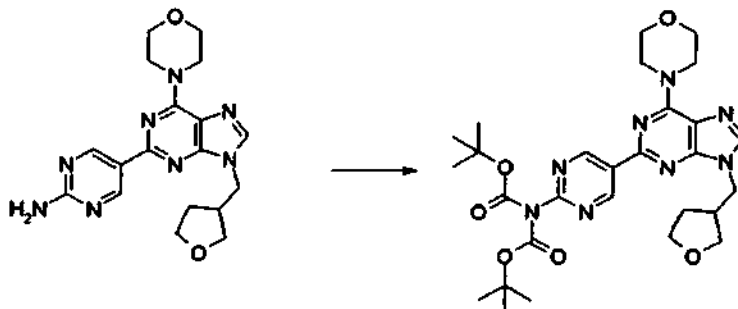


20 Se añadieron 1,4-dioxano (40 ml), agua (20 ml) y carbonato de sodio (3,6 g, 33,9 mmol) a 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (2,5 g, 11,3 mmol) y 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purina (3,7 g, 11,3 mmol) y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno. Se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (0,65 g, 0,57 mmol), a continuación la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó de nuevo con nitrógeno, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió seguido de la adición de acetato de etilo y agua y la materia insoluble se recogió por filtración, a continuación se lavó con acetato de etilo y agua, y se secó dando el compuesto del título (2,6 g, 59%) en forma de un sólido de color naranja pálido.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,61 - 1,69 (1H, m), 1,88 - 1,96 (1H, m), 2,83 - 2,90 (1H, m), 3,55 (1H, dd, J = 8,78, 5,37 Hz), 3,63 - 3,70 (2H, m), 3,74 - 3,82 (5H, m), 4,21 (2H, d, J = 7,56 Hz), 4,27 (4H, s a), 7,05 (2H, s), 8,22 (1H, s), 9,10 (2H, s).

30

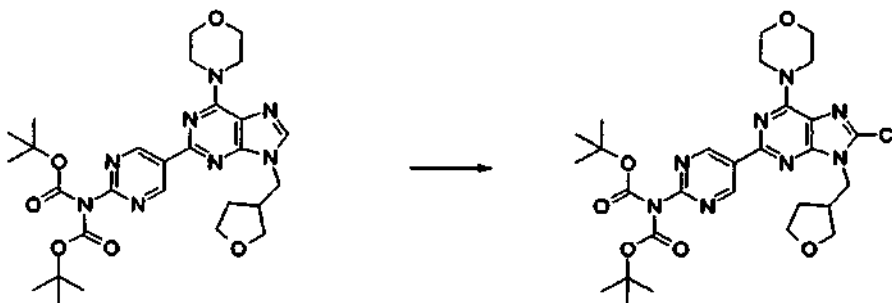
Etapa 4: {5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo



Se suspendió 5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (2,6 g, 6,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) seguido de la adición de dimetilaminopiridina (0,17 g, 20,4 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,45 g, 20,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación, se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 8 a 4 : 6 a 5 : 5) dando el compuesto del título (3,5 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 (18H, s), 1,71 - 1,79 (1H, m), 2,06 - 2,11 (1H, m), 2,96 - 3,00 (1H, m), 3,67 (1H, dd, $J = 9,16, 4,58$ Hz), 3,77 - 3,82 (2H, m), 3,87 - 3,89 (4H, m), 3,96 - 4,00 (1H, m), 4,19 - 4,29 (2H, m), 4,39 (4H, s a), 7,78 (1H, s), 9,66 (2H, s).

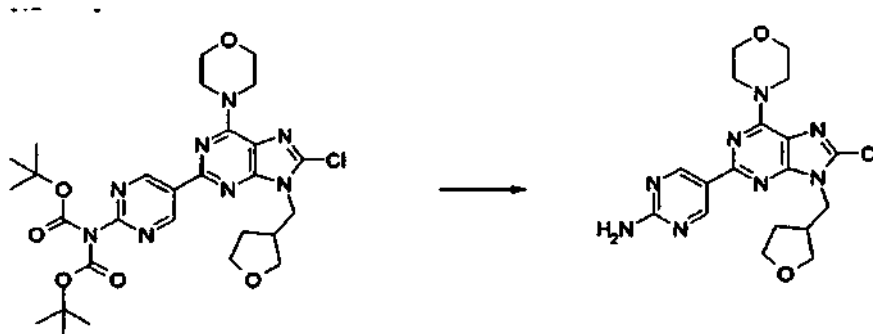
Etapa 5: {5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo



Se disolvió {5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo (3,5 g, 6,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) seguido de la adición de N-clorosuccinimida (1,2 g, 9,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 8 : 2 a 4 : 6) dando el compuesto del título (3,35 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (18H, s), 1,75 - 1,83 (1H, m), 1,98 - 2,06 (1H, m), 2,94 - 3,01 (1H, m), 3,72 (1H, dd, $J = 9,02, 5,12$ Hz), 3,78 - 3,82 (2H, m), 3,85 - 3,88 (4H, m), 3,99 - 4,04 (1H, m), 4,22 - 4,34 (6H, m), 9,63 (2H, s).

Etapa 6: 5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

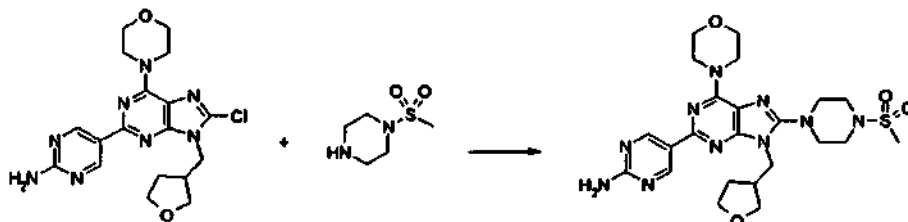


Se disolvió {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo (2,79 g, 4,52 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (20 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente

se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió con cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (2,1 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,65 - 1,72 (1H, m), 1,89 - 1,96 (1H, m), 2,81 - 2,86 (1H, m), 3,59 (1H, dd, $J = 8,59, 5,15$ Hz), 3,63 - 3,68 (2H, m), 3,74 - 3,76 (4H, m), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,17 - 4,21 (6H, m), 7,12 (2H, s), 9,09 (2H, s).

Etapa 7: 5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

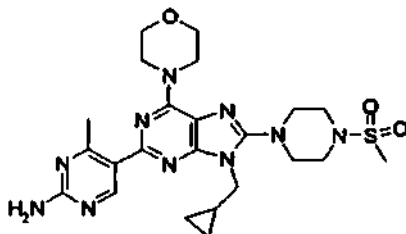


10 Se añadió dimetilsulfóxido (1 ml) a una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,24 mmol) y N-mesilpiperazina (118 mg, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación, se repartió con cloroformo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua de nuevo y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 10 : 0 a 25 : 1 a 20 : 1) dando el compuesto del título (50 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

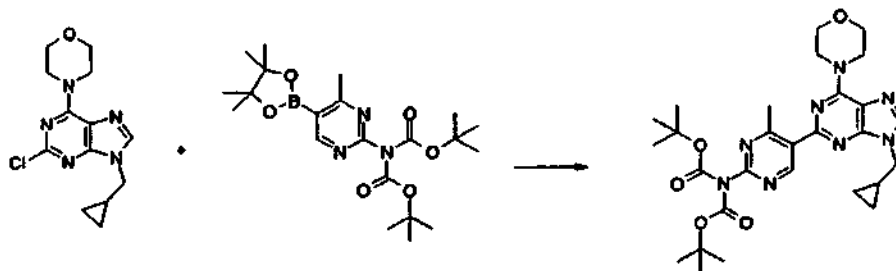
15 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,65 - 1,69 (1H, m), 1,94 - 2,00 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,07 - 3,12 (1H, m), 3,35 - 3,36 (4H, m), 3,43 - 3,45 (4H, m), 3,63 (1H, dd, $J = 8,59, 4,58$ Hz), 3,70 (1H, dd, $J = 8,88, 6,59$ Hz), 3,74 - 3,78 (1H, m), 3,85 - 3,87 (4H, m), 3,93 - 3,97 (1H, m), 4,05 (1H, dd, $J = 13,75, 8,02$ Hz), 4,12 (1H, dd, $J = 13,75, 7,45$ Hz), 4,28 (4H, s a), 5,23 (2H, s), 9,23 (2H, s).

20 Ejemplo 6

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina



Etapa 1: {5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo



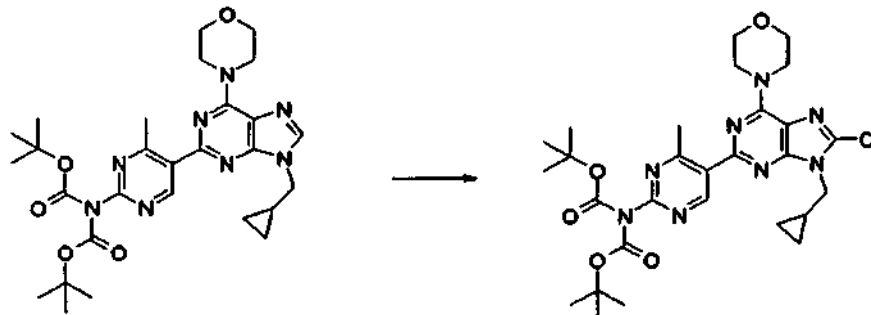
25 Se añadieron 1,4-dioxano (50 ml) y agua (25 ml) a 2-cloro-9-ciclopropilmetil-6-morfolin-4-il-9H-purina (2,1 g, 7,15 mmol), [4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (3,11 g, 7,15 mmol) y carbonato de sodio (2,3 g) y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno con agitación. Se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (0,4 g, 0,36 mmol), la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó de nuevo con nitrógeno y, a continuación, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (50 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,0 g, 4,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8 : 2 a 5 : 5) dando el compuesto del título (3,25 g, 80 %) como una sustancia amorfa incolora.

30

35

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,45 - 0,49 (2H, m), 0,66 - 0,70 (2H, m), 1,32 - 1,37 (1H, m), 1,49 (18H, s), 2,91 (3H, s), 3,86 - 3,88 (4H, m), 4,08 (2H, d, $J = 7,45$ Hz), 4,36 (4H, s a), 7,90 (1H, s), 9,32 (1H, s).

Etapa 2: {5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo



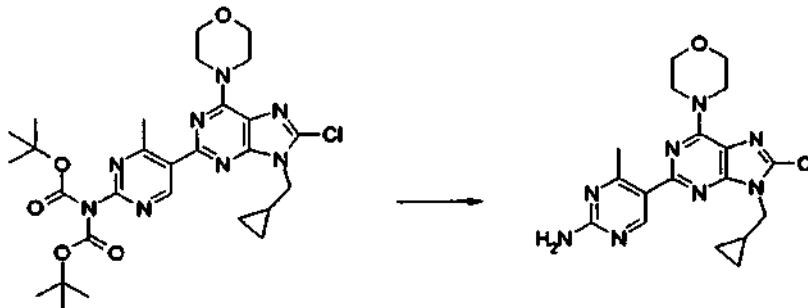
5

Se disolvió (5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo (3,2 g, 5,65 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) seguido de la adición de *N*-clorosuccinimida (1,6 g) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó dos veces con agua y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 a 6 : 4) dando el compuesto del título (2,73 g, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

10

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,51 - 0,59 (4H, m), 1,34 - 1,40 (1H, m), 1,50 (18H, s), 2,89 (3H, s), 3,84 - 3,86 (4H, m), 4,11 (2H, d, $J = 7,32$ Hz), 4,28 (4H, s a), 9,30 (1H, s).

Etapa 3: 5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina



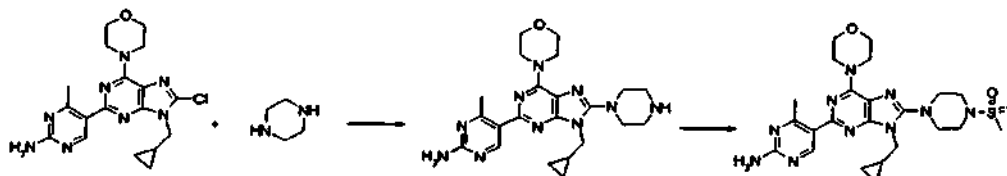
15

Se disolvió {5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo (2,7 g, 4,5 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (15 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, a continuación el residuo se repartió con cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (1,67 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,46 - 0,55 (4H, m), 1,28 - 1,33 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,73 - 3,75 (4H, m), 4,08 (2H, d, $J = 7,07$ Hz), 4,16 (4H, s a), 6,84 (2H, s), 8,83 (1H, s).

Etapa 4: 5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina



25

Se añadió *N*-metilpiperidona (2 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (200 mg, 0,50 mmol) y piperazina (430 mg, 5,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) seguido de la adición de trietilamina (140 μl , 1,0 mmol) y cloruro de mesilo (50 μl , 0,65 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a

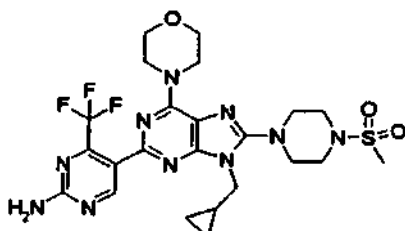
30

presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (135 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco.

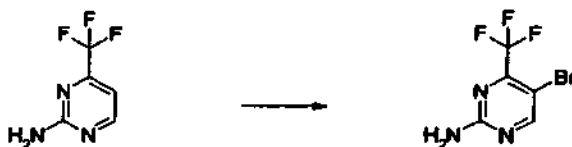
5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,43 - 0,50 (4H, m), 1,35 - 1,39 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,97 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,15 (4H, s a), 6,77 (2H, s), 8,79 (1H, s).

Ejemplo 7

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



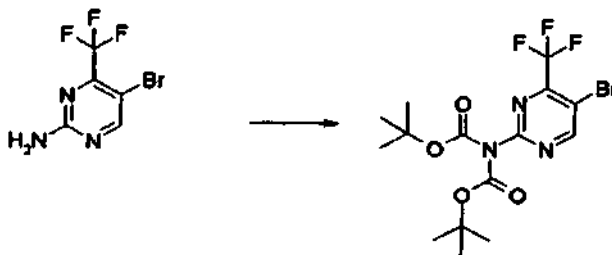
Etapa 1: 5-Bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



10 Se suspendió 4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamina (2 g, 12,3 mmol) en cloroformo (70 ml) seguido de la adición de N-bromosuccinimida (3,3 g, 18,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante 15 horas. Una mezcla de cloruro de metileno (50 ml) e hidróxido de sodio 1 M (50 ml) se añadió, la mezcla resultante se agitó y, a continuación, la capa orgánica se fraccionó y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (2,2 g, 75 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.

15 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 5,37 (2H, s a), 8,52 (1H, s).

Etapa 2: [5-Bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo



20 Se disolvió 5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (2,2 g, 9,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (9,9 g, 46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (110 mg, 0,91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1) dando el compuesto del título (5,3 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

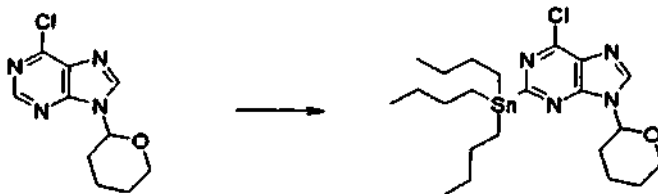
25 Etapa 3: 6-Cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina



30 Se añadió acetato de etilo (300 ml) a 6-cloropurina (25 g, 162 mmol) y ácido tosílico monohidratado (460 mg, 2,43 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C. Se añadió dihidropirano (16 ml, 178 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente seguido de la adición de una solución de amoníaco acuosa al 28 % (15 ml) y la capa orgánica se fraccionó, se lavó

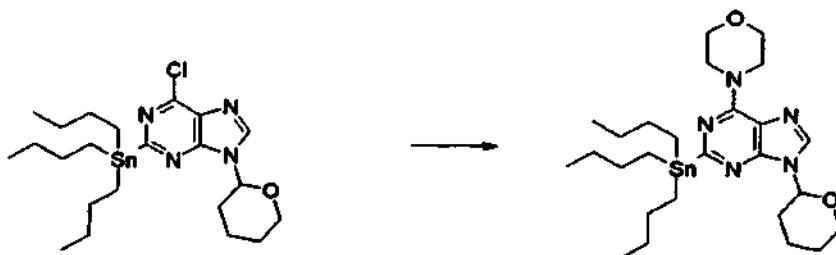
con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (35 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapas 4: 6-Cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-2-(tributylestannil)-9H-purina



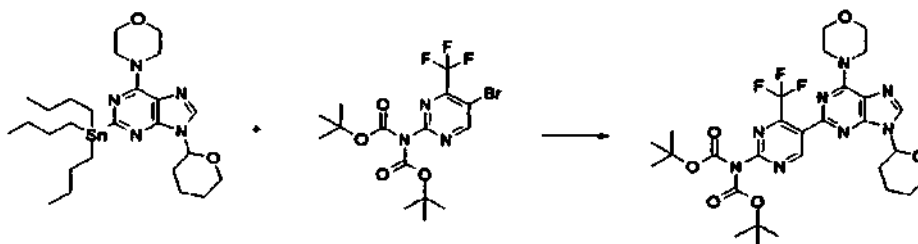
- 5 Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (26,5 ml, 157 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) en una atmósfera de argón y n-butil-litio (solución en hexanos 2,6 M, 54 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. Después de la compleción de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C seguido de la adición gota a gota de una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-9H-purina (7,5 g, 31,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Se añadió cloruro de tributilestano (26 ml, 94,3 mmol) gota a gota a esta solución y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de amonio acuosa, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente seguido de la adición de acetato de etilo, y la capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 a 8 : 2 a 7 : 3 a 6 : 4 a 5 : 5) dando el compuesto del título (13,3 g, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (9H, t, J = 7,32 Hz), 1,18 - 1,40 (14H, m), 1,60 - 1,80 (9H, m), 2,07 - 2,20 (3H, m), 3,75 - 3,81 (1H, m), 4,17 - 4,21 (1H, m), 5,78 (1H, dd, J = 10,12, 2,56 Hz), 8,21 (1H, s).

Etapas 5: 6-Morfolin-4-il-9-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-2-(tributylestannil)-9H-purina



- 20 Se disolvió 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-2-(tributylestannil)-9H-purina (3,3 g, 6,25 mmol) en acetonitrilo (30 ml) seguido de la adición de morfolina (2,2 ml, 25 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 a 8 : 2) dando el compuesto del título (3,3 g, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 - 0,91 (9H, m), 1,04 - 1,17 (6H, m), 1,32 - 1,41 (6H, m), 1,58 - 1,68 (8H, m), 1,72 - 1,80 (2H, m), 1,95 - 2,12 (3H, m), 3,74 - 3,79 (1H, m), 3,81 - 3,82 (4H, m), 4,15 - 4,17 (1H, m), 4,28 (4H, s a), 5,76 (1H, dd, J = 10,31, 2,29 Hz), 7,87 (1H, s).

30 Etapas 6: {5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo

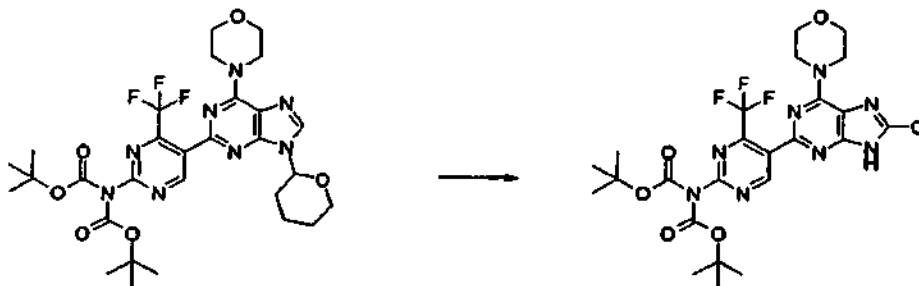


- 35 Se añadieron dicloruro de bistrifenilfosfinopaldio (120 mg, 0,17 mmol) y di-terc-butyl-p-cresol (cantidad catalítica) a una solución en 1,4-dioxano (20 ml) de 6-morfolin-4-il-9-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-2-(tributylestannil)-9H-purina (1,0 g, 1,73 mmol) y [5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (0,76 g, 1,73 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a

continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 a 8 : 2 a 7 : 3) dando el compuesto del título (0,64 g, 57 %) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (19H, s), 1,63 - 1,67 (1H, m), 1,73 - 1,80 (1H, m), 1,99 - 2,09 (2H, m), 2,12 - 2,16 (1H, m), 3,75 - 3,80 (1H, m), 3,83 - 3,84 (4H, m), 4,17 - 4,20 (1H, m), 4,34 (4H, s a), 5,73 (1H, dd, $J = 10,31, 2,29$ Hz), 8,02 (1H, s), 9,39 (1H, s).

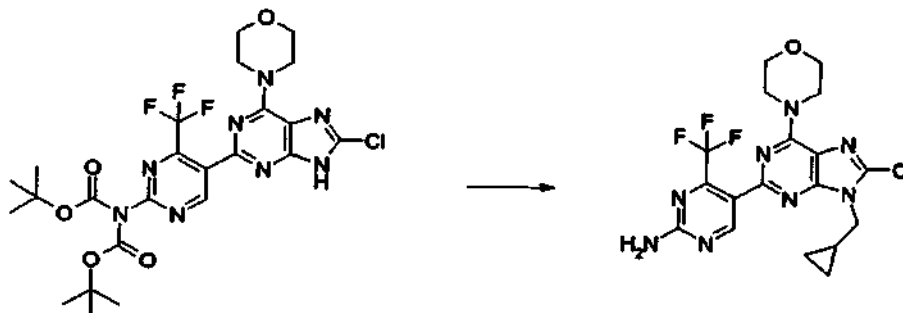
Etapa 7: [5-(8-Cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo



10 Se disolvió (5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (600 mg, 1,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) seguido de la adición de N-clorosuccinimida (208 mg, 1,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9: 1 a 6 : 4) dando el compuesto del título (136 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (20H, s), 3,80 - 3,83 (4H, m), 4,27 (4H, s), 9,29 (1H, s).

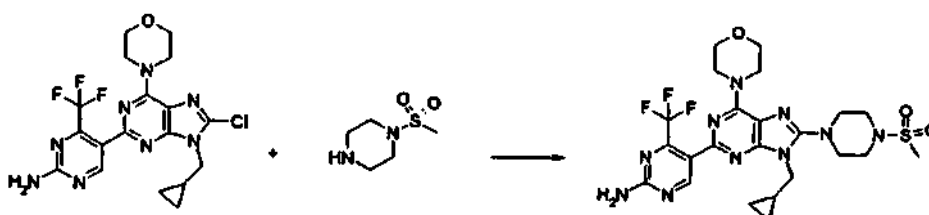
Etapa 8: 5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



20 Se disolvió [5-(8-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (136 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) seguido de la adición de carbonato de cesio (150 mg, 0,45 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (45 μl , 0,45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 $^\circ\text{C}$ durante 8 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al residuo, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió con cloruro de metileno y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 0 a 20 : 1) dando el compuesto del título (75 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48 - 0,59 (4H, m), 1,34 - 1,40 (1H, m), 3,82 - 3,84 (4H, m), 4,08 (2H, d, $J = 7,32$ Hz), 4,26 (4H, s a), 5,40 (2H, s a), 8,93 (1H, s).

30 Etapa 9: 5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

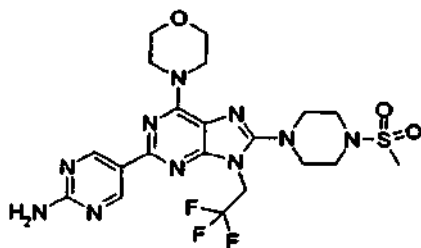


Se añadió N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (75 mg, 0,16 mmol) y N-metanosulfonilpiperazina (135 mg, 0,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (45 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

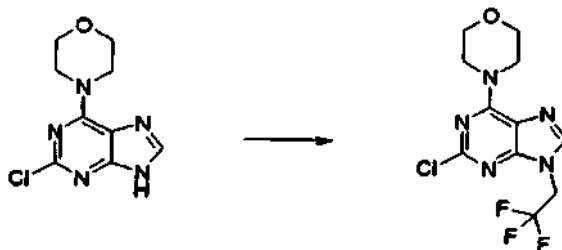
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,40 - 0,48 (4H, m), 1,35 - 1,40 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,32 - 3,34 (16H, m), 3,71 - 3,73 (4H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,15 (4H, s a), 7,49 (2H, s a), 8,84 (1H, s).

10 Ejemplo 8

5-[8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



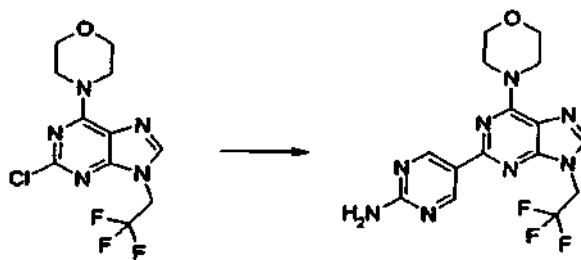
Etapa 1: 2-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina



15 El compuesto del título se sintetizó mediante el uso de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo como un agente de alquilación de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 3,80 - 3,86 (4H, m), 4,62 - 3,95 (4H, m), 4,77 (2H, c, J = 8,5 Hz), 7,78 (1H, s).

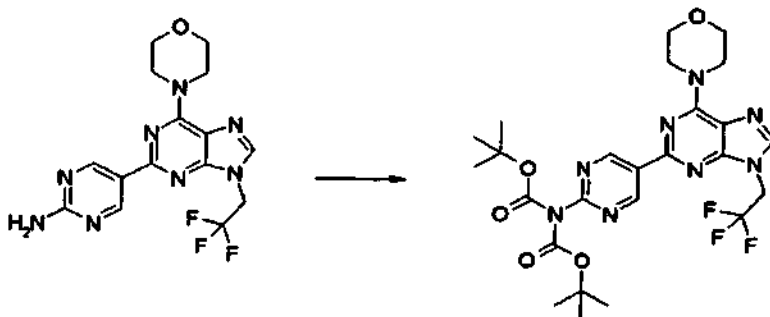
Etapa 2: 5-[6-Morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



20 El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 3.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,69 - 3,78 (4H, m), 4,17 - 4,37 (4H, m), 5,13 - 5,26 (2H, m), 7,05 (2H, s a), 8,21 (1H, s), 9,11 (2H, s).

Etapa 3: {5-[6-Morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo

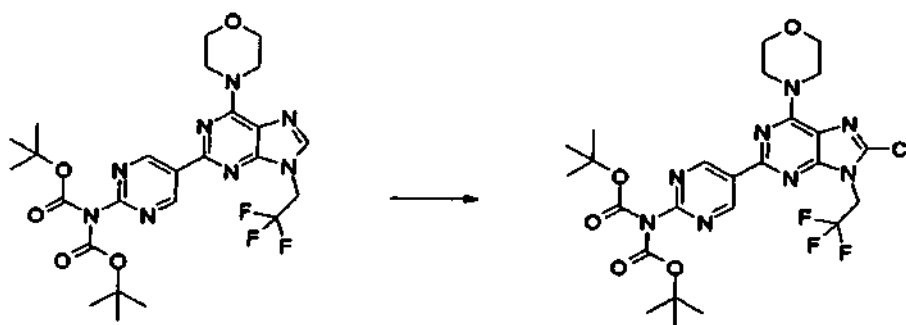


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo 3.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (18H, s), 3,85 - 3,91 (4H, m), 4,26 - 4,52 (4H, m), 4,88 (2H, c, $J = 8,2$ Hz), 7,87 (1H, s), 9,65 (2H, s).

5

Etapa 4: {5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo

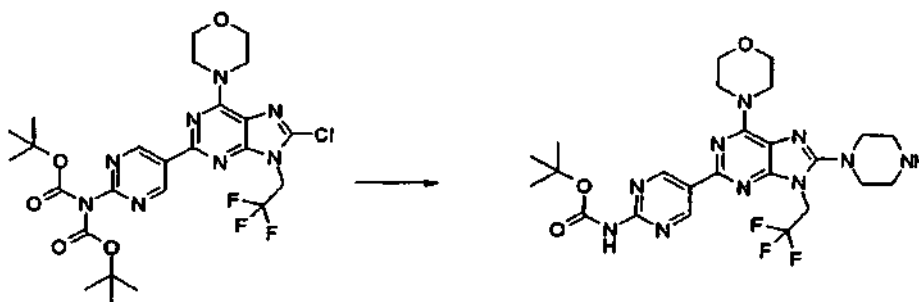


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 5 del Ejemplo 3.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 (18H, s), 3,84 - 3,90 (4H, m), 4,20 - 4,44 (4H, m), 4,86 (2H, c, $J = 8,2$ Hz), 9,62 (2H, s).

10

Etapa 5: {5-[6-Morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo

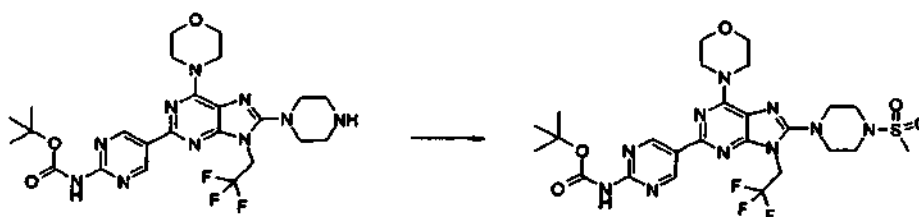


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo 6.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,57 (9H, s), 2,62 (1H, s), 3,05 - 3,12 (4H, m), 3,20 - 3,26 (4H, m), 3,82 - 3,89 (4H, m), 4,24 - 4,35 (4H, m), 4,72 (2H, c, $J = 8,2$ Hz), 8,55 (1H, s a), 9,50 (2H, s).

15

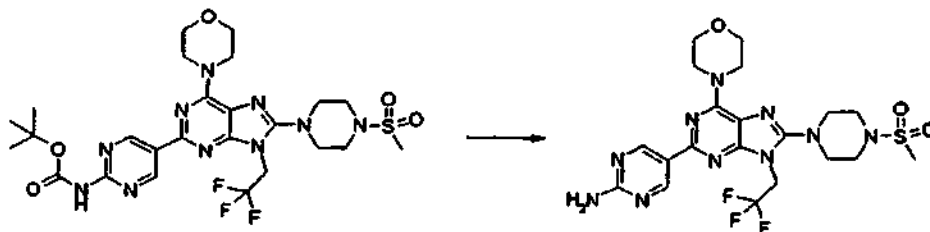
Etapa 6: (5-[8-[4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo 6.

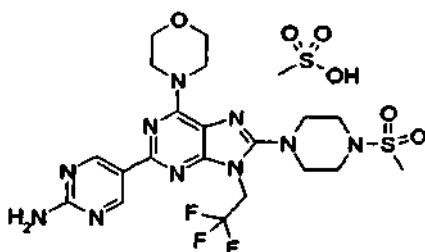
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,58 (9H, s), 2,87 (3H, s), 3,30 - 3,36 (4H, m), 3,42 - 3,47 (4H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,23 - 4,34 (4H, m), 4,72 (2H, c, $J = 8,2$ Hz), 7,68 (1H, s a), 9,47 (2H, s).

Etapa 7: 5-[8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



- 5 El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 6.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,87 (3H, s), 3,29 - 3,35 (4H, m), 3,42 - 3,47 (4H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,23 - 4,32 (4H, m), 4,71 (2H, c, $J = 8,2$ Hz), 5,22 (2H, s a), 9,23 (1H, s).

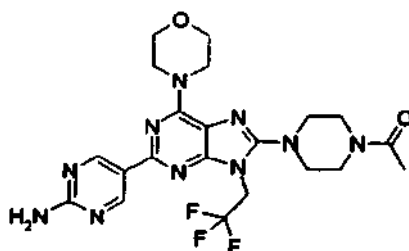
Etapa 8: Metanosulfonato de 5-[8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



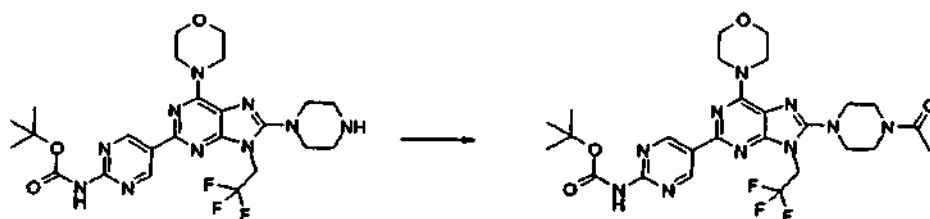
- 10 El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 8 del Ejemplo 3.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,89 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,30 - 3,37 (4H, m), 3,42 - 3,48 (4H, m), 3,84 - 3,89 (4H, m), 4,23 - 4,34 (4H, m), 4,73 (2H, c, $J = 8,2$ Hz), 8,25 (2H, s a), 9,33 (2H, s).

Ejemplo 9

- 15 5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

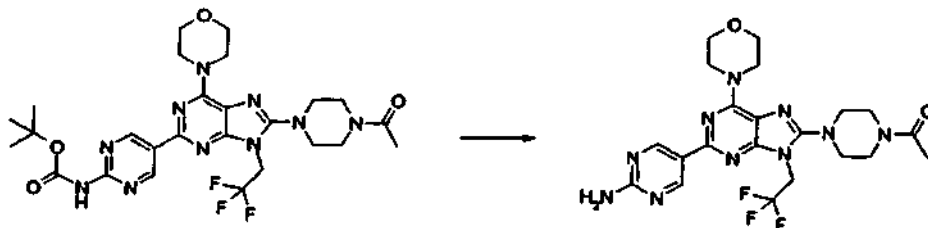


Etapa 1: (5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo



- 20 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento de acetilación conocido usando anhídrido acético y piridina.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 2,16 (3H, s), 3,15 - 3,21 (2H, m), 3,22 - 3,27 (2H, m), 3,63 - 3,69 (2H, m), 3,78 - 3,88 (6H, m), 4,22 - 4,34 (4H, m), 4,73 (2H, c, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (1H, s), 9,48 (2H, s).

Etapla 2: 5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

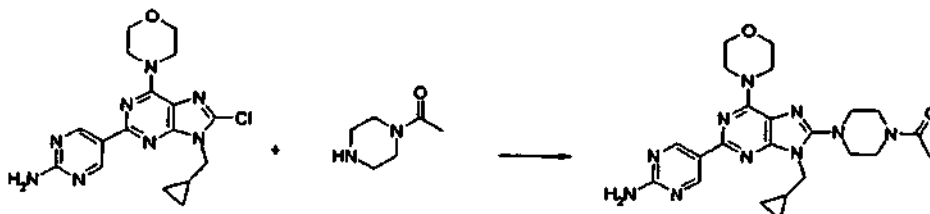


Se retiró un grupo terc-butoxicarbonilo de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 6 dando el compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,16 (3H, s), 3,14 - 3,20 (2H, m), 3,21 - 3,26 (2H, m), 3,62 - 3,69 (2H, m), 3,78 - 3,88 (6H, m), 4,21 - 4,33 (4H, m), 4,73 (2H, c, $J = 8,3$ Hz), 5,25 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 10

5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

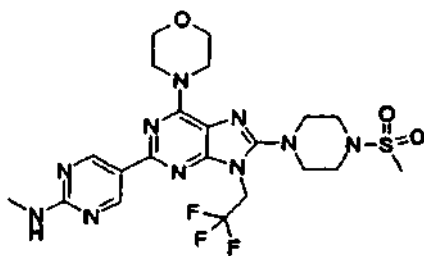


- 10 Se añadió N-metilpiperidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,26 mmol) y N-acetilpiperazina (166 mg, 1,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (105 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 15 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,48 - 0,50 (4H, m), 1,32 - 1,38 (1H, m), 2,05 (3H, s), 3,15 - 3,17 (2H, m), 3,23 - 3,25 (2H, m), 3,60 - 3,64 (4H, m), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,99 (2H, d, $J = 7,45$ Hz), 4,18 (4H, s), 7,00 (2H, s), 9,07 (2H, s).

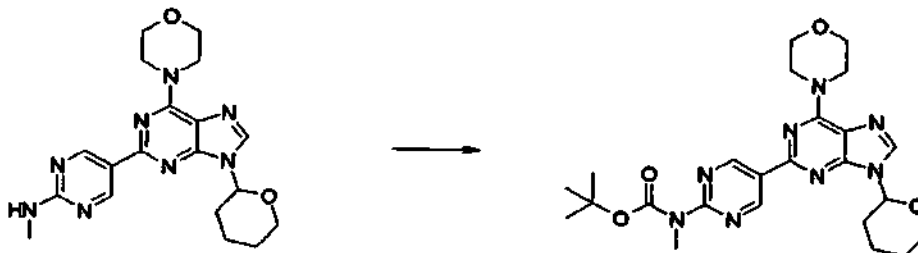
Ejemplo 11

N-Metil-5-[8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



20

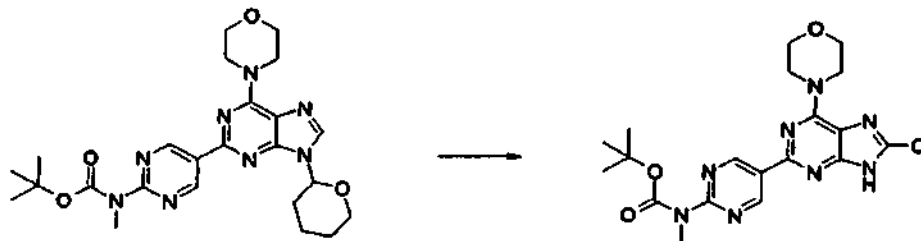
Etapla 1: (5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilmetilo



El compuesto del título se obtuvo de la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo 3.

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 - 1,87 (3H, m), 1,57 (9H, s), 2,03 - 2,15 (3H, m), 3,51 (3H, s), 3,74 - 3,88 (5H, m), 4,15 - 4,22 (1H, m), 4,28 - 4,44 (4H, m), 5,73 - 5,81 (1H, m), 7,98 (1H, s), 9,56 (2H, s).

Etapa 2: [5-(8-Cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]metilcarbamato de terc-butilo

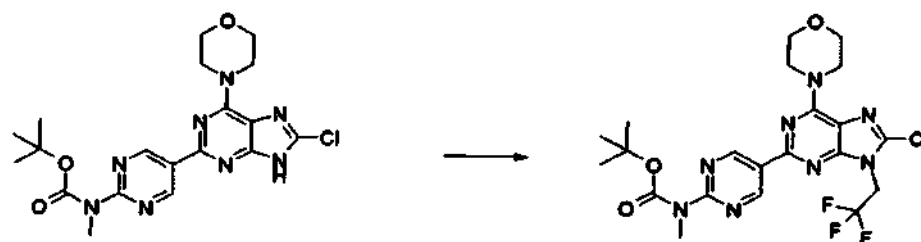


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 7 del Ejemplo 7.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 2,74 (3H, s), 3,48 - 3,53 (4H, m), 3,83 - 3,90 (4H, m), 4,30 (1H, s a), 9,57 (2H, s a).

5

Etapa 3: [5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il]metilcarbamato de terc-butilo

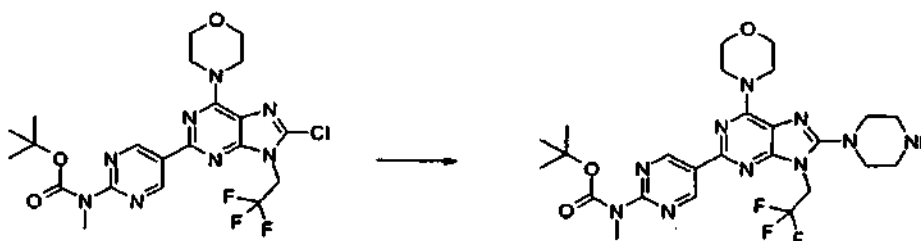


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la alquilación que se describe en la Etapa 8 del Ejemplo 7.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 3,48 (3H, s), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,20 - 4,38 (4H, m), 4,84 (2H, c, $J = 8,1$ Hz), 9,52 (2H, s).

10

Etapa 4: [5-[6-Morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilmetilo

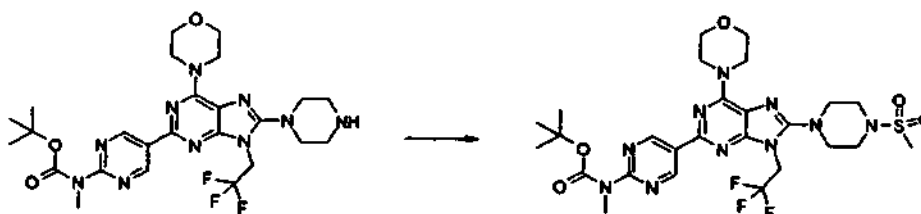


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo 6.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 2,83 (1H, s), 3,03 - 3,09 (4H, m), 3,16 - 3,23 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,23 - 4,37 (4H, m), 4,71 (2H, c, $J = 8,5$ Hz), 9,53 (2H, s).

15

Etapa 5: (5-[8-[4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilmetilo

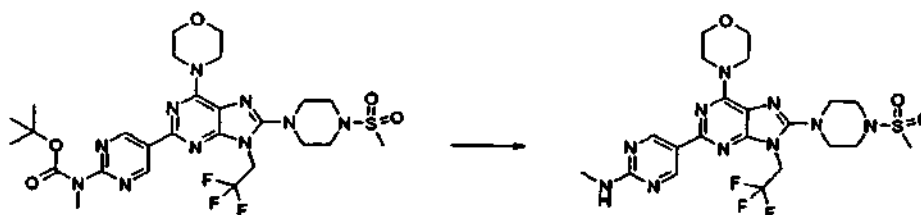


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo 6.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 2,87 (3H, s), 3,31 - 3,36 (4H, m), 3,42 - 3,47 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,21 - 4,38 (4H, m), 4,72 (2H, c, $J = 8,3$ Hz), 9,5 (2H, s).

20

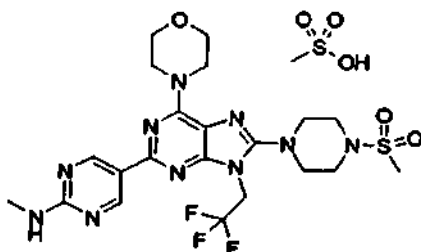
Etapa 6: N-Metil-5-{8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 6.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,87 (3H, s), 3,08 (3H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,28 - 3,34 (4H, m), 3,41 - 3,48 (4H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,32 - 4,21 (4H, m), 4,70 (2H, c, $J = 8,3$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 9,25 (1H, s).

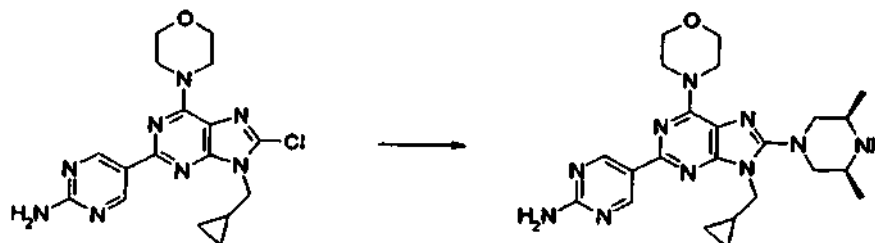
Etapa 7: Metanosulfonato de N-metil-5-{8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



10 El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 8 del Ejemplo 3.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,88 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,16 - 3,19 (3H, m), 3,30 - 3,36 (4H, m), 3,42 - 3,48 (4H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,14 - 4,38 (4H, m), 4,69 (2H, c, $J = 8,3$ Hz), 8,93 (1H, s a), 9,46 (1H, s a), 9,67 (1H, s).

Ejemplo 12

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



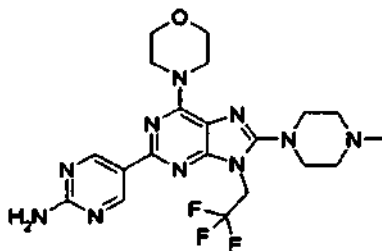
15 Una solución en dimetilsulfóxido (0,8 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (76,5 mg, 0,19 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazina (87,5 mg, 0,77 mmol) se calentó a 140 °C y se agitó durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla resultante reposara para que se enfriara seguido de la adición de diclorometano - metanol (10 : 1) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla resultante se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (91,1 mg, 100 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48 - 0,58 (4H, m), 1,15 (6H, d, $J = 6,42$ Hz), 1,29 - 1,41 (1H, m), 2,63 (2H, t, $J = 11,46$ Hz), 3,07 - 3,19 (2H, m), 3,35 - 3,43 (2H, m), 3,83 - 3,90 (4H, m), 3,95 (2H, d, $J = 6,88$ Hz), 4,21 - 4,36 (4H, m a), 5,55 (2H, s), 9,23 (2H, s).

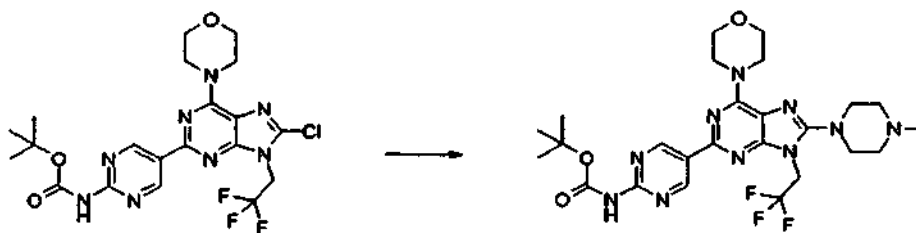
25

Ejemplo 13

5-[8-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



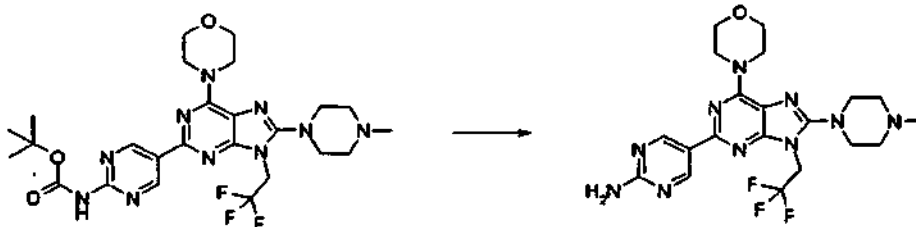
5 Etapa 1: {5-[8-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo



De la misma forma que en la Etapa 5 del Ejemplo 1, se usó N-metilpiperazina en exceso y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas para sintetizar el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 2,40 (3H, s), 2,59 - 2,66 (4H, m), 3,25 - 3,32 (4H, m), 3,81 - 3,88 (4H, m), 4,22 - 4,33 (4H, m), 4,69 (2H, c, J = 8,2 Hz), 7,98 (1H, s), 9,48 (2H, s).

Etapa 2: 5-[8-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

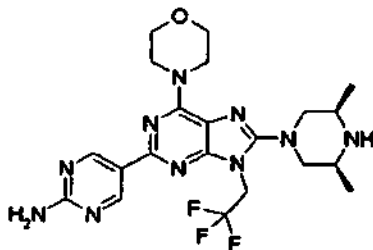


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 6.

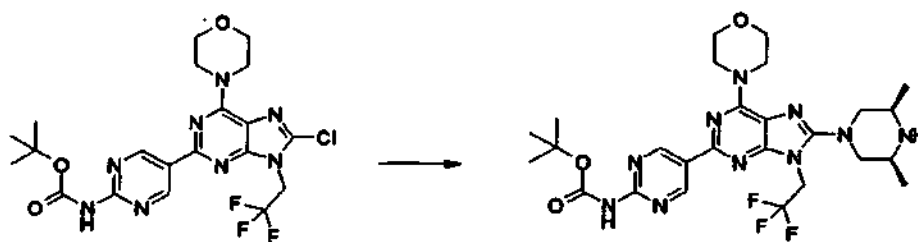
15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,38 (3H, s), 2,57 - 2,64 (4H, m), 3,23 - 3,29 (4H, m), 3,83 - 3,88 (4H, m), 4,23 - 4,33 (4H, m), 4,69 (2H, c, J = 8,3 Hz), 5,24 (2H, s), 9,22 (2H, s).

Ejemplo 14

5-[8-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

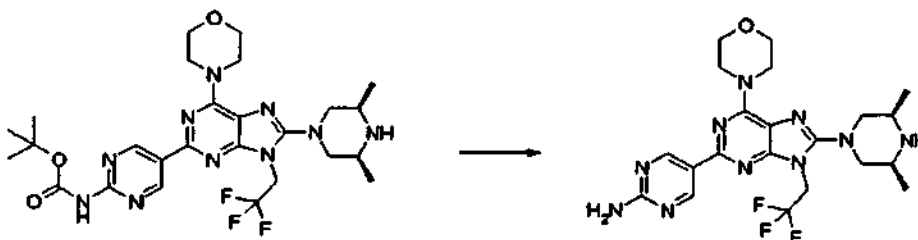


Etapa 1: {5-[8-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo



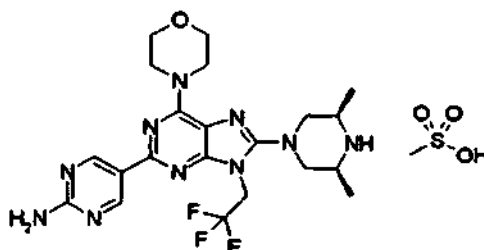
- 5 De la misma forma que en la Etapa 5 del Ejemplo 1, se usó cis-2,6-dimetilpiperazina en exceso y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas para sintetizar el compuesto del título.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,56 (9H, s), 2,64 - 2,74 (2H, m), 3,08 - 3,20 (2H, m), 3,21 - 3,28 (2H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,23 - 4,32 (4H, m), 4,69 (2H, c, $J = 8,2$ Hz), 7,95 (1H, s), 9,48 (2H, s).

Etapa 2: (5-[8-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)amina



- 10 El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 6.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,13 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,59 - 2,68 (2H, m), 3,06 - 3,17 (2H, m), 3,19 - 3,26 (2H, m), 3,83 - 3,89 (4H, m), 4,23 - 4,33 (4H, m), 4,69 (2H, c, $J = 8,4$ Hz), 5,24 (2H, s), 9,23 (2H, s).

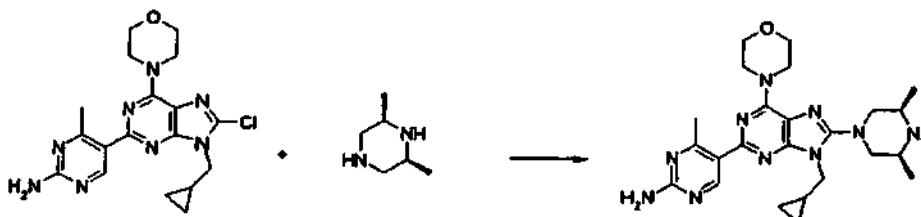
Etapa 3: Metanosulfonato de {5-[8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}amina



- 15 El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en la Etapa 8 del Ejemplo 3.
RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1,45 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,83 (3H, s), 3,14 - 3,23 (2H, m), 3,35 - 3,43 (3H, m), 3,56 - 3,67 (2H, m), 3,85 - 3,90 (4H, m), 4,22 - 4,32 (4H, m), 4,74 (2H, c, $J = 8,2$ Hz), 9,20 (1H, s).

Ejemplo 15

- 20 5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il)amina



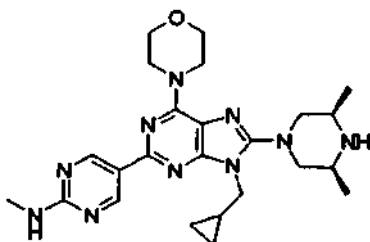
- 25 Se añadieron cis-2,6-dimetilpiperazina (114 mg, 1,0 mmol) y N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il)amina (100 mg, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil,

acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (90 mg, 75 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

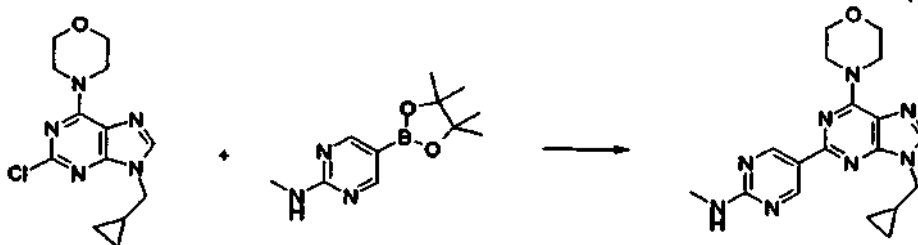
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,40 - 0,43 (2H, m), 0,45 - 0,49 (2H, m), 1,09 (6H, d, J = 6,30 Hz), 1,31 - 1,37 (1H, m), 2,58 - 2,62 (2H, m), 2,63 (3H, s), 3,08 - 3,12 (2H, m), 3,38 - 3,44 (2H, m), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,15 (4H, s), 6,77 (2H, s), 8,22 (1H, s), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 16

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N-metilpirimidin-2-amina



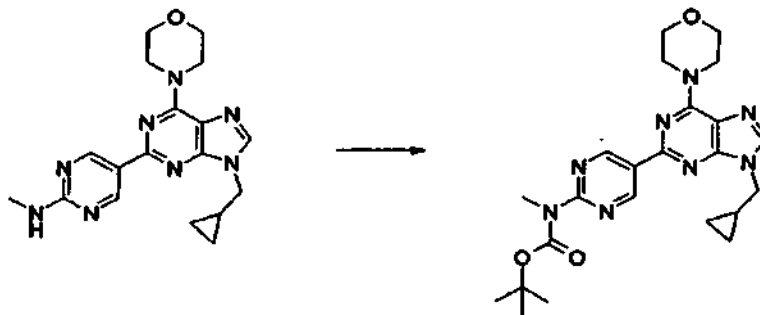
Etapa 1: 5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



Se añadieron carbonato de sodio (2,40 g, 22,7 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (0,44 g, 0,38 mmol) a una solución en mezcla de 1,4-dioxano (44,0 ml) - agua (22,0 ml) de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purina (2,22 g, 7,56 mmol) y éster de pinacol del ácido 2-metilaminopirimidina-5-borónico (2,31 g, 9,82 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3,5 horas en una atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla de reacción reposara para que se enfriara y, a continuación, se vertió en agua y se añadió acetato de etilo para separar las capas. El sólido precipitado en la capa acuosa se recogió por filtración, se lavó con agua y, a continuación, se secó a 50 °C a presión reducida. Mientras tanto, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, a continuación el filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con diclorometano y se recogió por filtración. Estos sólidos se combinaron dando el compuesto del título (1,68 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

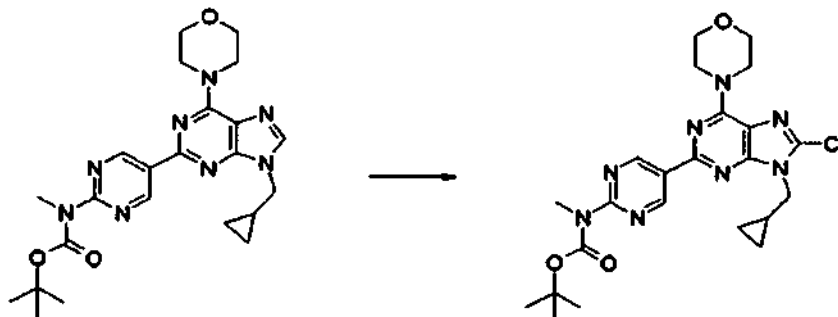
RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,47 - 0,52 (2H, m), 0,63 - 0,69 (2H, m), 1,28 - 1,37 (1H, m), 3,09 (3H, d, J = 5,15 Hz), 3,84 - 3,88 (4H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,27 - 4,45 (4H, m a), 5,24 - 5,34 (1H, m), 7,82 (1H, s), 9,29 (2H, s).

Etapa 2: {5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo



Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (2,01 g, 9,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,92 mmol) a una suspensión en dimetilformamida (50 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (1,68 g, 4,59 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3,5 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución de ácido cítrico acuosa al 10 % y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto del título como una sustancia amorfa de color blanco amarillento pálido. Esta sustancia se usó en la siguiente etapa (Etapa 3) sin que se purificara.

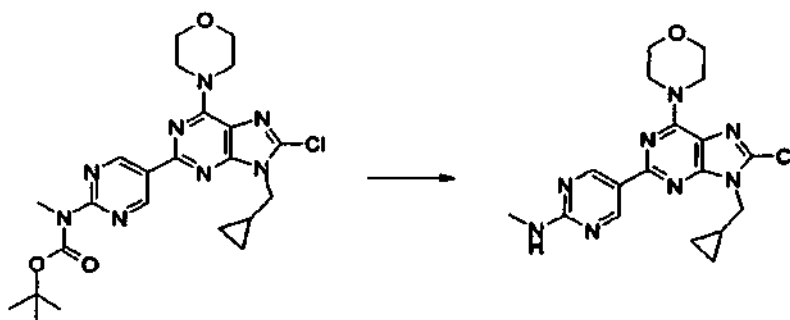
Etapas 3: {5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo



5 Se añadió N-clorosuccinimida (0,92 g, 6,89 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (60 ml) de (5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (2,14 g, 4,59 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4,5 horas seguido de la adición de N-clorosuccinimida (0,12 g, 0,92 mmol) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 17 : 3 a 3 : 1) dando el compuesto del título (1,29 g, 56 %, dos etapas combinadas) como una sustancia amorfa incolora.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,52 - 0,61 (4H, m), 1,30 - 1,41 (1H, m), 1,56 - 1,59 (9H, m), 3,49 - 3,52 (3H, m), 3,83 - 3,89 (4H, m), 4,11 (2H, d, $J = 7,45$ Hz), 4,20 - 4,40 (4H, m a), 9,53 (2H, s).

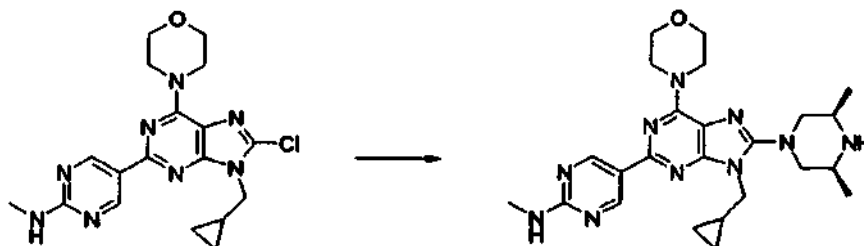
Etapas 4: 5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



15 Se añadió ácido trifluoroacético (13 ml) a una solución en diclorometano (26 ml) de {5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (1,29 g, 2,57 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, a continuación se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo - acetato de etilo (5 : 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después de que la mezcla de reacción se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida y se evaporó a sequedad dando el compuesto del título (1,25 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,51 - 0,60 (4H, m), 1,29 - 1,39 (1H, m), 3,09 (3H, d, $J = 5,15$ Hz), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,08 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,15 - 4,42 (4H, m a), 5,47 - 5,68 (1H, m), 9,25 (2H, s a).

Etapas 5: 5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



25 Una solución en dimetilsulfóxido (1,0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (112,3 mg, 0,23 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazina (105,7 mg, 0,93 mmol) se calentó a 140 °C, se agitó durante 5 horas, y se dejó que reposara para que se enfriara seguido de la adición de diclorometano - metanol (10 : 1) y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el

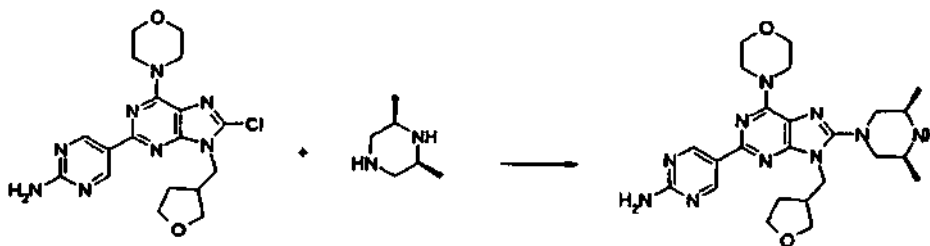
30

residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (98,2 mg, 89 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,50 - 0,54 (4H, m), 1,14 (6H, d, $J = 6,30$ Hz), 1,29 - 1,38 (1H, m), 2,58 - 2,67 (2H, m), 3,08 (3H, d, $J = 5,15$ Hz), 3,09 - 3,17 (2H, m), 3,35 - 3,41 (2H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 3,94 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,20 - 4,35 (4H, m a), 5,27 - 5,34 (1H, m), 9,25 (2H, s).

Ejemplo 17

5-[8-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

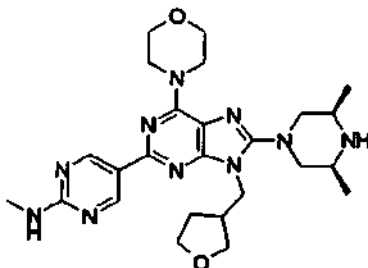


10 Una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,24 mmol), cis-2,6-dimetilpiperazina (82 mg, 0,72 mmol) y dimetilsulfóxido (800 μl) se agitó a 150 $^\circ\text{C}$ durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación, se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 9 : 1) dando el compuesto del título (64 mg, 57 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

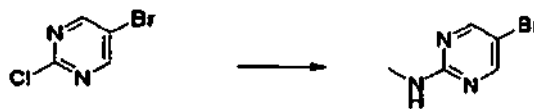
15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,01 (6H, d, $J = 6,30$ Hz), 1,26 - 1,28 (1H, m), 1,52 - 1,58 (1H, m), 1,81 - 1,86 (1H, m), 2,38 - 2,44 (2H, m), 2,90 - 2,95 (3H, m), 3,29 (1H, s a), 3,52 (1H, dd, $J = 8,59, 5,15$ Hz), 3,59 - 3,65 (2H, m), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,77 - 3,81 (1H, m), 4,09 (2H, d, $J = 7,45$ Hz), 4,18 (4H, s a), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 18

20 5-[8-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



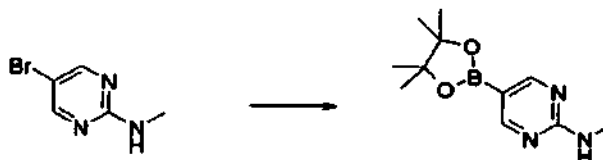
Etapa 1: 5-Bromo-N-metilpirimidin-2-amina



25 Una solución de metilamina acuosa al 40 % (35 ml) y metanol (20 ml) se añadieron a 5-bromo-2-cloropirimidina (3 g, 15,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se enfrió, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió con cloruro de metileno e hidróxido de sodio 1 M, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (3,0 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,98 (3H, d, $J = 5,12$ Hz), 5,16 (1H, s a), 8,29 (2H, s).

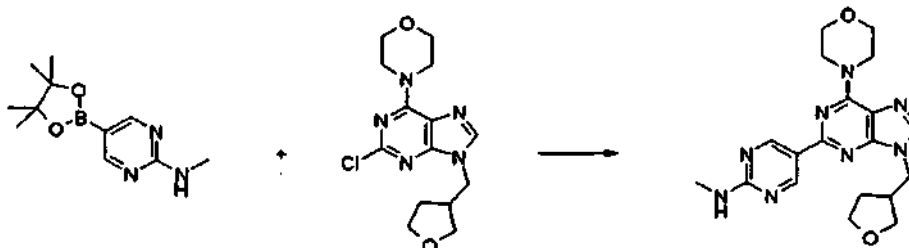
30 Etapa 2: N-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina



Se añadió N,N-dimetilformamida (20 ml) a 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina (3,0 g, 16,0 mmol), bispinacolatodiboro (4,86 g, 19,2 mmol) y acetato de potasio (4,7 g, 47,9 mmol) y la atmósfera en el recipiente de reacción se substituyó con nitrógeno. Se añadió un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) - diclorometano (650 mg, 0,80 mmol), la atmósfera en el recipiente de reacción se substituyó de nuevo con nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y salmuera saturada y se filtró a través de Celite y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8 : 2 a 6 : 4) dando el compuesto del título (3,8 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (12H, s), 3,03 (3H, d, J = 5,12 Hz), 5,66 (1H, s a), 8,58 (2H, s a).

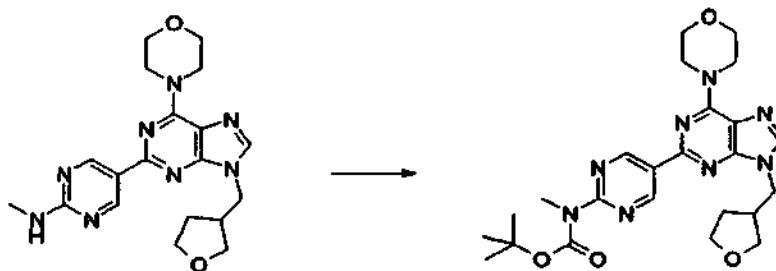
Etapas 3: N-Metil-5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Se añadieron 1,4-dioxano (40 ml), agua (20 ml) y carbonato de sodio (2 g, 19 mmol) a N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,45 g, 6,18 mmol) y 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purina (2,0 g, 6,18 mmol) y la atmósfera en el recipiente de reacción se substituyó con nitrógeno. Se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (0,36 g, 0,31 mmol), a continuación la atmósfera en el recipiente de reacción se substituyó de nuevo con nitrógeno, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió cloruro de metileno - éter al residuo y la materia insoluble se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (1,0 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,71 - 1,78 (1H, m), 2,02 - 2,08 (1H, m), 2,95 - 2,99 (1H, m), 3,09 (3H, d, J = 5,15 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 8,88, 4,87 Hz), 3,76 - 3,81 (2H, m), 3,85 - 3,87 (4H, m), 3,94 - 3,99 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 13,75, 8,02 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 14,03, 7,73 Hz), 4,35 (4H, s), 5,29 - 5,32 (1H, m), 7,70 (1H, s), 9,28 (2H, s).

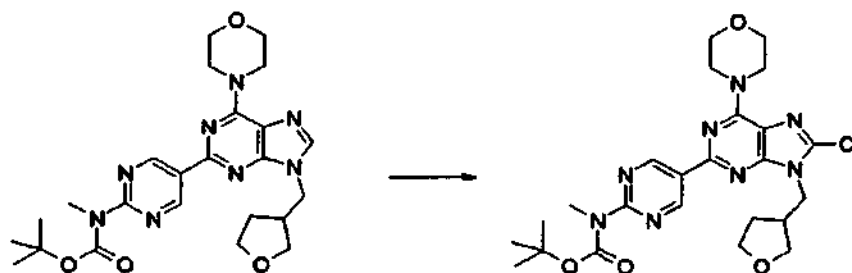
Etapas 4: {5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilmetilo



Se suspendió N-metil-5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (0,96 g, 2,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (70 mg, 0,59 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,29 g, 5,93 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación, se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico acuosa al 5 %, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (1,25 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,57 (9H, s), 1,69 - 1,78 (1H, m), 2,03 - 2,09 (1H, m), 2,94 - 3,00 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,64 - 3,67 (1H, m), 3,77 - 3,81 (2H, m), 3,86 - 3,88 (4H, m), 3,95 - 3,99 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 14,03, 7,73 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 13,75, 7,45 Hz), 4,37 (4H, s a), 7,75 (1H, s), 9,56 (2H, s).

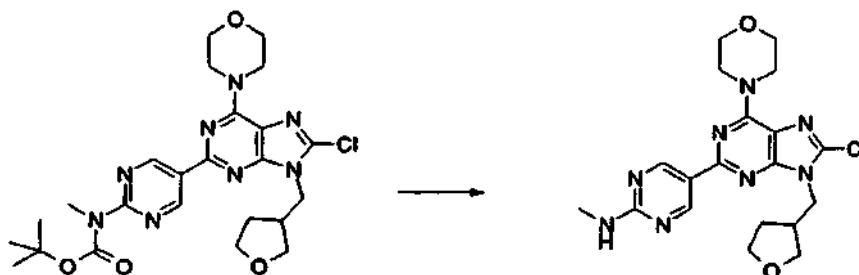
Etapa 5: (5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo



Se disolvió (5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilmetilo (1,25 g, 2,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) seguido de la adición de N-clorosuccinimida (440 mg, 3,27 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 5 : 5 a 0 : 10) dando el compuesto del título (1,35 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,57 (9H, s), 1,75 - 1,82 (1H, m), 1,97 - 2,03 (1H, m), 2,94 - 2,99 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,71 (1H, dd, $J = 8,88, 4,87$ Hz), 3,78 - 3,82 (2H, m), 3,84 - 3,86 (4H, m), 3,98 - 4,03 (1H, m), 4,20 - 4,32 (6H, m), 9,53 (2H, s).

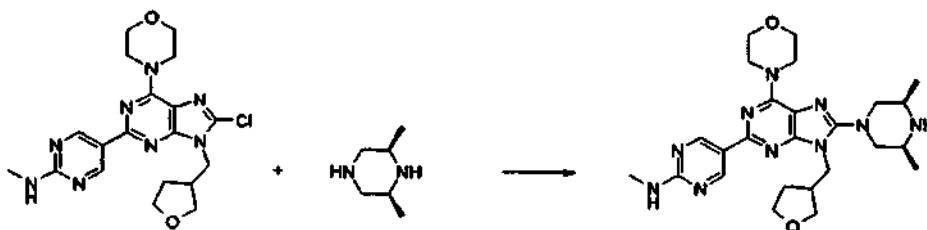
Etapa 6: 5-[8-Cloro-6-morfolin-9-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



Se disolvió (5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo (1,30 g, 2,45 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió con cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (1,1 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,75 - 1,82 (1H, m), 1,96 - 2,03 (1H, m), 2,94 - 2,99 (1H, m), 3,09 (3H, d, $J = 5,15$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J = 8,88, 4,87$ Hz), 3,78 - 3,81 (2H, m), 3,84 - 3,86 (4H, m), 3,98 - 4,02 (1H, m), 4,20 (1H, dd, $J = 14,32, 7,45$ Hz), 4,25 - 4,29 (5H, m), 5,33 (1H, s), 9,25 (2H, s).

Etapa 7: 5-[8-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metil-pirimidin-2-amina



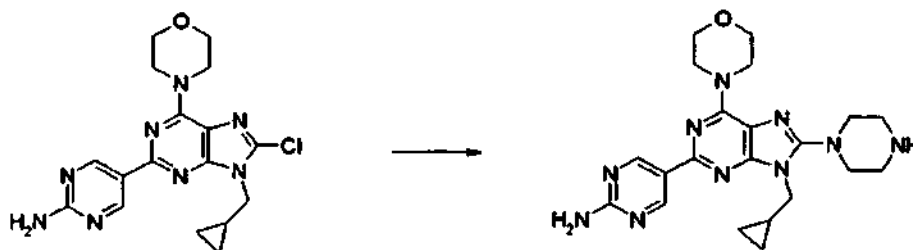
Una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,23 mmol), cis-2,6-dimetilpiperazina (80 mg, 0,70 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml) se agitó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (64 mg, 54 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (6H, d, $J = 5,73$ Hz), 1,62 - 1,68 (1H, m), 1,93 - 1,99 (1H, m), 3,02 - 3,09 (6H, m), 3,37 - 3,41 (4H, m), 3,60 (1H, dd, $J = 9,16, 4,58$ Hz), 3,69 (1H, dd, $J = 8,59, 6,30$ Hz), 3,76 (1H, dd, $J = 15,18, 8,31$ Hz),

3,85 - 3,87 (4H, m), 3,94 (1H, dd, J = 14,03, 8,31 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 13,75, 8,02 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 13,75, 7,45 Hz), 4,27 (4H, s a), 5,77 - 5,80 (1H, m), 8,42 (1H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 19

5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

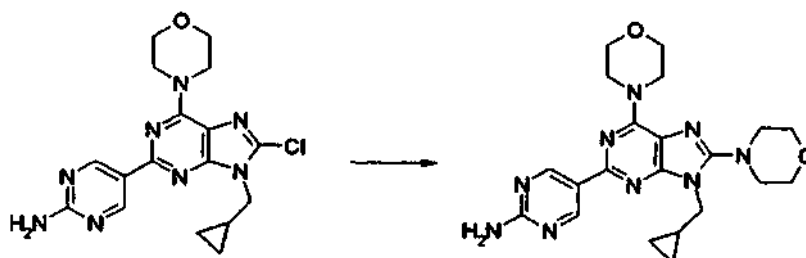


Una solución en dimetilsulfóxido (0,8 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (78,3 mg, 0,20 mmol) y piperazina (67,6 mg, 0,78 mmol) se calentó a 140 °C y se agitó durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla reposara para que se enfriara seguido de la adición de diclorometano - metanol (10 : 1) y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 5 : 1) dando el compuesto del título (76,5 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,49 - 0,56 (4H, m), 1,30 - 1,41 (1H, m), 3,02 - 3,10 (4H, m), 3,21 - 3,28 (4H, m), 3,82 - 3,89 (4H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,88 Hz), 4,21 - 4,37 (4H, m a), 5,28 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 20

5-[9-(Ciclopropilmetil)-6,8-dimorfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

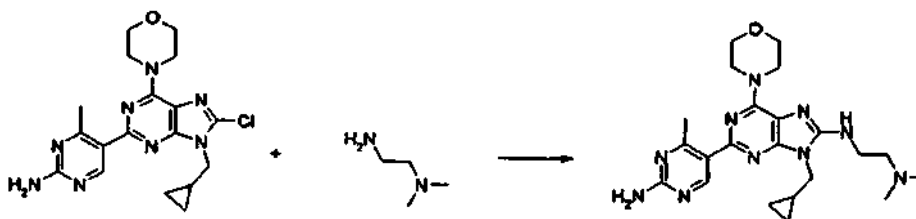


Una solución en dimetilsulfóxido (1,0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (75,3 mg, 0,19 mmol) y morfolina (65,8 μl , 0,75 mmol) se calentó a 140 °C y se agitó durante 4 horas. Se añadió morfolina (32,9 μl , 0,38 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 140 °C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla resultante reposara para que se enfriara seguido de la adición de diclorometano - metanol (10 : 1) y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 15 : 1) dando el compuesto del título (85,9 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,51 - 0,58 (4H, m), 1,28 - 1,40 (1H, m), 3,25 - 3,33 (4H, m), 3,83 - 3,91 (8H, m), 3,97 (2H, d, J = 6,88 Hz), 4,20 - 4,38 (4H, m), 5,35 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 21

N'-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina



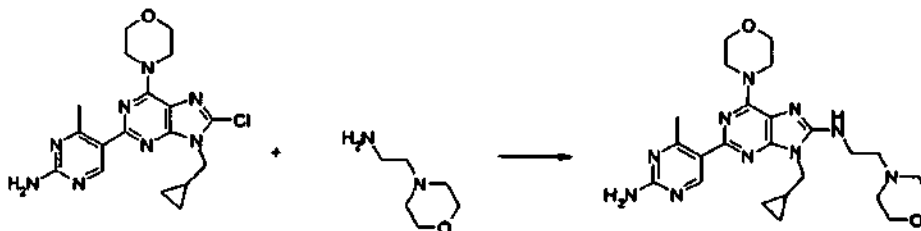
Se añadieron N,N-dimetiletildiamina (110 mg, 1,3 mmol) y dimetilsulfóxido (700 μl) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C

durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se concentró y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (64 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,42 - 0,45 (4H, m), 1,22 - 1,27 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,55 (2H, t, J = 6,59 Hz), 2,62 (3H, s), 3,46 (2H, c, J = 6,30 Hz), 3,70 - 3,72 (4H, m), 3,89 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,08 - 4,10 (4H, m), 6,69 (2H, s), 6,78 (1H, t, J = 5,44 Hz), 8,17 (2H, s), 8,75 (1H, s).

Ejemplo 22

2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-9H-purin-8-amina

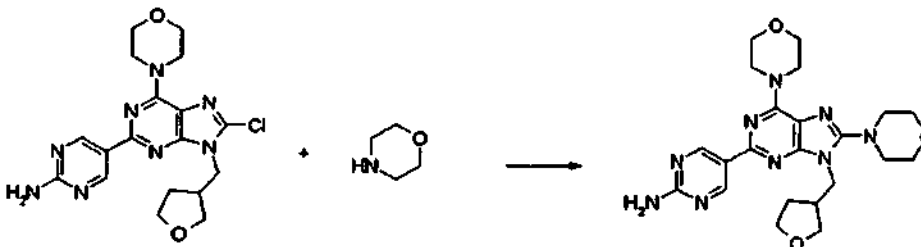


Se añadieron 2-morfolin-4-il-etilamina (162 mg, 1,25 mmol) y dimetilsulfóxido (700 μl) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se concentró y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (101 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,41 - 0,47 (4H, m), 1,23 - 1,28 (1H, m), 2,44 (4H, s a), 2,55 (2H, t, J = 6,59 Hz), 2,62 (3H, s), 3,47 (2H, c, J = 6,30 Hz), 3,56 (4H, t, J = 4,58 Hz), 3,71 (4H, t, J = 4,58 Hz), 3,89 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,09 (4H, t, J = 4,30 Hz), 6,69 (2H, s), 6,74 (1H, t, J = 5,73 Hz), 8,14 (2H, s), 8,75 (1H, s).

20 Ejemplo 23

5-[6,8-Dimorfolin-4-il-9-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

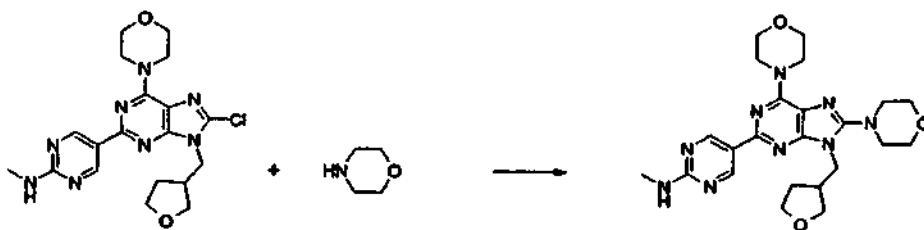


Se añadió dimetilsulfóxido (1 ml) a una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,24 mmol) y morfolina (63 μl , 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación, se repartió con cloroformo y agua, y la capa orgánica se lavó de nuevo con agua y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 10 : 0 a 25 : 1 a 20 : 1) dando el compuesto del título (75 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 30 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,64 - 1,70 (1H, m), 1,92 - 1,99 (1H, m), 3,07 - 3,12 (1H, m), 3,23 - 3,25 (4H, m), 3,64 (1H, dd, J = 8,88, 4,87 Hz), 3,71 - 3,80 (2H, m), 3,86 - 3,88 (8H, m), 3,93 - 3,98 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 13,75, 7,45 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 13,75, 7,45 Hz), 4,29 (4H, s a), 5,18 (2H, s a), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 24

5-[6,8-Dimorfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina

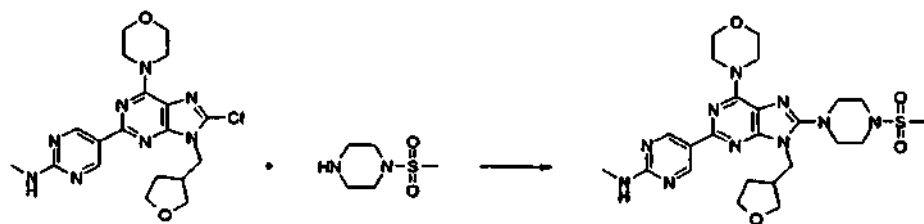


Una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,23 mmol), morfolina (61 μ l, 0,70 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml) se agitó a 150 °C durante 3 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (56 mg, 50 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,64 - 1,70 (1H, m), 1,91 - 1,98 (1H, m), 3,09 - 3,10 (4H, m), 3,23 - 3,24 (4H, m), 3,63 (1H, dd, $J = 8,88, 4,87$ Hz), 3,71 - 3,79 (2H, m), 3,84 - 3,88 (8H, m), 3,93 - 3,97 (1H, m), 4,06 (1H, dd, $J = 13,75, 8,02$ Hz), 4,12 (1H, dd, $J = 13,75, 7,45$ Hz), 4,28 (4H, s a), 5,26 - 5,29 (1H, m), 9,25 (2H, s).

Ejemplo 25

N-Metil-5-[8-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

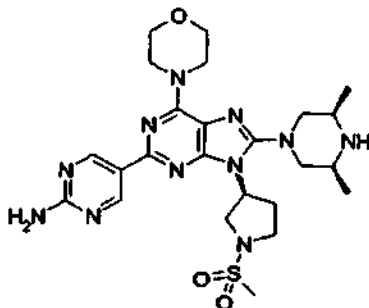


Una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,23 mmol), N-metanosulfonilpiperazina (114 mg, 0,70 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml) se agitó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (32 mg, 25 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,65 - 1,69 (1H, m), 1,95 - 1,98 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,08 - 3,11 (4H, m), 3,34 - 3,36 (4H, m), 3,43 - 3,44 (4H, m), 3,62 (1H, dd, $J = 8,88, 4,87$ Hz), 3,70 (1H, dd, $J = 9,16, 6,30$ Hz), 3,73 - 3,78 (1H, m), 3,84 - 3,86 (4H, m), 3,92 - 3,97 (1H, m), 4,03 (1H, dd, $J = 13,75, 7,45$ Hz), 4,11 (1H, dd, $J = 13,75, 7,45$ Hz), 4,27 (4H, s a), 5,29 - 5,31 (1H, m), 9,25 (2H, s).

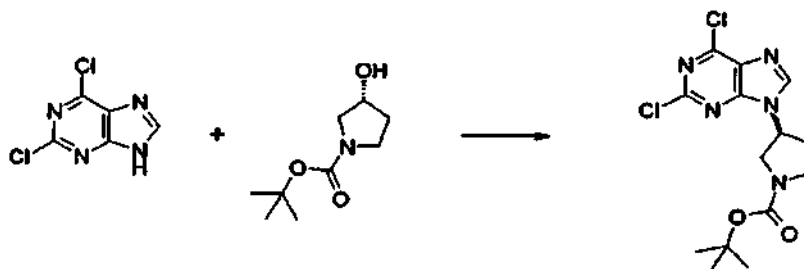
Ejemplo 26

5-[8-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-9-[(3S)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



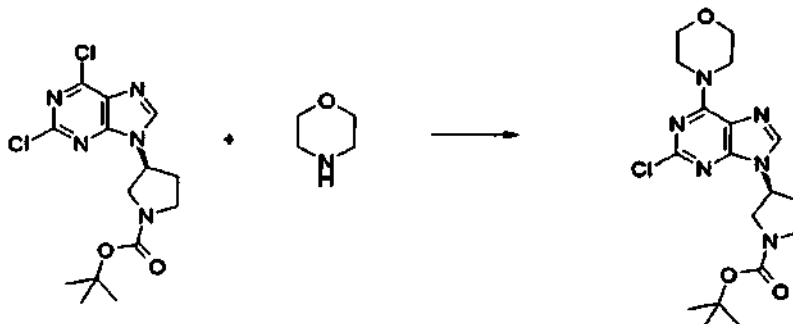
25

Etapa 1: (3S)-3-(2,6-Dicloro-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió tetrahidrofurano (200 ml) a 2,6-dicloropurina (6 g, 31,8 mmol), (3R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,94 g, 31,8 mmol) y trifenilfosfina (9,2 g, 34,9 mmol) y la mezcla resultante se hizo uniforme. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (6,9 ml, 35 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7 : 3 a 6 : 4 a 5 : 5 a 4 : 6) dando el compuesto del título (10,5 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.

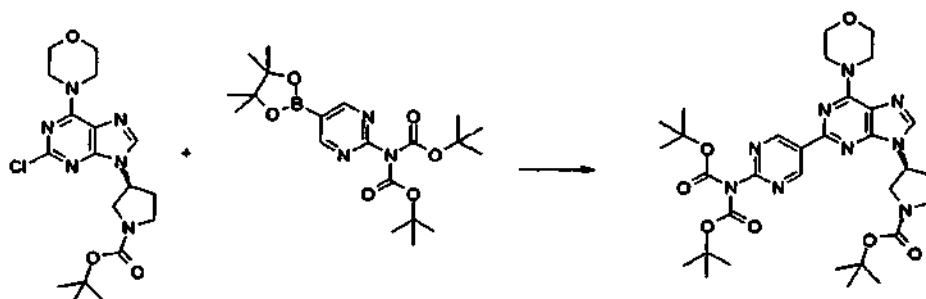
10 Etapa 2: (3S)-3-(2-Cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadieron morfolina (0,8 ml) y etanol (10 ml) a (3S)-3-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,55 g, 4,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (1,76 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,26 - 2,31 (1H, m), 2,43 - 2,48 (1H, m), 3,52 - 3,64 (3H, m), 3,82 - 3,83 (4H, m), 3,89 (1H, dd, J = 12,03, 6,30 Hz), 4,28 (4H, s), 5,19 (1H, s), 7,69 (1H, s).

20 Etapa 3: (3S)-3-(2-(2-[Bis(terc-butoxicarbonil)amino]pirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



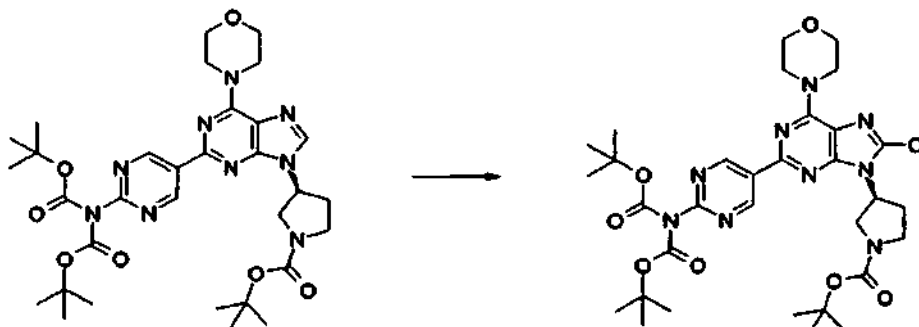
Se añadieron 1,4-dioxano (15 ml) y agua (8 ml) a (3S)-3-(2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (806 mg, 1,97 mmol), [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (947 mg, 2,25 mmol) y carbonato de sodio (630 mg, 6 mmol) y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno con agitación. Se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (114 mg, 0,10 mmol), la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó de nuevo con nitrógeno y, a continuación, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (24 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (495 mg, 2,27 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida

25
30

y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 6 a 2 : 8) dando el compuesto del título (1,28 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro.

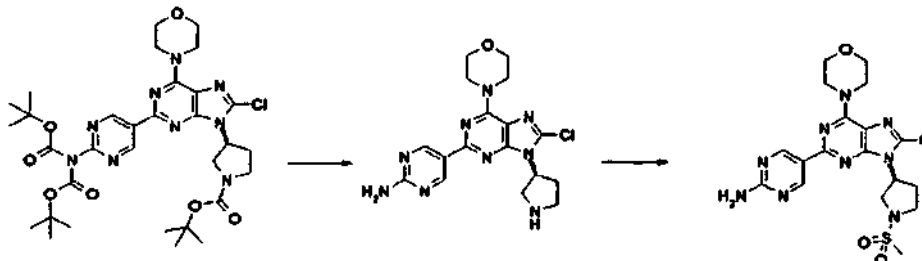
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 - 1,49 (29H, m), 2,44 - 2,54 (2H, m), 3,61 - 3,77 (3H, m), 3,85 - 3,90 (5H, m), 3,96 - 3,98 (1H, m a), 4,39 (4H, s a), 5,27 (1H, s a), 7,78 (1H, s), 9,66 (2H, s).

- 5 Etapa 4: (3S)-3-(2-{2-[Bis(terc-butoxicarbonil)amino]pirimidin-5-il}-8-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carbamato de terc-butilo



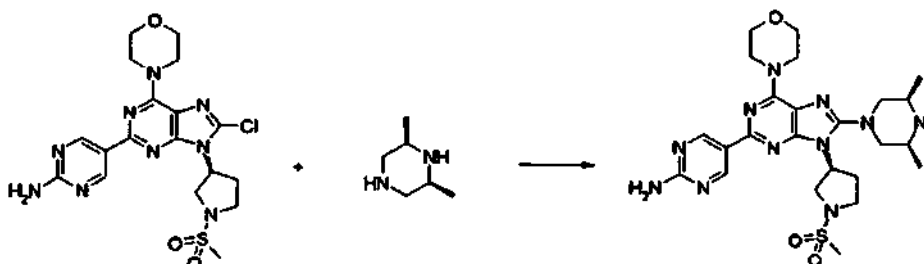
- 10 Se disolvió (3S)-3-(2-{2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]pirimidin-5-il}-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,28 g, 1,92 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) seguido de la adición de N-clorosuccinimida (0,38 g, 2,88 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó dos veces con agua y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (1,32 g, 98 %).

Etapa 5: 5-{8-Cloro-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



- 15 Se disolvió (3S)-3-(2-{2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]pirimidin-5-il}-8-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,32 g, 1,88 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. El disolvente se retiró de forma azeotrópica con tolueno y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno seguido de la adición de trietilamina (1 ml) y cloruro de metanosulfonilo (170 μl , 2,26 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, y el sólido que no se había disuelto en ninguna de las capas se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y agua, y se secó. Este sólido se suspendió en cloruro de metileno y, a continuación, la materia insoluble se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (0,38 g, 42 %) como un sólido de color gris pálido.
- 20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,80 - 2,84 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,47 - 3,52 (1H, m), 3,75 - 3,77 (5H, m), 3,78 - 3,82 (2H, m), 3,94 (1H, dd, $J = 10,31, 7,45$ Hz), 4,24 (4H, s a), 5,35 - 5,41 (1H, m), 9,52 (2H, s).
- 25

Etapa 6: 5-{8-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



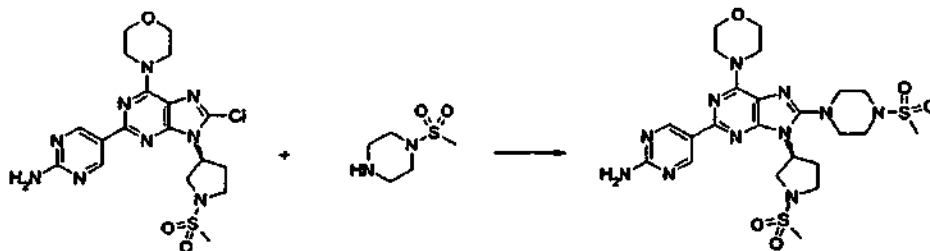
- 30 Se añadió dimetilsulfóxido (1 ml) a 5-{8-cloro-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (100 mg, 0,21 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazina (119 mg, 1,04 mmol) y la mezcla resultante se

agitó a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 9 : 1) dando el compuesto del título (95 mg, 82 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,95 - 0,97 (1H, m), 1,01 (6H, d, J = 6,34 Hz), 2,33 - 2,35 (1H, m), 2,77 - 2,80 (1H, m), 2,99 - 3,03 (5H, m a), 3,03 (3H, s), 3,17 - 3,20 (2H, m), 3,45 - 3,51 (1H, m), 3,72 - 3,75 (4H, m), 3,79 - 3,81 (2H, m), 3,89 - 3,91 (1H, m), 4,18 (4H, s a), 5,02 - 5,05 (1H, m), 7,00 (2H, s), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 27

5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

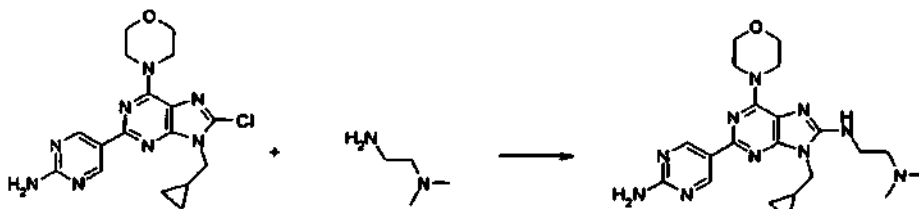


- 10 Se añadió dimetilsulfóxido (1 ml) a 5-[8-cloro-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,21 mmol) y N-mesilpiperazina (171 mg, 1,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 19 : 1) dando el compuesto del título (105 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,30 - 2,37 (1H, m), 2,80 - 2,86 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,24 - 3,28 (4H, m), 3,33 - 3,35 (4H, m), 3,44 - 3,48 (1H, m), 3,72 - 3,83 (6H, m), 3,93 (1H, t, J = 9,02 Hz), 4,20 (4H, s a), 5,01 - 5,09 (1H, m), 7,02 (2H, s), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 28

N'-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina

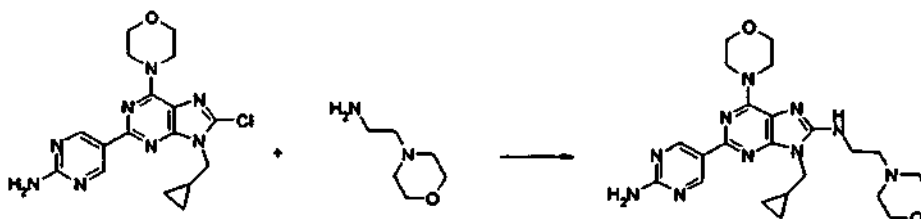


- 25 Se añadieron N,N-dimetiletildiamina (113 mg, 1,3 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (85 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,44 - 0,47 (4H, m), 1,21 - 1,26 (1H, m), 2,30 (7H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,59 Hz), 3,48 (2H, c, J = 6,30 Hz), 3,71 - 3,73 (4H, m), 3,91 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,12 - 4,14 (4H, m), 6,82 (1H, t, J = 5,73 Hz), 6,91 (2H, s), 8,19 (1H, s), 9,03 (2H, s).

Ejemplo 29

2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-9H-purin-8-amina

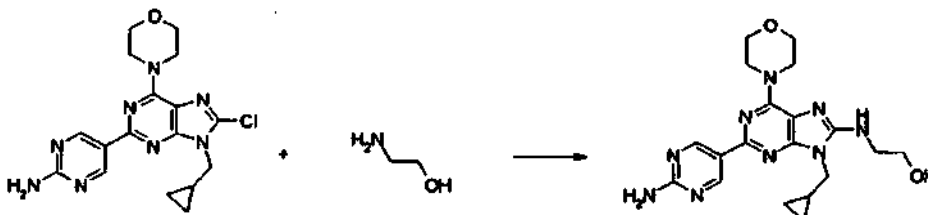


Se añadieron 2-morfolin-4-il-etilamina (168 mg, 1,29 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (85 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,44 - 0,47 (4H, m), 1,21 - 1,27 (1H, m), 2,44 (4H, s a), 2,56 (2H, t, J = 6,87 Hz), 3,47 (3H, c, J = 6,30 Hz), 3,55 - 3,57 (4H, m), 3,71 - 3,73 (4H, m), 3,91 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,12 - 4,13 (4H, m), 6,73 (1H, t, J = 5,73 Hz), 6,91 (2H, s), 8,14 (1H, s), 9,02 (2H, s).

Ejemplo 30

10 2-[[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]amino]etanol

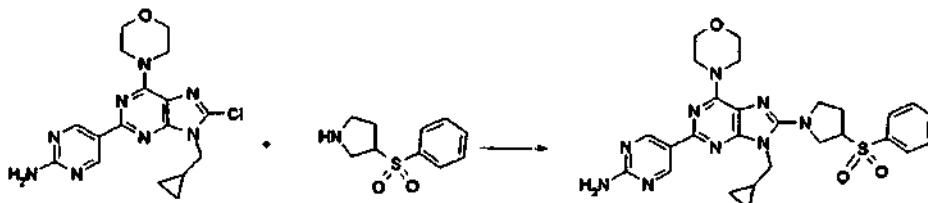


Se añadieron 2-aminoetanol (79 mg, 1,3 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (70 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,43 - 0,48 (4H, m), 1,23 - 1,28 (1H, m), 3,42 (2H, c, J = 5,92 Hz), 3,61 (2H, t, J = 6,01 Hz), 3,71 - 3,73 (4H, m), 3,92 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,11 - 4,13 (4H, m), 4,75 (1H, s a), 6,82 (1H, t, J = 5,44 Hz), 6,91 (2H, s), 9,03 (2H, d, J = 5,73 Hz).

20 Ejemplo 31

5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-[3-(fenilsulfonyl)pirrolidin-1-il]-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



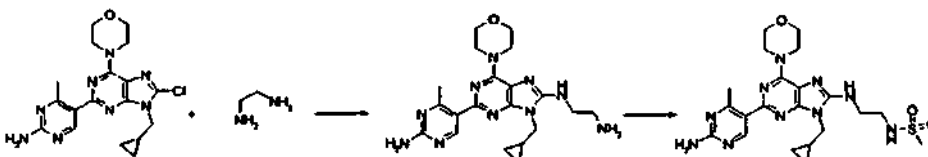
Se añadieron 3-(fenilsulfonyl)pirrolidina (110 mg, 0,52 mmol) y dimetilsulfóxido (0,8 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (80 mg, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2 : 1) dando el compuesto del título (20 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,50 (4H, d, J = 6,87 Hz), 1,18 - 1,23 (1H, m), 2,31 - 2,36 (1H, m), 2,53 - 2,59 (1H, m), 3,60 - 3,65 (1H, m), 3,72 - 3,76 (1H, m), 3,83 - 3,88 (4H, m), 3,87 - 3,90 (1H, m), 3,96 - 4,02 (1H, m), 4,04 - 4,07 (1H, m), 4,24 (4H, s a), 5,15 (2H, s), 7,61 (2H, t, J = 7,73 Hz), 7,69 - 7,72 (1H, m), 7,96 - 7,98 (2H, m), 9,21 (2H, s).

30

Ejemplo 32

N-(2-[[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]amino]etil)metanosulfonamida



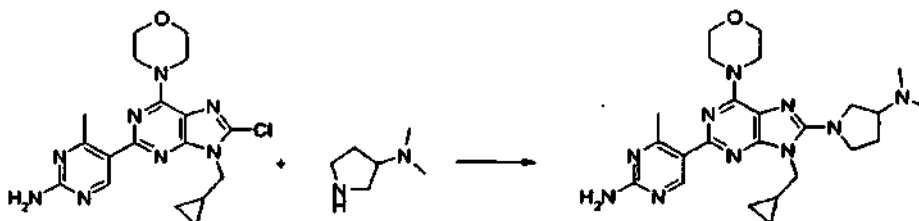
35 Se añadió N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) y etilendiamina (150 mg, 2,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y salmuera saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida, a

continuación se añadieron trietilamina (100 μ l, 0,75 mmol) y cloruro de mesilo (25 μ l, 0,32 mmol) al residuo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (57 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,45 - 0,48 (2H, m), 0,59 - 0,63 (2H, m), 1,17 - 1,22 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,47 - 3,49 (2H, m), 3,71 - 3,74 (2H, m), 3,85 (4H, t, $J = 4,87$ Hz), 3,90 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,17 (4H, t, $J = 4,58$ Hz), 4,89 (1H, t, $J = 5,44$ Hz), 5,43 (2H, s), 8,88 (1H, s).

10 Ejemplo 33

5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina

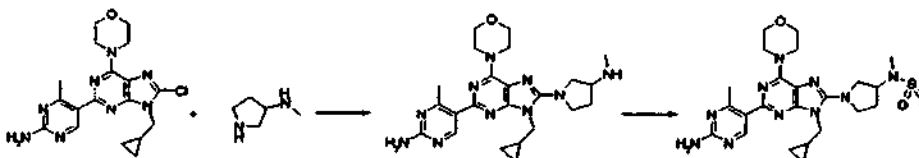


Se añadió N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) y 3-(dimetilamino)pirrolidina (285 mg, 2,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 $^{\circ}\text{C}$ durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y salmuera saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida, a continuación se añadió cloruro de metileno - éter al residuo, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter, y se secó a presión reducida dando el compuesto del título (55 mg, 46 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,40 - 0,53 (4H, m), 1,24 - 1,29 (1H, m), 1,92 - 1,97 (1H, m), 2,18 - 2,23 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,73 (3H, s), 2,86 - 2,92 (1H, m), 3,54 (1H, t, $J = 8,59$ Hz), 3,70 - 3,73 (2H, m), 3,76 - 3,79 (1H, m), 3,83 - 3,85 (4H, m), 4,02 (1H, dd, $J = 14,61, 6,59$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J = 14,89, 7,45$ Hz), 4,22 - 4,24 (4H, m), 5,01 (2H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 34

25 N-[1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]pirrolidin-3-il]-N-metilmetanosulfonamida



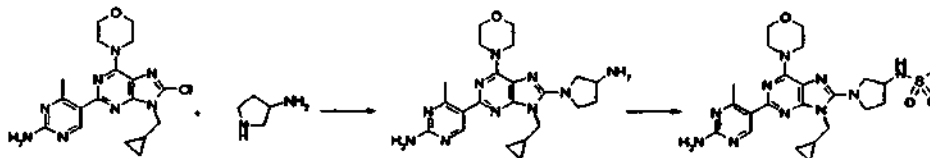
Se añadió N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) y 3-metilaminopirrolidina (130 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 $^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y salmuera saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida, trietilamina (100 μ l, 0,75 mmol) y cloruro de mesilo (60 μ l, 0,75 mmol) se añadieron al residuo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo (que contiene una pequeña cantidad de tetrahidrofurano) y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 9 : 1) dando un sólido de color amarillo pálido (75 mg, 50 %).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,38 - 0,48 (4H, m), 1,25 - 1,31 (1H, m), 2,10 - 2,16 (1H, m), 2,18 - 2,24 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,55 - 3,60 (2H, m), 3,71 - 3,78 (6H, m), 4,09 (2H, d, $J = 7,45$ Hz), 4,13 (4H, s), 4,48 - 4,55 (1H, m), 6,73 (2H, s), 8,79 (1H, s).

40

Ejemplo 35

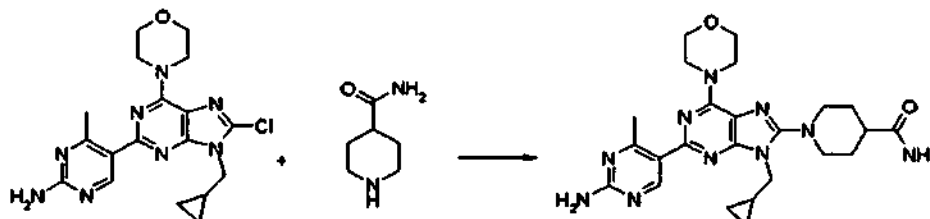
N-{1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperolidin-3-il}metanosulfonamida



- 5 Se añadió N-metilpiperolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) y 3-aminopiperolidina (130 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y salmuera saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida, a continuación trietilamina (100 µl, 0,75 mmol) y cloruro de mesilo (60 µl, 0,75 mmol) se añadieron al residuo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (70 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10
- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,42 - 0,47 (4H, m), 1,27 - 1,32 (1H, m), 1,94 - 1,99 (1H, m), 2,21 - 2,27 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 9,74, 5,15 Hz), 3,62 - 3,66 (1H, m), 3,70 - 3,75 (5H, m), 3,83 (1H, dd, J = 10,31, 6,30 Hz), 4,04 - 4,07 (7H, m), 6,72 (2H, s), 7,46 (1H, d, J = 6,87 Hz), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 36

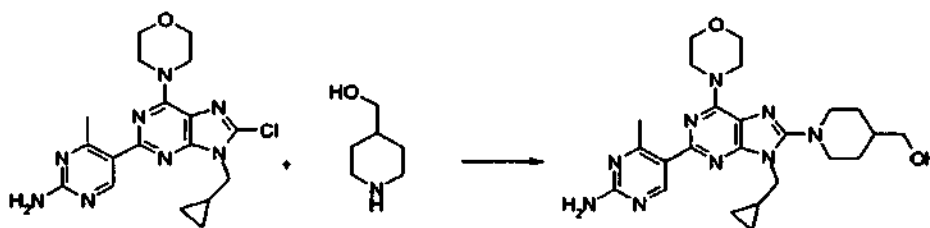
1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidina-4-carboxamida



- 20 Se añadió N-metilpiperolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) e isonipecotamida (191 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción reposara para que se enfriara seguido de la adición de agua y la materia insoluble se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (85 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,41 - 0,49 (4H, m), 1,33 - 1,36 (1H, m), 1,72 - 1,84 (4H, m), 2,28 - 2,32 (1H, m), 2,87 - 2,91 (2H, m), 3,52 - 3,56 (2H, m), 3,72 - 3,74 (4H, m), 3,93 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,15 (4H, s a), 6,75 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,32 (1H, s), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 37

- 30 {1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-il}metanol

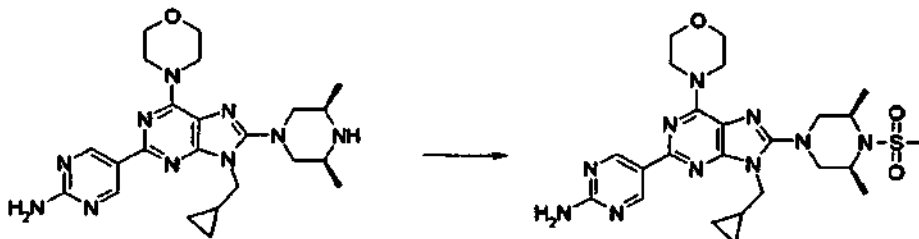


- 35 Se añadió N-metilpiperolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) y 4-piperidinametanol (172 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (69 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,45 - 0,55 (4H, m), 1,35 - 1,41 (1H, m), 1,47 (3H, ddd, $J = 24,49, 12,46, 3,58$ Hz), 1,88 (2H, d, $J = 12,60$ Hz), 2,74 (3H, s), 2,99 (2H, td, $J = 12,60, 2,29$ Hz), 3,56 - 3,59 (2H, m), 3,60 (2H, d, $J = 6,30$ Hz), 3,84 - 3,86 (4H, m), 3,93 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,26 (4H, s a), 5,17 (2H, s a), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 38

- 5 5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-(cis-3,5-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

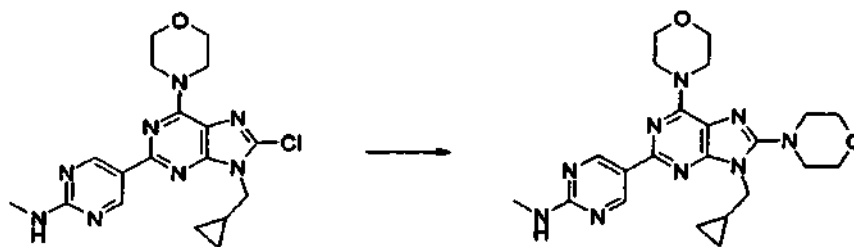


Se añadieron trietilamina (127,1 μl , 0,91 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (35,3 ml, 0,46 mmol) a una suspensión en diclorometano (2,0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (105,9 mg, 0,23 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron trietilamina (127,1 μl , 0,91 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (35,3 ml, 0,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas seguido de la adición de diclorometano - metanol (10 : 1) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (2,0 ml). Se añadieron trietilamina (127,1 μl , 0,91 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (35,3 ml, 0,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 19 horas seguido de la adición de diclorometano y se lavó con una solución de ácido cítrico acuosa al 10 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (16,3 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,52 - 0,57 (4H, m), 1,33 - 1,42 (1H, m), 1,62 (6H, d, $J = 6,87$ Hz), 2,94 (3H, s), 3,13 (2H, dd, $J = 12,03, 4,58$ Hz), 3,36 (2H, d, $J = 12,03$ Hz), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,03 (2H, d, $J = 7,45$ Hz), 4,18 - 4,33 (6H, m), 5,35 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 39

- 25 5-[9-(Ciclopropilmetil)-6,8-dimorfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina

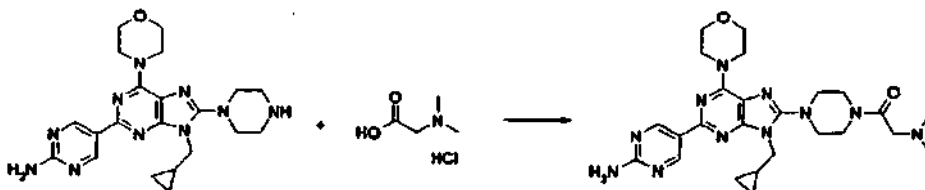


Una solución en dimetilsulfóxido (1,0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (103,3 mg, 0,21 mmol) y morfolina (74,3 mg, 0,85 mmol) se calentó a 140 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 3 horas. Se añadió morfolina (74,3 mg, 0,85 mmol), la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 3 horas, se dejó que reposara para que se enfriara seguido de la adición de diclorometano - metanol (10 : 1), y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (87,1 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,52 - 0,56 (4H, m), 1,29 - 1,38 (1H, m), 3,08 (3H, d, $J = 5,15$ Hz), 3,26 - 3,32 (4H, m), 3,82 - 3,91 (8H, m), 3,96 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,21 - 4,34 (4H, m a), 5,31 - 5,37 (1H, m), 9,25 (2H, s).

Ejemplo 40

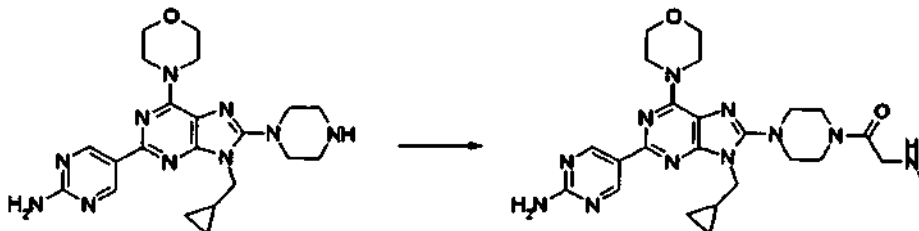
5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-{4-[(dimetilamino)acetil]piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



- 5 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (35,0 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (65,7 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (38,2 μ l, 0,27 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (99,7 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de N,N-dimetilglicina (38,3 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20,5 horas y se calentó a 50 °C seguido de la adición de trietilamina (38,2 μ l, 0,27 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas. La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante
- 10 17 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 5 : 1) dando el compuesto del título (84,6 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48 - 0,61 (4H, m), 1,29 - 1,40 (1H, m), 2,30 (6H, s), 3,17 (2H, s), 3,21 - 3,36 (4H, m), 3,76 - 3,89 (8H, m), 3,98 (2H, d, J = 7,07 Hz), 4,20 - 4,36 (4H, m a), 5,39 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 41

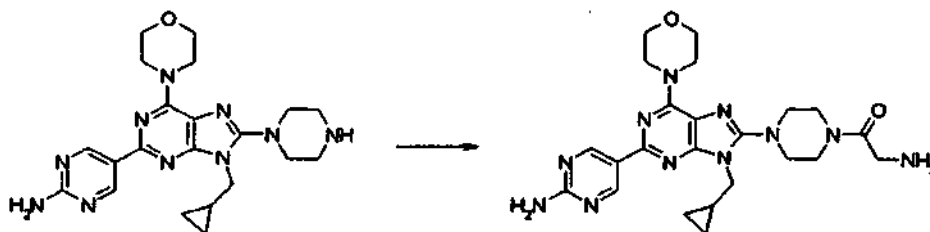
5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-{4-[(metilamino)acetil]piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



- 20 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (35,1 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (65,9 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (86,2 μ l, 0,62 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100,0 mg, 0,23 mmol) y N-terc-butoxicarbonil-N-metilglicina (52,0 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 días y la mezcla de reacción se vertió en diclorometano - metanol (10 : 1), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (4,0 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (2,0 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró, se añadió diclorometano al residuo, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano - metanol (10 : 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 5 : 1) dando el compuesto del título (67,1 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 25
- 30
- 35 RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3 = 1 / 1$) δ : 0,49 - 0,62 (4H, m), 1,32 - 1,41 (1H, m), 2,47 (3H, s), 3,26 - 3,39 (4H, m), 3,48 (2H, s), 3,61 - 3,70 (2H, m), 3,79 - 3,91 (6H, m), 4,01 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,10 - 4,46 (4H, m), 9,19 (2H, s).

Ejemplo 42

5-{8-[4-(Aminoacetil)piperazin-1-il]-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

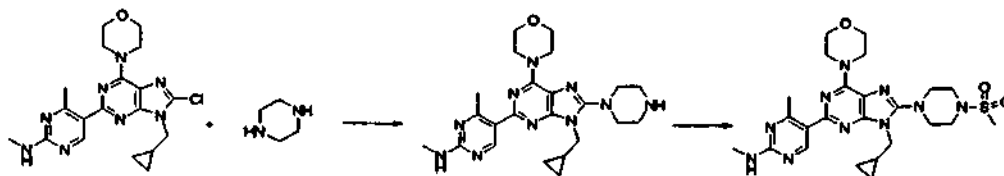


Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (33,8 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (63,4 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (82,9 μ l, 0,60 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (96,2 mg, 0,22 mmol) y N-terc-butoxicarbonil-glicina (46,3 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 días y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (4,0 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (2,0 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se concentró, se añadió diclorometano al residuo, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano - metanol (10 : 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 5 : 1) dando el compuesto del título (19,1 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3 = 1 / 1$) δ : 0,50 - 0,62 (4H, m), 1,33 - 1,44 (1H, m), 3,28 - 3,38 (4H, m), 3,55 (2H, s), 3,61 - 3,69 (2H, m), 3,81 - 3,90 (6H, m), 4,02 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,25 - 4,33 (4H, m), 9,18 (2H, s).

Ejemplo 43

5-{9-(Ciclopropilmetil-8-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)-N,4-dimetilpirimidin-2-amina

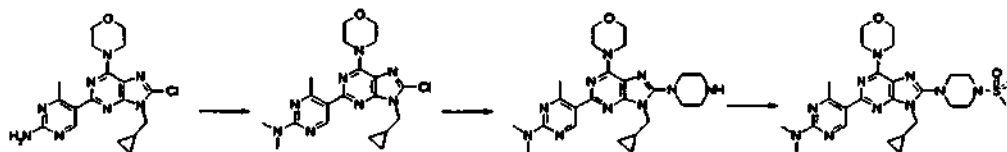


Se añadió N-metilpirrolidona (2 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N, 4-dimetilpirimidin-2-amina (190 mg, 0,46 mmol) y piperazina (395 mg, 4,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se fraccionó, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fracciones de capa orgánica se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadieron trietilamina (130 μ l) y cloruro de mesilo (50 μ l) al residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se fraccionó y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (140 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,47 - 0,55 (4H, m), 1,32 - 1,38 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,06 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,39 - 3,45 (8H, m), 3,83 - 3,85 (4H, m), 3,95 (2H, d, J = 6,83 Hz), 4,24 - 4,27 (4H, m), 5,15 - 5,21 (1H, m), 9,00 (1H, s).

Ejemplo 44

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N,N,4-trimetilpirimidin-2-amina



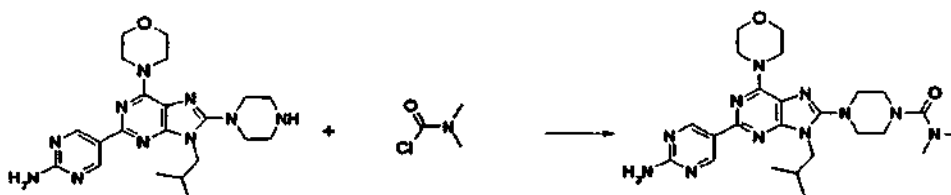
Se disolvió 5-(8-cloro-9-ciclopropilmetil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)-4-metil-pirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) seguido de la adición de NaH (dispersión en aceite al 60 %, 20 mg, 0,5 mmol) y la

mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (32 μ l), la mezcla resultante se agitó durante 5 horas, a continuación la mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en N-metilpirrolidona (1 ml) seguido de la adición de piperazina (215 mg) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron trietilamina (70 μ l) y cloruro de mesilo (40 μ l) al residuo, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, la mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (60 mg, 58 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,47 - 0,55 (4H, m), 1,32 - 1,38 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,86 (3H, s), 3,25 (6H, s), 3,39 - 3,45 (8H, m), 3,83 - 3,85 (4H, m), 3,95 (2H, d, J = 6,83 Hz), 4,25 (4H, s a), 9,00 (1H, s).

Ejemplo 45

15 4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

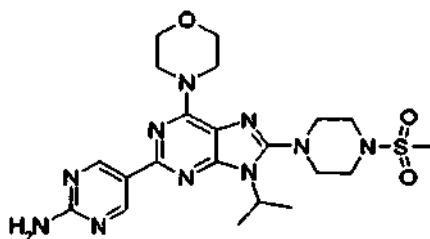


Se añadieron trietilamina (64 μ l) y cloruro de 2-acetamida-4-dimetilcarbamoilo (35 μ l) a una solución en N-metilpirrolidona (1 ml) de 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-ilamina (100 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, el sólido insoluble se recogió por filtración y, a continuación, la capa orgánica del filtrado se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se combinó con el sólido recogido por separado por filtración seguido de la adición de dimetilsulfóxido (3 ml) y agua (3 ml), la mezcla resultante se agitó, y la materia insoluble se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó dando el compuesto del título (50 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,82 (6H, d, J = 6,87 Hz), 2,36 - 2,44 (1H, m), 2,78 (6H, s), 3,18 - 3,20 (4H, m), 3,25 - 3,26 (4H, m), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,18 (4H, s a), 6,99 (2H, s), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 46

5-{9-Isopropil-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



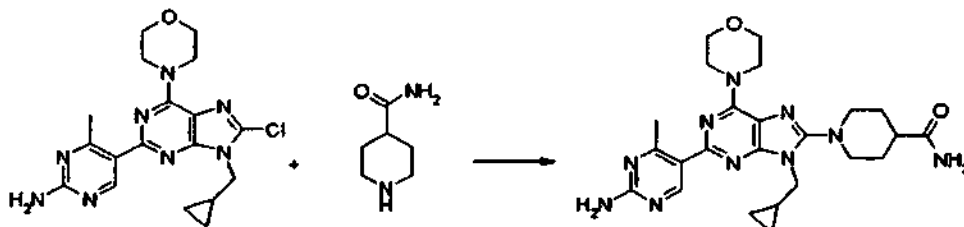
30 De la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, se sintetizó un producto intermedio que se obtiene mediante el uso de bromuro de isopropilo y, a continuación, el producto intermedio se llevó al compuesto del título por los métodos de las Etapas 2 y posteriores del Ejemplo 1.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,71 - 1,72 (6H, m), 2,89 (3H, s), 3,32 - 3,35 (4H, m), 3,37 - 3,43 (1H, m), 3,44 - 3,47 (4H, m), 3,84 - 3,87 (4H, m), 4,27 - 4,29 (4H, m), 9,21 (2H, s).

35

Ejemplo 47

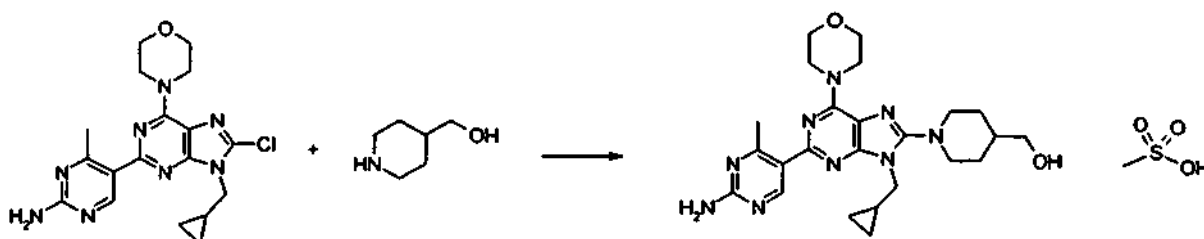
Metanosulfonato de 1-[2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidina-4-carboxamida



- 5 Se añadió N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) e isonipecotamida (191 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción reposara para que se enfriara seguido de la adición de agua y la materia insoluble se recogió por filtración y se secó dando 1-[2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidina-4-carboxamida (85 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A este compuesto (39,5 mg) se añadió cloroformo (3 ml) y una solución (1 ml) de ácido metanosulfónico (50 µl) en metanol (10 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (47 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,40 - 0,50 (4H, m), 1,34 - 1,37 (1H, m), 1,70 - 1,77 (2H, m), 1,81 - 1,85 (2H, m), 2,29 - 2,33 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,89 - 2,93 (2H, m), 3,55 - 3,58 (2H, m), 3,74 - 3,75 (4H, m), 3,95 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 4,16 (4H, s), 6,82 (1H, s), 7,32 (1H, s), 8,96 (1H, s).
- 15

Ejemplo 48

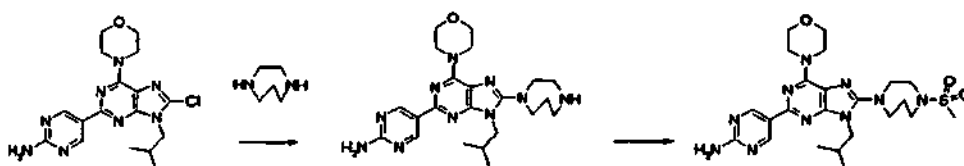
Metanosulfonato de {1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-il}metanol



- 20 Se añadió N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) y 4-piperidinametanol (172 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando {1-[2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-il}metanol (69 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A este compuesto (35,2 mg) se añadió cloroformo (3 ml) y una solución (1 ml) de ácido metanosulfónico (50 µl) en metanol (10 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
- 25
- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,41 - 0,44 (2H, m), 0,53 - 0,57 (2H, m), 1,31 - 1,38 (1H, m), 1,48 (2H, ddd, $J = 24,77, 12,46, 3,87$ Hz), 1,75 - 1,79 (2H, m), 1,90 (3H, d, $J = 13,17$ Hz), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,06 (2H, t, $J = 11,74$ Hz), 3,61 - 3,63 (4H, m), 3,85 - 3,86 (4H, m), 3,94 (2H, d, $J = 6,87$ Hz), 4,22 (4H, s), 9,14 (1H, s a).

Ejemplo 49

5-[9-isobutil-8-[4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



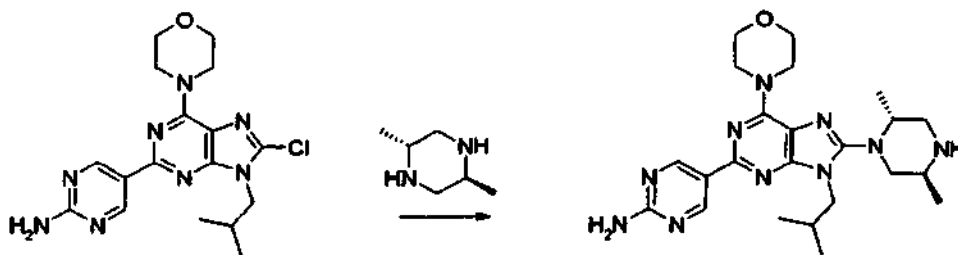
- 35 Se añadieron homopiperazina (130 mg, 1,3 mmol) y N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas. La

mezcla de reacción se enfrió y se repartió con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadieron trietilamina (110 μ l) y cloruro de mesilo (45 μ l, 0,58 mmol) a la mezcla resultante y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (153 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (6H, d, $J = 6,87$ Hz), 2,01 - 2,07 (2H, m), 2,31 - 2,39 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,48 (2H, t, $J = 6,30$ Hz), 3,60 - 3,66 (6H, m), 3,84 - 3,86 (5H, m), 3,96 (2H, d, $J = 7,45$ Hz), 4,25 (4H, s a), 5,23 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 50

5-[8-(trans-2,5-Dimetilpiperazin-1-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

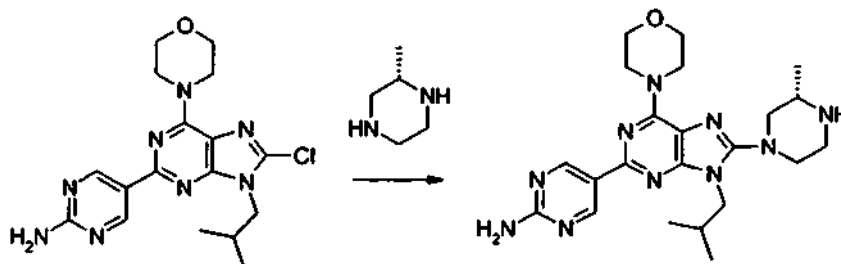


Se añadieron trans-2,5-dimetilpiperazina (150 mg, 1,3 mmol) y N-metilpirrolidona (1 ml) a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 $^\circ\text{C}$ durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,83 - 0,86 (6H, m), 0,88 (3H, d, $J = 6,30$ Hz), 0,99 (3H, s), 1,00 (3H, d, $J = 6,30$ Hz), 2,42 - 2,46 (1H, m), 2,55 - 2,60 (1H, m), 2,91 - 2,96 (1H, m), 2,99 - 3,06 (2H, m), 3,16 - 3,21 (1H, m), 3,74 - 3,76 (4H, m), 3,83 (1H, dd, $J = 13,75, 7,45$ Hz), 3,98 (1H, dd, $J = 13,75, 7,45$ Hz), 4,20 (4H, s a), 7,01 (2H, s), 8,21 (1H, s), 9,07 (2H, s).

Ejemplo 51

5-{9-Isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Se añadió N-metilpirrolidona (2 ml) a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,51 mmol) y (2S)-2-metilpiperazina (412 mg, 4,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 $^\circ\text{C}$ durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando un formiato del compuesto del título (192 mg) en forma de un sólido de color blanco.

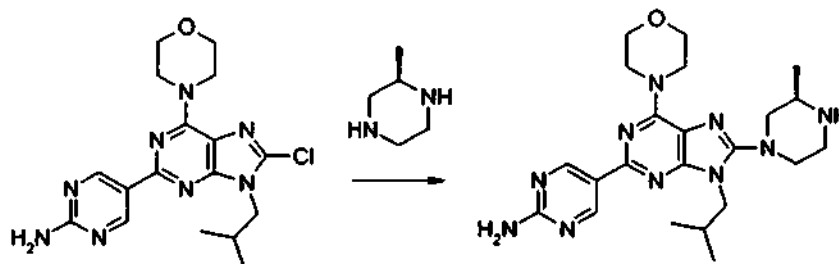
RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,80 - 0,82 (6H, m), 1,06 (3H, d, $J = 6,30$ Hz), 2,36 - 2,40 (1H, m), 2,59 - 2,63 (1H, m), 2,87 - 3,03 (3H, m), 3,33 - 3,36 (2H, m), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,88 - 3,98 (2H, m), 4,18 (4H, s a), 6,98 (2H, s), 8,21 (1H, s), 9,06 (2H, s).

Este compuesto se disolvió en cloroformo - metanol (9 : 1), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (150 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 - 0,88 (6H, m), 1,13 (3H, d, $J = 6,30$ Hz), 2,44 - 2,50 (1H, m), 2,65 - 2,69 (1H, m), 2,96 - 3,10 (4H, m), 3,32 - 3,36 (2H, m), 3,85 - 3,87 (4H, m), 3,89 - 3,95 (2H, m), 4,28 (4H, s a), 5,18 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 52

5-{9-Isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Se añadió N-metilpirrolidona (2 ml) a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,51 mmol) y (2R)-2-metilpiperazina (412 mg, 4,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando un formiato del compuesto del título (204 mg) en forma de un sólido de color blanco.

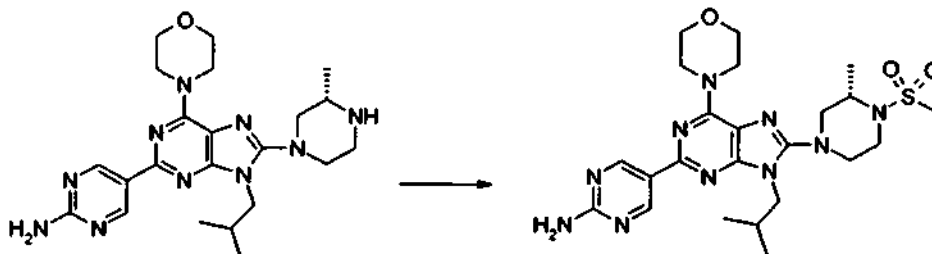
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,80 - 0,82 (6H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,30 Hz), 2,36 - 2,40 (1H, m), 2,59 - 2,63 (1H, m), 2,87 - 3,03 (3H, m), 3,33 - 3,36 (2H, m), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,88 - 3,98 (2H, m), 4,18 (4H, s a), 6,98 (2H, s), 8,21 (1H, s), 9,06 (2H, s).

Este compuesto se disolvió en cloroformo - metanol (9 : 1), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (180 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,87 - 0,88 (6H, m), 1,13 (3H, d, J = 6,30 Hz), 2,44 - 2,50 (1H, m), 2,65 - 2,69 (1H, m), 2,96 - 3,10 (4H, m), 3,32 - 3,36 (2H, m), 3,85 - 3,87 (4H, m), 3,89 - 3,95 (2H, m), 4,28 (4H, s a), 5,18 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 53

5-{9-Isobutil-8-[(3S)-3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

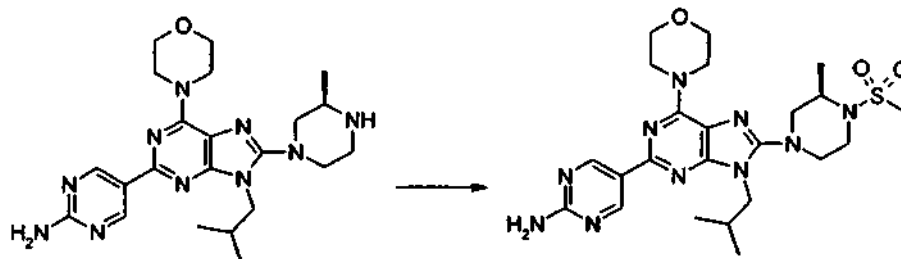


Se disolvió 5-{9-isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (140 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) seguido de la adición de trietilamina (68 μl) y cloruro de mesilo (28 μl) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 5 a 0 : 10) dando un sólido de color blanco (115 g, 67 %).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,87 - 0,90 (6H, m), 1,27 - 1,30 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,87 Hz), 2,41 - 2,50 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,13 (1H, td, J = 12,03, 3,44 Hz), 3,21 - 3,28 (2H, m), 3,40 (1H, d, J = 12,60 Hz), 3,47 (1H, td, J = 12,60, 2,86 Hz), 3,73 (1H, d, J = 13,17 Hz), 3,84 - 3,86 (4H, m), 3,91 (2H, d, J = 8,02 Hz), 4,27 (4H, s a), 5,22 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 54

5-{9-Isobutil-8-[(3R)-3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

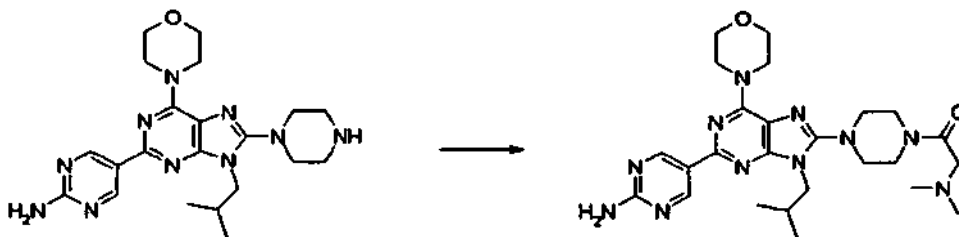


Se disolvió 5-[9-isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (140 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) seguido de la adición de trietilamina (68 ml) y cloruro de mesilo (28 μ l) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 5 a 0 : 10) dando un sólido de color blanco (135 mg, 62 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 - 0,90 (6H, m), 1,27 - 1,30 (1H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,87 Hz), 2,41 - 2,50 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,13 (1H, td, J = 12,03, 3,44 Hz), 3,21 - 3,28 (2H, m), 3,40 (1H, d, J = 12,60 Hz), 3,47 (1H, td, J = 12,60, 2,86 Hz), 3,73 (1H, d, J = 13,17 Hz), 3,84 - 3,86 (4H, m), 3,91 (2H, d, J = 8,02 Hz), 4,27 (4H, s a), 5,22 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 55

5-(8-[4-[(Dimetilamino)acetil]piperazin-1-il]-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

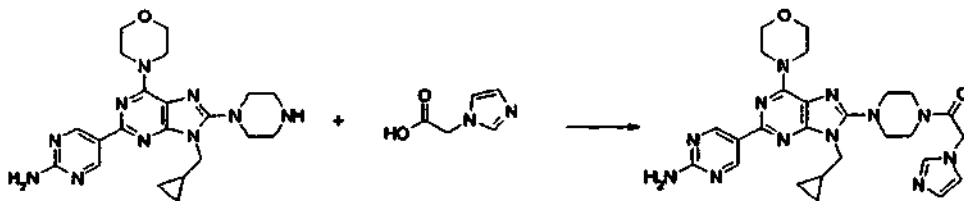


Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (48,9 mg, 0,32 mmol), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (91,8 mg, 0,48 mmol) y trietilamina (164,6 μ l, 1,18 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-[9-(isobutil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (140,0 mg, 0,32 mmol) y clorhidrato de N,N-dimetilglicina (53,5 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 21 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 5 : 1) dando el compuesto del título (103,9 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,87 Hz), 2,31 (6H, s), 2,43 - 2,53 (1H, m), 3,17 (2H, s), 3,19 - 3,30 (4H, m), 3,76 - 3,88 (8H, m), 3,92 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,20 - 4,34 (4H, m a), 5,53 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 56

5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(1H-imidazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

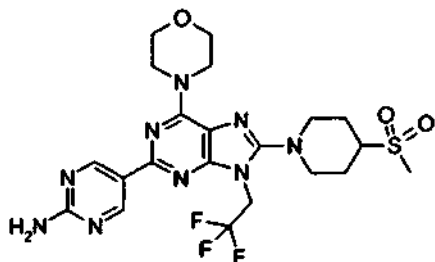


Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (38,2 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (71,8 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (52,2 μ l, 0,37 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (109,0 mg, 0,25 mmol) y ácido imidazol-1-ilacético (37,8 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 17,5 horas y la mezcla de reacción se vertió en diclorometano - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 6 : 1) dando el compuesto del título (108,0 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

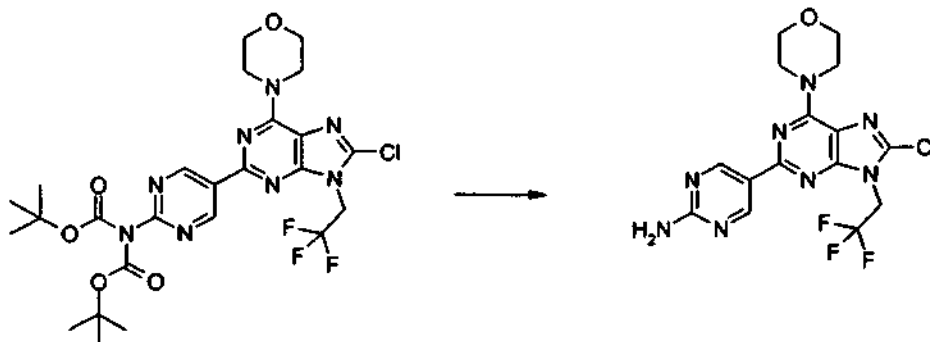
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,50 - 0,59 (4H, m), 1,28 - 1,37 (1H, m), 3,26 - 3,35 (4H, m), 3,63 - 3,70 (2H, m), 3,81 - 3,89 (6H, m), 3,97 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,20 - 4,35 (4H, m), 4,84 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,97 - 7,00 (1H, m), 7,12 - 7,14 (1H, m), 7,53 (1H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 57

5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Etapa 1: 5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



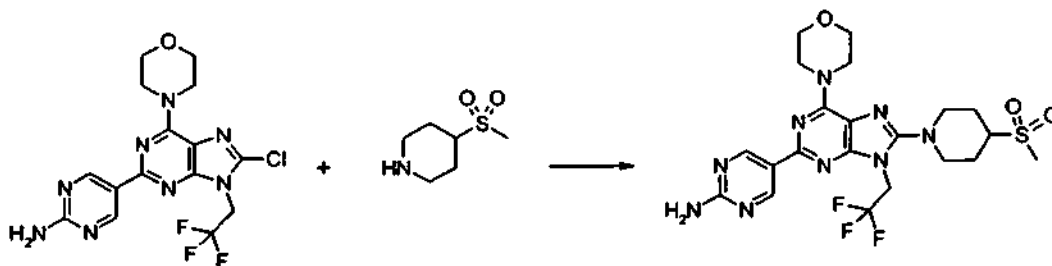
5

Se disolvió {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imidadicarbonato de di-terc-butilo (7 g, 11,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (20 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, a continuación se añadió tolueno al residuo, la mezcla resultante se evaporó a presión reducida, se añadieron al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una pequeña cantidad de metanol, y la materia insoluble se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó dando el compuesto del título (4,5 g, 95 %) en forma de un sólido incoloro.

10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,74 - 3,76 (4H, m), 4,19 (4H, s a), 5,19 (2H, c, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, s a), 9,12 (2H, s).

Etapa 2: 5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



15

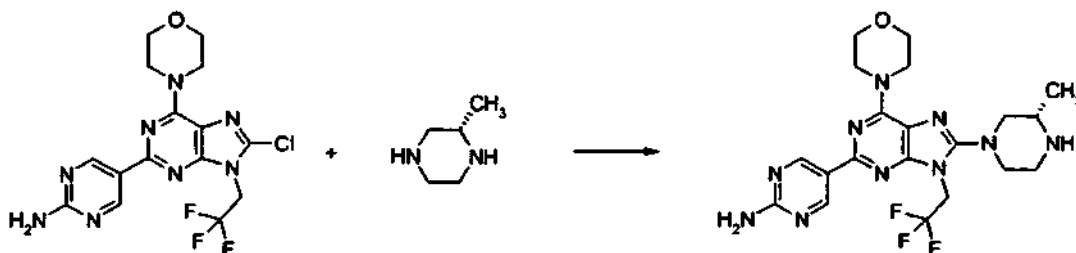
Se añadieron clorhidrato de 4-metanosulfonilpiperidina (385 mg, 1,93 mmol), diisopropiletilamina (672 μl , 3,9 mmol), y N-metil-2-pirrolidona (2 ml) a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (81 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,79 - 1,87 (2H, m), 2,09 - 2,13 (2H, m), 2,95 - 3,00 (5H, m), 3,32 - 3,36 (1H, m), 3,58 - 3,60 (2H, m), 3,74 - 3,76 (4H, m), 4,19 (4H, s a), 5,02 (2H, c, J = 8,8 Hz), 7,05 (2H, s), 9,09 (2H, s).

Ejemplo 58

5-{8-[(3S)-3-Metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

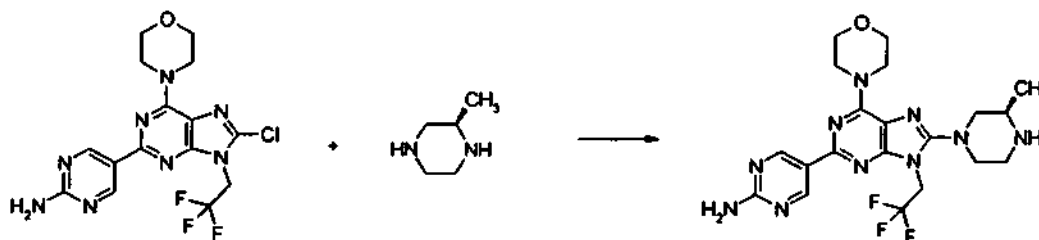


Una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (10 ml) de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (1,02 g, 2,46 mmol) y (2S)-2-metilpiperazina (1,23 g, 12,3 mmol) se calentó a 120 °C para que se disolviera y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas. Se dejó que la mezcla resultante reposara para que se enfriara, se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se recogió por filtración dando el compuesto del título (362,9 mg). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 32 : 1 a 7 : 1) dando el compuesto del título (623,8 mg). Estos lotes se combinaron dando el compuesto del título (986,7 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,12 (3H, d, J = 6,87 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 12,03, 10,31 Hz), 2,99 - 3,13 (4H, m), 3,20 - 3,28 (2H, m), 3,83 - 3,89 (4H, m), 4,22 - 4,35 (4H, m a), 4,63 - 4,76 (2H, m), 5,19 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 59

5-{8-[(3R)-3-Metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

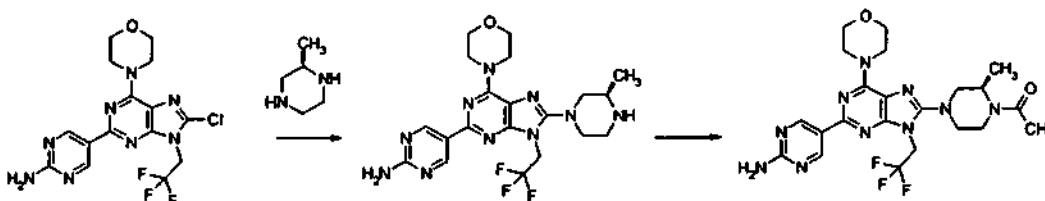


Una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (24 ml) de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (2,42 g, 5,82 mmol) y (2R)-2-metilpiperazina (2,92 g, 29,1 mmol) se calentó a 120 °C para que se disolviera y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 6 horas. Se dejó que la mezcla resultante reposara para que se enfriara, a continuación se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 32 : 1 a 9 : 1) dando el compuesto del título (2,51 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, d, J = 6,30 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 11,74, 10,02 Hz), 3,00 - 3,13 (4H, m), 3,20 - 3,27 (2H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 4,21 - 4,35 (4H, m a), 4,64 - 4,75 (2H, m), 5,18 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 60

5-{8-[(3R)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

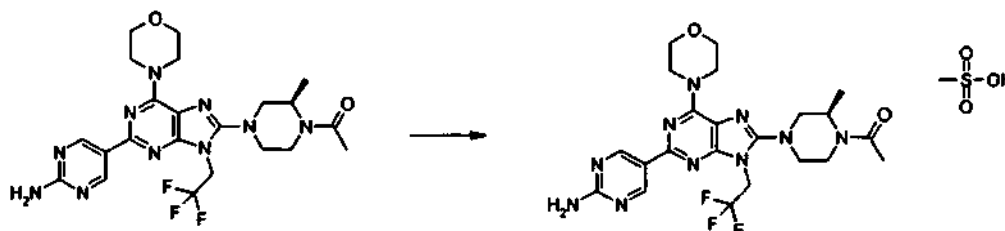


Se añadieron (2R)-2-metilpiperazina (241 mg, 2,41 mmol) y N-metil-2-pirrolidona (2 ml) a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadieron anhídrido acético (68 μl) y trietilamina (200

µl) al residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (127 mg, 52 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 140 °C) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,03 (3H, s), 2,90 - 2,97 (1H, m), 3,11 - 3,20 (1H, m), 3,28 - 3,35 (2H, m), 3,43 - 3,46 (1H, m), 3,73 - 3,76 (4H, m), 3,99 - 4,04 (1H, m), 4,17 - 4,19 (4H, m), 4,43 - 4,51 (1H, m), 4,90 - 5,01 (2H, m), 6,44 (2H, s a), 9,06 (2H, s).

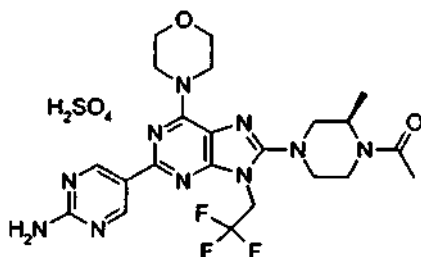
Metanosulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



A una solución de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (100,4 mg, 0,18 mmol) en solución de metanol/diclorometano (2/3, 3,5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (11,9 µl, 0,18 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida, y el sólido resultante se secó dando metanosulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (107,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN de ^1H (CDCl $_3$ / CD $_3$ OD = 10 / 1) δ : 1,35 - 1,51 (3H, m), 2,13 - 2,19 (3H, m), 2,91 (3H, s), 2,95 - 3,40 (4H, m), 3,59 - 3,79 (1H, m), 3,81 - 3,90 (4H, m), 4,11 - 4,60 (5H, m), 4,68 - 4,96 (3H, m), 9,34 (2H, s).

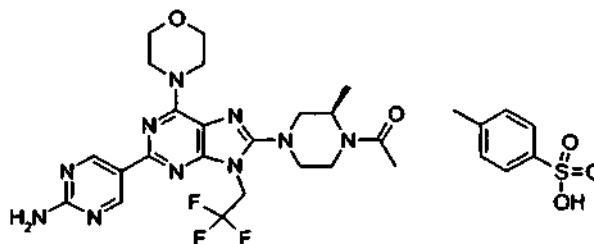
Sulfato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



A una suspensión de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (101 mg, 0,194 mmol) en una solución de etanol acuosa al 10 % (2 ml) se añadió ácido sulfúrico al 98 % (0,012 ml, 0,213 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido insoluble se recogió y se secó dando sulfato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (89 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,04 (3H, s), 2,85 - 2,94 (1H, m), 3,06 - 3,12 (1H, m), 3,28 - 3,33 (1H, m), 3,43 - 3,48 (1H, m), 3,73 - 3,76 (4H, m), 4,17 - 4,21 (4H, m), 4,94 - 5,07 (2H, m), 9,11 (2H, s).

p-Toluenosulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



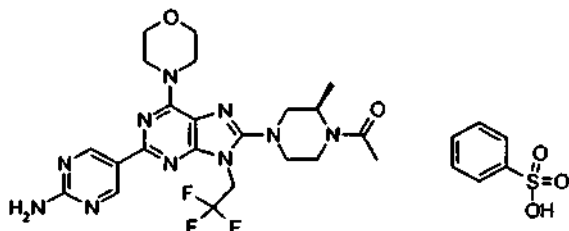
A una suspensión de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (137 mg, 0,263 mmol) en una solución de etanol acuosa al 10 % (2 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (55,2 mg, 0,290 mmol) a 50 °C, y se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 3 días. El sólido precipitado se recogió y se secó dando p-toluenosulfonato

de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (94 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 1,29 (3H, d, J = 5,95 Hz), 2,04 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,82 - 2,97 (1H, m), 3,04 - 3,15 (1H, m), 3,28 - 3,35 (1H, m), 3,43 - 3,51 (1H, m), 3,72 - 3,77 (4H, m), 4,17 - 4,23 (4H, m), 4,93 - 5,12 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 7,80 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,80 Hz), 9,16 (2H, s).

5

Bencenosulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



A una suspensión de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (126 mg, 0,242 mmol) en una solución de etanol acuosa al 10 % (5 ml) se añadió ácido bencenosulfónico monohidratado (46,8 mg, 0,266 mmol) a 50 °C, y se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 15 h. El sólido precipitado se recogió y se secó dando bencenosulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (110 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

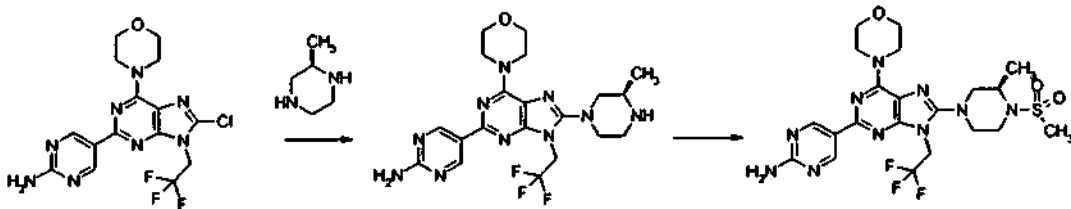
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 1,24 - 1,33 (3H, m), 2,04 (3H, s), 2,84 - 2,95 (1H, m), 3,04 - 3,14 (1H, m), 3,30 - 3,35 (1H, m), 3,44 - 3,51 (1H, m), 3,72 - 3,78 (4H, m), 4,17 - 4,23 (4H, m), 4,97 - 5,09 (2H, m), 7,26 - 7,31 (3H, m), 7,60 - 7,66 (2H, m), 9,17 (2H, s).

15

Ejemplo 61

5-{8-[(3R)-3-Metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



20

Se añadieron (2R)-2-metilpiperazina (241 mg, 2,41 mmol) y N-metil-2-pirrolidona (2 ml) a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadieron cloruro de mesilo (45 μl) y trietilamina (135 μl) al residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y, a continuación, se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (204 mg, 76 %)

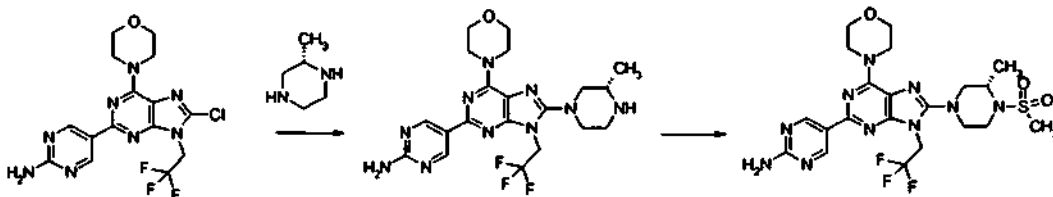
25

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,94 (3H, s), 3,14 - 3,19 (2H, m), 3,27 - 3,32 (2H, m), 3,44 - 3,49 (1H, m), 3,71 - 3,75 (1H, m), 3,84 - 3,86 (4H, m), 4,25 - 4,30 (5H, m), 4,69 - 4,74 (2H, m), 5,24 - 5,26 (2H, m), 9,23 (2H, s).

30

Ejemplo 62

5-{8-[(3S)-3-Metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Se añadieron (2S)-2-metilpiperazina (480 mg) y N-metil-2-pirrolidona (4 ml) a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (400 mg, 0,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2

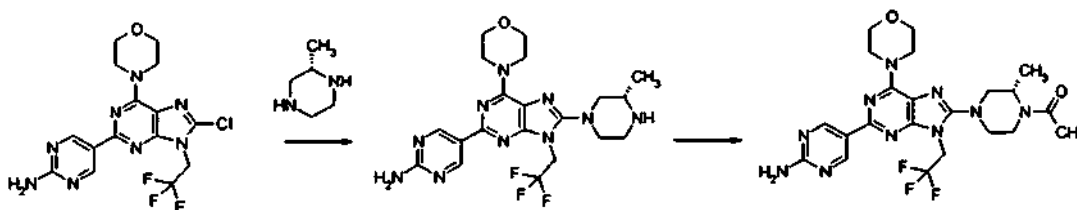
35

horas. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se concentró a presión reducida.

- 5 Se añadieron trietilamina (135 μ l) y cloruro de mesilo (45 μ l) a la mitad de cantidad del residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20: 1) dando el compuesto del título (127 mg) en forma de un sólido incoloro.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,94 (3H, s), 3,14 - 3,19 (2H, m), 3,27 - 3,32 (2H, m), 3,44 - 3,49 (1H, m), 3,71 - 3,76 (1H, m), 3,84 - 3,86 (4H, m), 4,25 - 4,30 (5H, m), 4,69 - 4,74 (2H, m), 5,24 - 5,26 (2H, m), 9,23 (2H, s).

10 Ejemplo 63

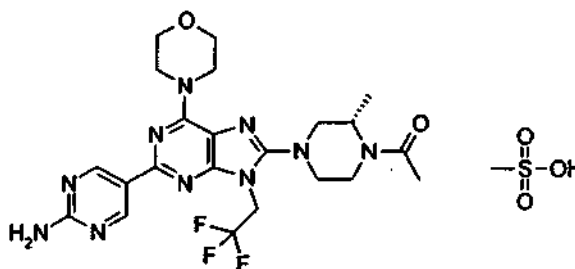
5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



- 15 Se añadieron (2S)-2-metilpiperazina (480 mg) y N-metil-2-pirrolidona (4 ml) a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (400 mg, 0,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se concentró a presión reducida.

- 20 Se añadieron trietilamina (135 μ l) y anhídrido acético (45 μ l) a la mitad de cantidad del residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20: 1) dando el compuesto del título (125 mg) en forma de un sólido incoloro.
RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 140 °C) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,03 (3H, s), 2,90 - 2,97 (1H, m), 3,10 - 3,14 (1H, m), 3,27 - 3,34 (2H, m), 3,43 - 3,46 (1H, m), 3,73 - 3,76 (4H, m), 4,00 - 4,03 (1H, m), 4,17 - 4,19 (4H, m), 4,43 - 4,51 (1H, m), 4,90 - 5,01 (2H, m), 6,45 (2H, s), 9,06 (2H, s).

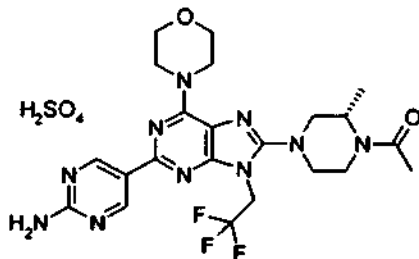
- 25 Metanosulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



- 30 A una solución de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (33,2 mg, 0,06 mmol) en solución de metanol / diclorometano (1 / 1, 1 ml) se añadió ácido metanosulfónico (3,9 μ l, 0,06 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida, y el sólido resultante se secó dando metanosulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (31,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 80 °C) δ : 1,25 - 1,33 (3H, m), 2,04 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,82 - 2,97 (1H, m), 3,04 - 3,15 (1H, m), 3,29 - 3,35 (1H, m), 3,44 - 3,51 (1H, m), 3,72 - 3,78 (4H, m), 4,17 - 4,23 (4H, m), 4,94 - 5,12 (2H, m), 9,19 (2H, s).

35

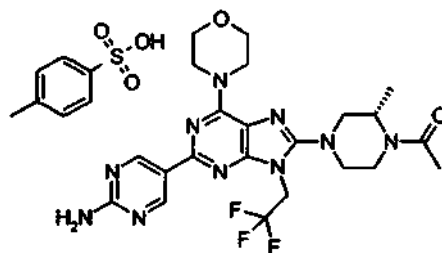
Sulfato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



A una suspensión de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (48,7 mg, 0,09 mmol) en una solución de etanol acuosa al 10 % (1 ml) se añadió ácido sulfúrico al 98 % (5,44 μ l, 0,09 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó hasta 50 °C, a continuación se dejó que se enfriara hasta t. a., y se agitó durante 5 h. El sólido precipitado se recogió y se secó dando sulfato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (48,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,04 (3H, s), 2,85 - 2,97 (1H, m), 3,04 - 3,14 (1H, m), 3,28 - 3,34 (1H, m), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,72 - 3,77 (4H, m), 4,16 - 4,22 (4H, m), 4,94 - 5,09 (2H, m), 9,14 (2H, s).

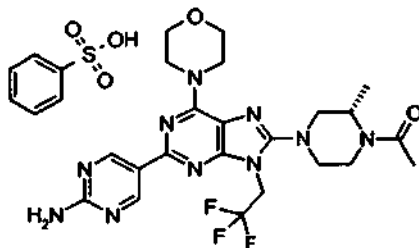
p-Toluenosulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



A una suspensión de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (56,3 mg, 0,11 mmol) en una solución de etanol acuosa al 10 % (0,5 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (22,6 mg, 0,12 mmol) a 50 °C, y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, se agitó con enfriamiento con hielo durante 2 h. El sólido precipitado se recogió y se secó dando p-toluenosulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (55,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,41 Hz), 2,04 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,81 - 2,96 (1H, m), 3,03 - 3,14 (1H, m), 3,27 - 3,34 (1H, m), 3,42 - 3,50 (1H, m), 3,71 - 3,78 (4H, m), 4,16 - 4,22 (4H, m), 4,92 - 5,10 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,12 (2H, s).

Benzenosulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

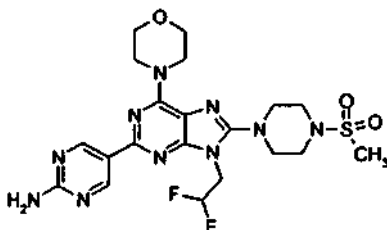


A una suspensión de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (53,8 mg, 0,1 mmol) en una solución de etanol acuosa al 10 % (0,6 ml) se añadió ácido benzenosulfónico monohidratado (20,0 mg, 0,11 mmol) a 50 °C, y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 5 h. El sólido precipitado se recogió y se secó dando benzenosulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (52,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,41 Hz), 2,04 (3H, s), 2,82 - 2,95 (1H, m), 3,04 - 3,14 (1H, m), 3,27 - 3,34 (1H, m), 3,42 - 3,49 (1H, m), 3,72 - 3,77 (4H, m), 4,16 - 4,22 (4H, m), 4,94 - 5,08 (2H, m), 7,25 - 7,32 (3H, m), 7,59 - 7,64 (2H, m), 9,12 (2H, s).

Ejemplo 64

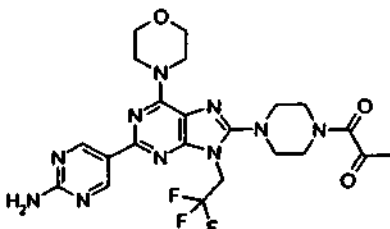
5-{9-(2,2-Difluoro-etil)-8-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



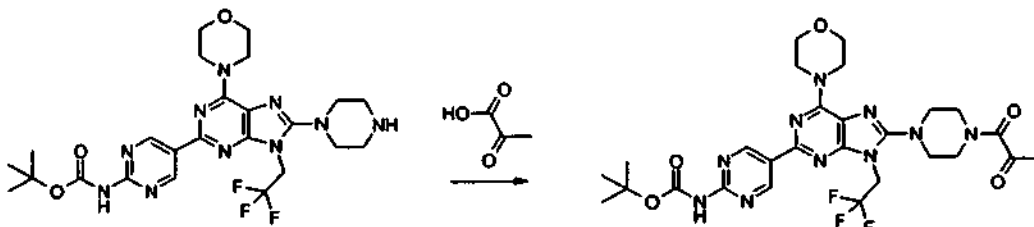
- De la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, se sintetizó el producto intermedio que se obtiene mediante el uso de p-toluenosulfonato de 2,2-difluoro-etilo y, a continuación, el producto intermedio se llevó al compuesto del título por los métodos de las Etapas 2 y posteriores del Ejemplo 1.
- RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,87 (3H, s), 3,36 - 3,39 (4H, m), 3,43 - 3,46 (4H, m), 3,84 - 3,86 (4H, m), 4,28 (4H, s), 4,37 (2H, td, J = 12,8, 4,7 Hz), 5,35 (2H, s), 6,55 (1H, tt, J = 56,2, 4,8 Hz), 9,21 (2H, s).

Ejemplo 65

10 1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxoacetona

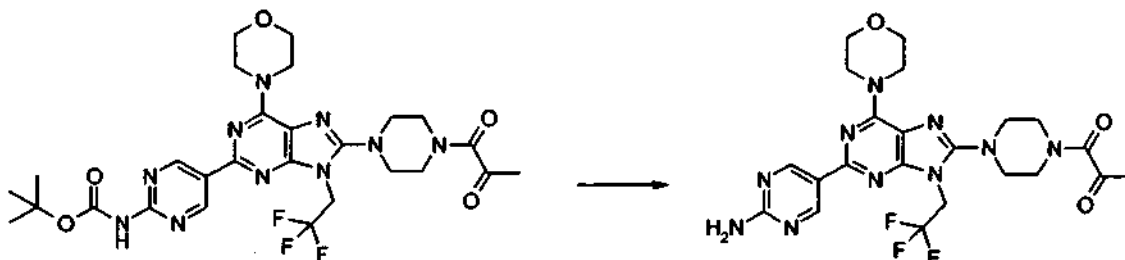


Etapa 1: (5-[6-Morfolin-4-il-8-(4-piruvoylpiperazin-1-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo



- Se añadieron ácido 2-oxo-propiónico (26 mg, 0,29 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (45 mg, 0,29 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) a {5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,27 mmol). Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (56 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (74 μl , 0,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) dando el compuesto del título (91 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro.
- RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 2,48 (3H, s), 3,25 - 3,27 (4H, m), 3,71 - 3,73 (2H, m), 3,84 - 3,86 (6H, m), 4,28 (4H, s a), 4,72 (2H, c, J = 8,3 Hz), 7,90 (1H, s), 9,48 (2H, s).

Etapa 2: 1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxoacetona

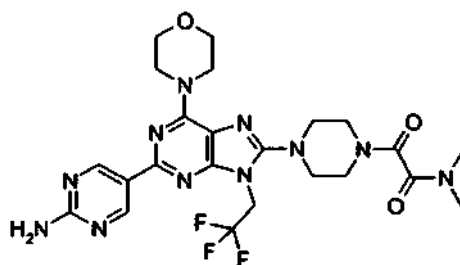


Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a {5-[6-morfolin-4-il-8-(4-piruvilpiperazin-1-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo (91 mg, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 19 : 1) seguido de la adición de ácido clorhídrico 4 M - 1,4-dioxano (3 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida y se secó dando el compuesto del título (70 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo.

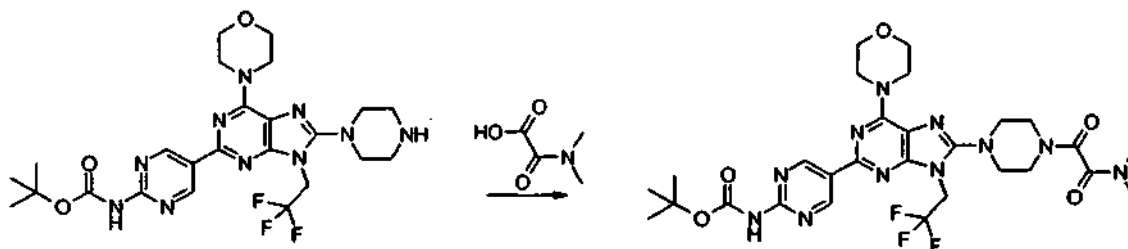
RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 2,43 (3H, s), 3,28 - 3,30 (4H, m), 3,68 - 3,70 (2H, m), 3,80 - 3,83 (6H, m), 4,30 (4H, s a), 4,99 (2H, c, J = 8,6 Hz), 9,37 (2H, s).

Ejemplo 66

2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-N,N-dimetil-2-oxoacetamida



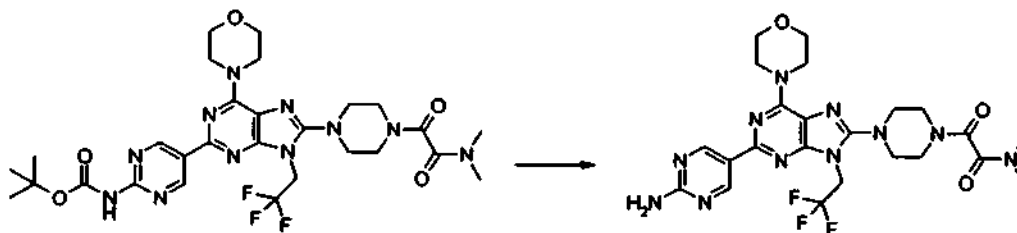
Etapa 1: {5-[8-{4-[(Dimetilamino)(oxo)acetil]piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo



Se añadieron ácido N,N-dimetil-oxalámico (34 mg, 0,29 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (45 mg, 0,29 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) a {5-[8-{4-[(dimetilamino)(oxo)acetil]piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,27 mmol). Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (56 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (74 μl , 0,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 19 : 1) dando el compuesto del título (148 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 3,03 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,25 - 3,29 (4H, m), 3,61 - 3,62 (2H, m), 3,84 - 3,87 (6H, m), 4,27 (4H, s a), 4,72 (2H, c, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, s), 9,49 (2H, s).

Etapa 2: 2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-N,N-dimetil-2-oxoacetamida

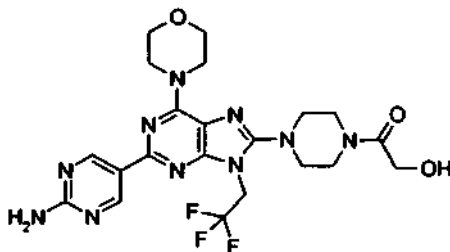


Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a {5-[8-{4-[(dimetilamino)(oxo)acetil]piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo (148 mg, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico - metanol al residuo y el disolvente se evaporó y se secó dando el compuesto del título (118 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 3,05 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,31 - 3,34 (0H, m), 3,61 - 3,64 (1H, m), 3,87 - 3,89 (8H, m), 4,32 (2H, s a), 4,87 (2H, c, $J = 8,4$ Hz), 7,56 (2H, s), 9,38 (2H, s).

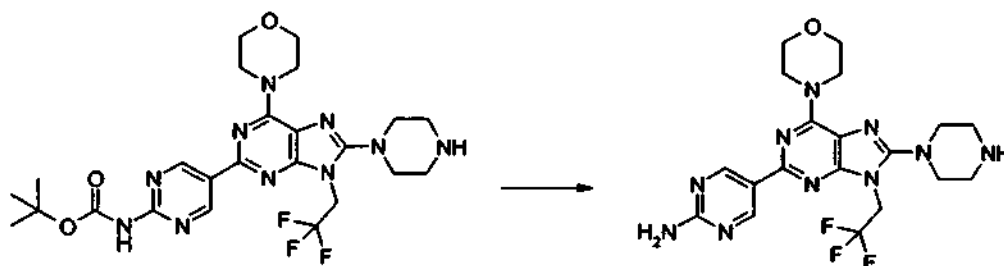
Ejemplo 67

2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-2-oxoetanol



5

Etapa 1: Trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



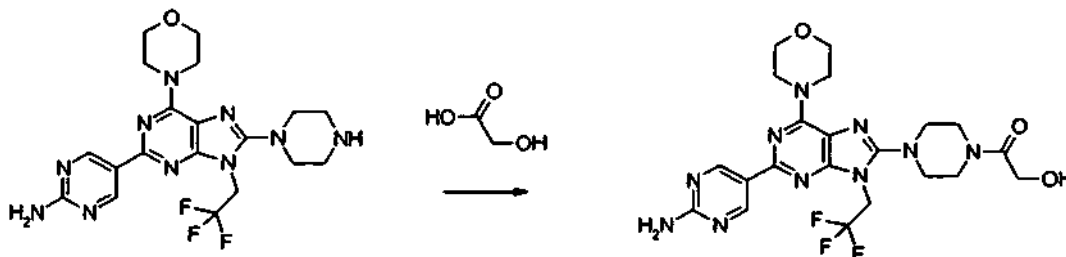
Se disolvió {5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de terc-butilo (1,18 g, 2,09 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida seguido de la adición de tolueno y se evaporó de nuevo a presión reducida dando el compuesto del título (1,5 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,29 - 3,31 (4H, m), 3,36 - 3,38 (4H, m), 3,74 - 3,76 (4H, m), 4,20 (4H, s a), 5,09 (2H, c, $J = 9,0$ Hz), 8,81 (2H, s a), 9,13 (2H, s).

15

Etapa 2: 2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-2-oxoetanol



Se añadieron ácido 2-hidroxiacético (15 mg, 0,19 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (37 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (37 mg, 0,19 mmol), dimetilformamida (3 ml) y trietilamina (100 μl) a trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (120 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 19 : 1) dando el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido incoloro.

20

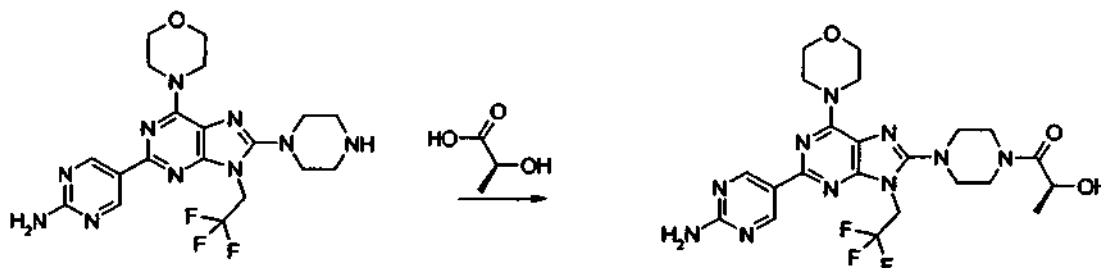
Se añadió ácido clorhídrico 4 M - 1,4-dioxano a este compuesto y el disolvente se evaporó a presión reducida y se secó dando un clorhidrato del compuesto del título (75 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo.

25

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,16 - 3,21 (4H, m), 3,51 - 3,53 (2H, m), 3,63 - 3,66 (2H, m), 3,74 - 3,76 (4H, m), 4,14 (2H, s), 4,19 (4H, s a), 5,08 (2H, c, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (2H, s a), 9,16 (2H, s).

Ejemplo 68

(2S)-1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol

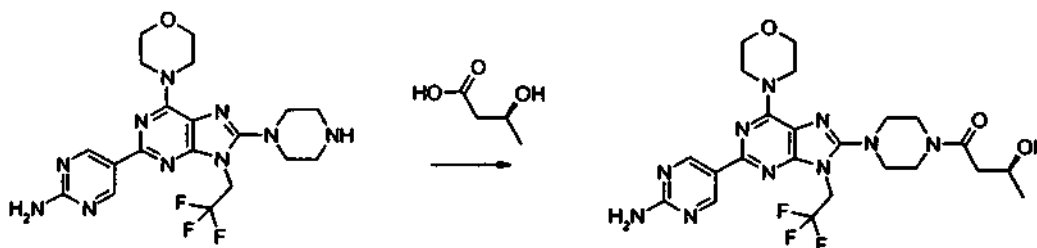


5 Se añadieron ácido L-láctico (17 mg, 0,19 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (37 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (37 mg, 0,19 mmol), dimetilformamida (3 ml) y trietilamina (100 μ l) a trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (120 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 19 : 1) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10 Se añadió ácido clorhídrico 4 M -1,4-dioxano a este compuesto y el disolvente se evaporó a presión reducida y se secó dando un clorhidrato del compuesto del título (77 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,21 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,13 - 3,24 (4H, m), 3,57 - 3,76 (8H, m), 4,17 - 4,23 (4H, m), 4,47 (1H, c, J = 6,5 Hz), 5,11 (2H, c, J = 8,8 Hz), 9,26 (2H, s).

15 Ejemplo 69

(2S)-4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol

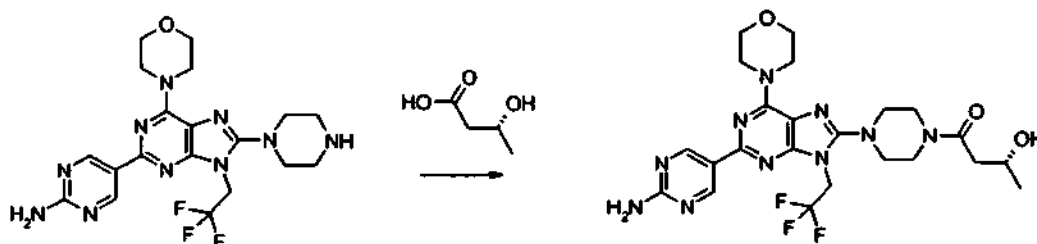


20 Se añadieron ácido (S)-3-hidroxi-butanoico (39 mg, 0,38 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (58 mg, 0,38 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (72 mg, 0,38 mmol), dimetilformamida (5 ml) y trietilamina (161 μ l) a trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 19 : 1) dando el compuesto del título (80 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 16,3, 9,5 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 16,6, 2,3 Hz), 3,17 - 3,24 (4H, m), 3,63 - 3,80 (4H, m), 3,84 - 3,89 (5H, m), 4,27 (4H, s), 4,73 (2H, c, J = 8,4 Hz), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 70

(2R)-4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol



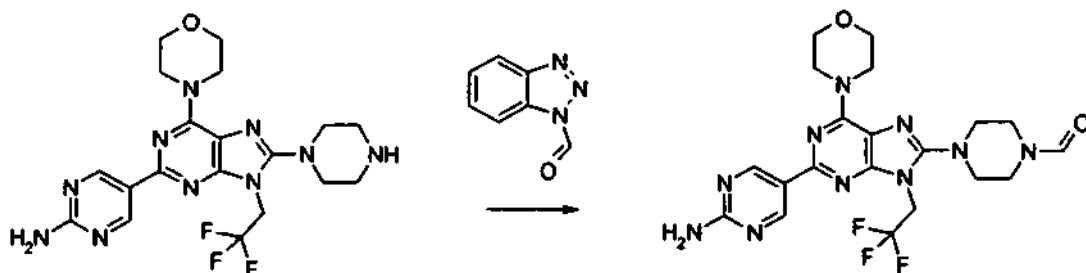
30 Se añadieron ácido (R)-3-hidroxi-butanoico (39 mg, 0,38 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (58 mg, 0,38 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (72 mg, 0,38 mmol), dimetilformamida (5 ml), trietilamina

(161 μ l) a trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 19 : 1) dando el compuesto del título (77 mg, 48 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 16,3, 9,5 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 16,6, 2,3 Hz), 3,17 - 3,24 (4H, m), 3,63 - 3,80 (4H, m), 3,84 - 3,89 (5H, m), 4,27 (4H, s a), 4,73 (2H, c, J = 8,4 Hz), 5,28 - 5,30 (2H, m), 9,23 (2H, s).

10 Ejemplo 71

4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazina-1-carbaldehído

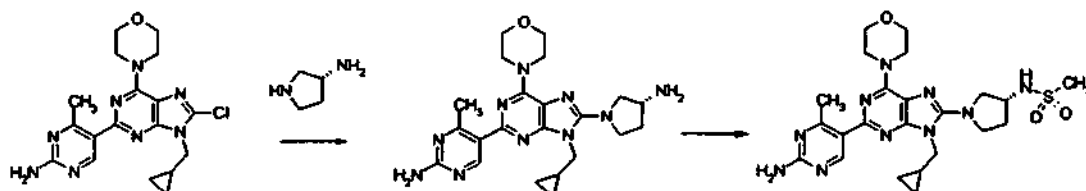


Se disolvió benzotriazol-1-carbaldehído (55 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) seguido de la adición de trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0,29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 1 M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 19 : 1) dando un sólido de color blanco (80 mg, 56 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,17 - 3,19 (2H, m), 3,23 - 3,25 (2H, m), 3,58 - 3,59 (2H, m), 3,75 - 3,77 (2H, m), 3,84 - 3,86 (4H, m), 4,28 (4H, s), 4,73 (2H, c, J = 8,4 Hz), 5,20 - 5,23 (2H, m), 8,13 (1H, s), 9,23 (2H, s).

20 Ejemplo 72

N-((3R)-1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida



Se añadió N-metil-2-pirrolidona (3 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (300 mg, 0,75 mmol) y (3R)-aminopirrolidina (516 mg) y la mezcla resultante se agitó a 140 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, a continuación se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida seguido de la adición de trietilamina (261 μ l), cloruro de mesilo (70 μ l) se añadió con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió adicionalmente cloruro de mesilo (25 μ l) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se repartió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20 : 1) dando un sólido de color marrón claro (355 mg, 90 %).

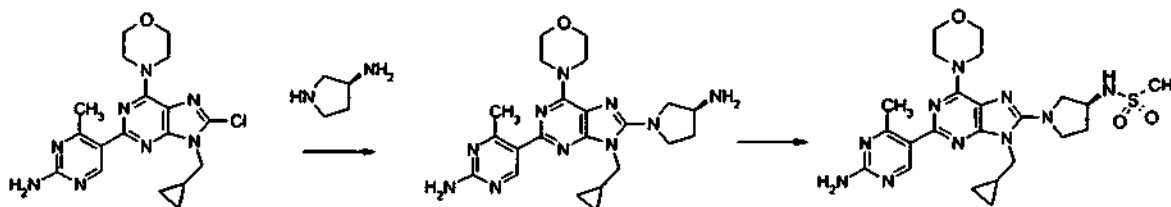
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,45 - 0,54 (4H, m), 1,26 - 1,29 (1H, m), 2,10 - 2,16 (1H, m), 2,33 - 2,40 (1H, m), 2,72 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,60 - 3,79 (3H, m), 3,82 - 3,84 (4H, m), 3,93 - 4,04 (2H, m), 4,17 - 4,24 (5H, m), 5,17 - 5,20 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,88 (1H, s).

Este compuesto se disolvió en cloroformo (10 ml) - metanol (10 ml) seguido de la adición de ácido metanosulfónico (43 μ l) con enfriamiento con hielo y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida dando metanosulfonato (450 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,40 - 0,49 (4H, m), 1,26 - 1,32 (1H, m), 1,93 - 2,00 (1H, m), 2,21 - 2,27 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 10,3, 5,2 Hz), 3,64 - 3,69 (1H, m), 3,72 - 3,76 (5H, m), 3,85 (1H, dd, J = 9,7, 6,3 Hz), 4,05 - 4,14 (7H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,10 (1H, s a), 9,03 (1H, s).

Ejemplo 73

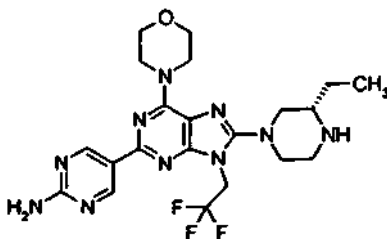
N-{(3S)-1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida



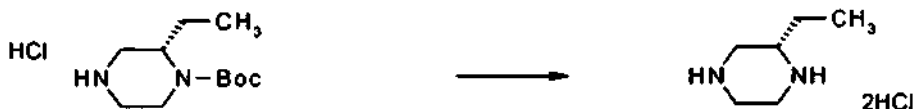
- 5 Se añadió N-metil-2-pirrolidona (3 ml) a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (300 mg, 0,75 mmol) y (3S)-aminopirrolidina (516 mg) y la mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida seguido de la adición de trietilamina (261 μ l), cloruro de mesilo (70 μ l) se añadió con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió adicionalmente cloruro de mesilo (25 μ l) con enfriamiento con hielo y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se repartió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (328 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10
- 15 Este compuesto se disolvió en cloroformo (10 ml) - metanol (10 ml) seguido de la adición de ácido metanosulfónico (40 μ l) con enfriamiento con hielo y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida dando metanosulfonato (370 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,40 - 0,49 (4H, m), 1,26 - 1,32 (1H, m), 1,93 - 2,00 (1H, m), 2,21 - 2,27 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 10,3, 5,2 Hz), 3,64 - 3,69 (1H, m), 3,72 - 3,76 (5H, m), 3,85 (1H, dd, J = 9,7, 6,3 Hz), 4,05 - 4,14 (7H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,06 (1H, s a), 9,03 (1H, s).

Ejemplo 74

5-{8-[(3S)-3-Etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



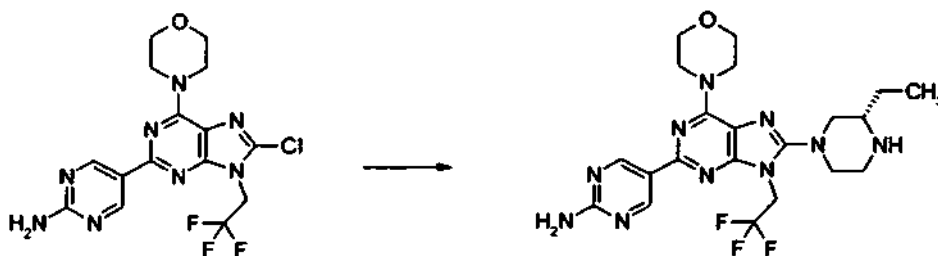
Etapa 1: 2-Clorhidrato de 2-(S)-etilpiperazina



- 25 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) a 2-(S)-etil-1-terc-butoxicarbonilpiperazina (986 mg, 4,27 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida, y el disolvente se retiró de forma azeotrópica con etanol. El sólido resultante se lavó con 2-propanol dando el compuesto del título (694 mg) en forma de un sólido incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin que se purificara.

30

Etapa 2: 5-{8-[(3S)-3-Etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

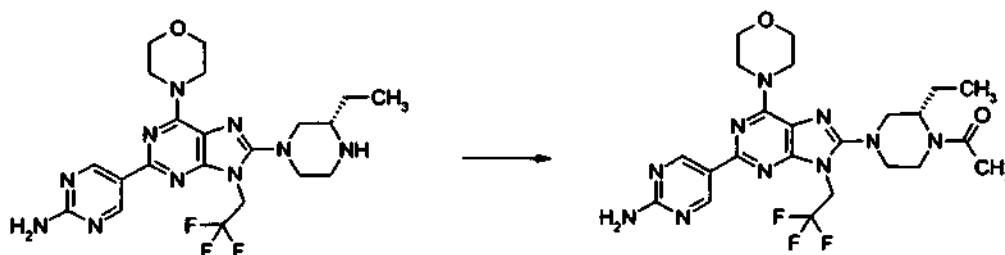


Se añadió diisopropiletilamina (1,48 ml, 8,49 mmol) a una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (4 ml) de 2-clorhidrato de 2-(S)-etilpiperazina (529 mg, 2,83 mmol) y 2-(2-aminopirimidin-5-il)-8-cloro-6-(morfolin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina (391 mg, 0,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 97 : 3 a 90 : 10) dando el compuesto del título (379 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,42 - 1,50 (2H, m), 2,71 (1H, t, J = 10,86 Hz), 2,80 - 2,84 (1H, m), 3,05 - 3,13 (3H, m), 3,26 - 3,30 (2H, m), 3,84 - 3,88 (4H, m), 4,27 - 4,30 (4H, m), 4,69 (2H, c, J = 8,38 Hz), 5,21 (2H, s a), 9,24 (2H, s a).

Ejemplo 75

5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



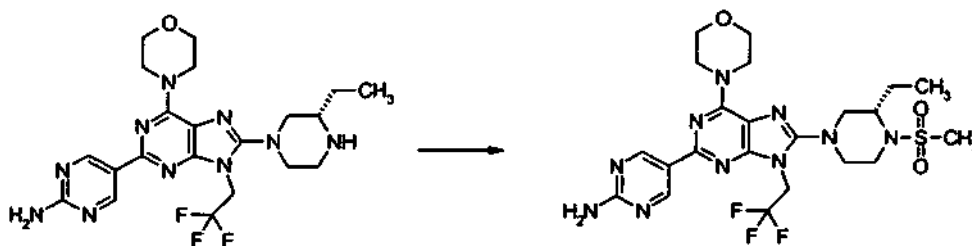
Se añadió anhídrido acético (0,035 ml, 0,38 mmol) gota a gota a una solución en cloruro de metileno (6 ml) de 5-{8-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (123 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,069 ml, 0,50 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla resultante se repartió con acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 95 : 5) dando el compuesto del título (92 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,92 - 1,00 (3H, m), 1,76 - 1,91 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,98 - 3,12 (2H, m), 3,25 - 3,30 (2H, m), 3,51 - 3,74 (2H, m), 3,84 - 3,86 (4H, m), 4,28 - 3,32 (4H, m), 4,64 - 4,80 (3H, m), 5,21 (2H, s a), 9,23 (2H, s).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 100 °C) δ : 0,85 (3H, t, J = 7,33 Hz), 1,71 - 1,90 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,81 - 2,99 (2H, m), 3,34 - 3,48 (2H, m), 3,73 - 3,76 (4H, m), 4,17 - 4,19 (4H, m), 4,92 - 5,01 (2H, m), 6,66 (2H, s a), 9,07 (2H, s).

Ejemplo 76

5-{8-[(3S)-3-Etil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



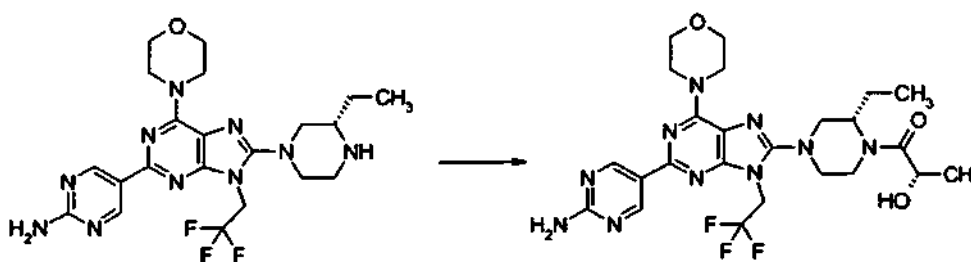
Se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,022 ml, 0,28 mmol) gota a gota a una solución en cloruro de metileno (6 ml) de 5-{8-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (107 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma

temperatura durante 2 horas. La mezcla resultante se repartió con acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 95 : 5) dando el compuesto del título (86 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,01 (3H, t, $J = 7,45$ Hz), 1,81 - 1,89 (1H, m), 1,98 - 2,05 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,14 (1H, td, $J = 12,21, 3,17$ Hz), 3,21 - 3,26 (3H, m), 3,39 - 3,46 (1H, m), 3,83 (5H, m), 3,96 (1H, t, $J = 7,57$ Hz), 4,28 (4H, s a), 4,71 (2H, c, $J = 8,30$ Hz), 5,21 (2H, s a), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 77

(2S)-1-((2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-etilpiperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ol



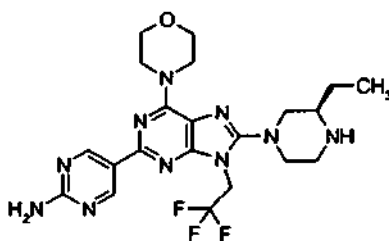
Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (80 mg, 0,42 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 5-(8-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (136 mg, 0,28 mmol), trietilamina (0,096 ml, 0,69 mmol), ácido L-láctico (30 mg, 0,33 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (47 mg, 0,30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se repartió con acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 95 : 10) dando el compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,94 - 1,02 (3H, m), 1,40 - 1,51 (3H, m), 1,75 - 2,03 (2H, m), 3,01 - 3,34 (4H, m), 3,50 - 3,86 (7H, m), 4,27 - 4,54 (5H, m), 4,63 - 4,80 (3H, m), 5,24 (2H, s a), 9,23 (2H, s).

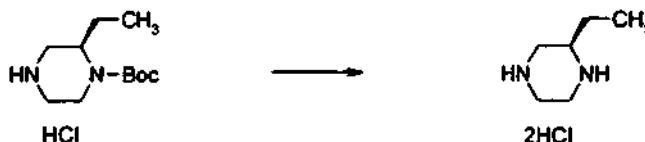
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 60 °C) δ : 0,85 (3H, t, $J = 7,57$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6,59$ Hz), 1,69 - 1,93 (2H, m), 2,72 - 3,12 (2H, m), 3,28 - 3,57 (3H, m), 3,68 - 3,82 (5H, m), 3,96 - 4,55 (8H, m), 4,79 - 5,22 (3H, m), 6,84 (2H, s), 9,08 (2H, s).

Ejemplo 78

5-(8-[(3R)-3-Etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

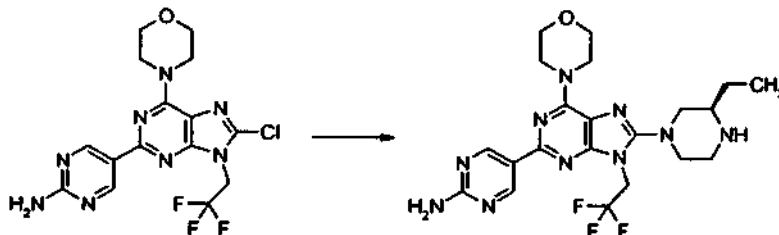


Etapas 1: 2-Clorhidrato de 2-(R)-etilpiperazina



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) a 2-(R)-etil-1-terc-butoxicarbonilpiperazina (918 mg, 3,66 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida, el disolvente se retiró de forma azeotrópica con etanol, y el sólido resultante se lavó con 2-propanol dando el compuesto del título (751 mg) en forma de un sólido incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin que se purificara.

Etapa 2: 5-{8-[(3R)-3-Etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

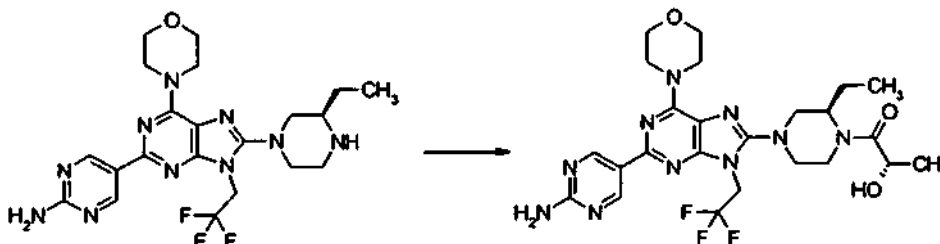


Se añadió diisopropiletilamina (1,91 ml, 10,98 mmol) a una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (5 ml) de 2-clorhidrato de 2-(R)-etilpiperazina (751 mg) y 2-(2-aminopirimidin-5-il)-8-cloro-6-(morfolin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina (506 mg, 1,22 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 5 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 97 : 3 a 90 : 10) dando el compuesto del título (562 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,42 - 1,50 (2H, m), 2,71 (1H, t, J = 10,86 Hz), 2,80 - 2,84 (1H, m), 3,05 - 3,13 (3H, m), 3,26 - 3,30 (2H, m), 3,86 (4H, m), 4,27 - 4,30 (4H, m), 4,69 (2H, c, J = 8,38 Hz), 5,21 (2H, s a), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 79

(2S)-1-[(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-etilpiperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ol



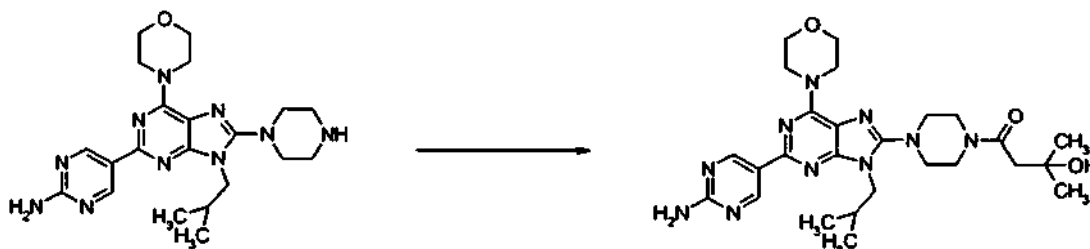
Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (72,4 mg, 0,38 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 5-{8-[(3R)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (124 mg, 0,25 mmol), trietilamina (0,087 ml, 0,63 mmol), ácido L-láctico (27,2 mg, 0,30 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (42,6 mg, 0,28 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas seguido de la adición de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (72,4 mg, 0,38 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 8 horas. La mezcla resultante se repartió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 90 : 10) dando el compuesto del título (38,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 - 1,02 (3H, m), 1,40 - 1,51 (3H, m), 1,49 - 1,69 (2H, m), 3,17 - 3,31 (4H, m), 3,61 - 3,89 (7H, m), 4,25 - 4,38 (4H, m), 4,50 - 4,58 (1H, m), 4,67 - 4,79 (3H, m), 5,19 (2H, s), 9,23 (2H, s).

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 60 °C) δ : 0,81 - 0,83 (3H, m), 1,18 - 1,23 (3H, m), 1,62 - 1,93 (2H, m), 2,66 - 3,17 (3H, m), 3,36 - 3,49 (3H, m), 3,73 - 3,75 (4H, m), 3,89 - 4,31 (4H, m), 4,48 - 4,74 (3H, m), 4,95 - 5,08 (2H, m), 6,87 (2H, s), 9,08 (2H, s)

Ejemplo 80

4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-2-metil-4-oxobutan-2-ol



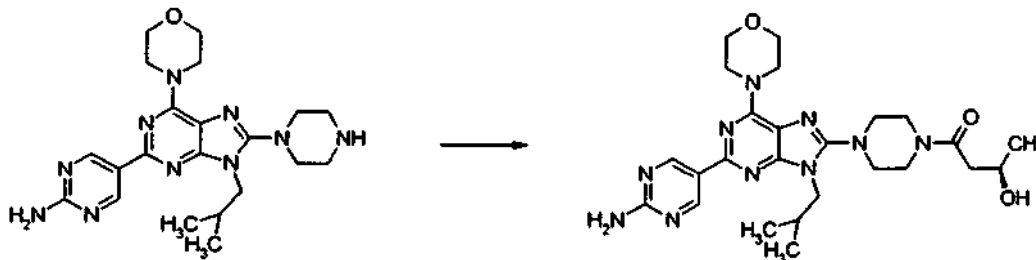
35

Se disolvieron 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (150 mg, 0,33 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (128 mg, 0,67 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,33 mmol) y ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico (79 mg, 0,67 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (120 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, s), 0,90 (3H, s), 1,32 (6H, s), 2,46 - 2,50 (3H, m), 3,22 - 3,27 (4H, m), 3,66 - 3,67 (2H, m), 3,82 - 3,87 (6H, m), 3,92 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,28 (4H, s a), 4,99 (1H, s), 5,23 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 81

(2R)-4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol

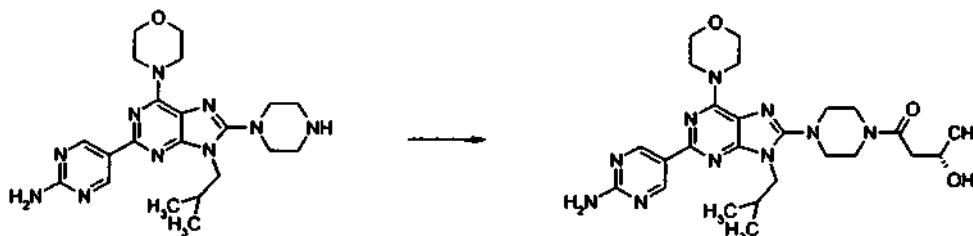


Se disolvieron 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (150 mg, 0,33 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (128 mg, 0,67 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,33 mmol) y ácido (R)-3-hidroxibutírico (70 mg, 0,67 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (62 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, $J = 6,59$ Hz), 1,26 (3H, d, $J = 6,35$ Hz), 2,34 - 2,57 (3H, m), 3,18 - 3,24 (2H, m), 3,24 - 3,30 (2H, m), 3,61 - 3,67 (2H, m), 3,74 - 3,88 (6H, m), 3,92 (2H, d, $J = 7,32$ Hz), 4,21 - 4,33 (5H, m), 5,24 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 82

(2S)-4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol

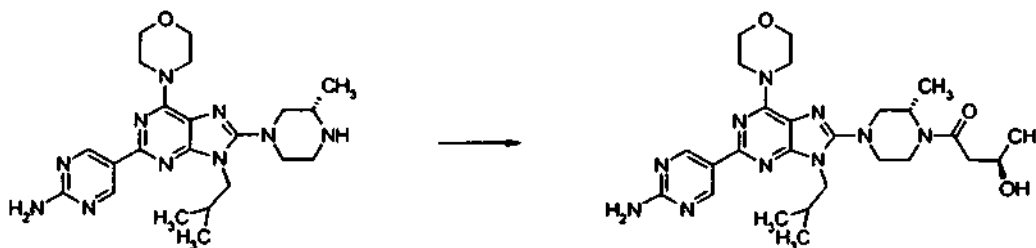


Se disolvieron 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (150 mg, 0,33 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (128 mg, 0,67 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,33 mmol) y ácido (S)-3-hidroxibutírico (70 mg, 0,67 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (97 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, s), 0,90 (3H, s), 1,26 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,35 - 2,56 (3H, m), 3,21 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,26 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,64 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,81 - 3,85 (6H, m), 3,92 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,25 - 4,28 (5H, m), 5,22 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 83

(2R)-4-((2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-4-oxobutan-2-ol

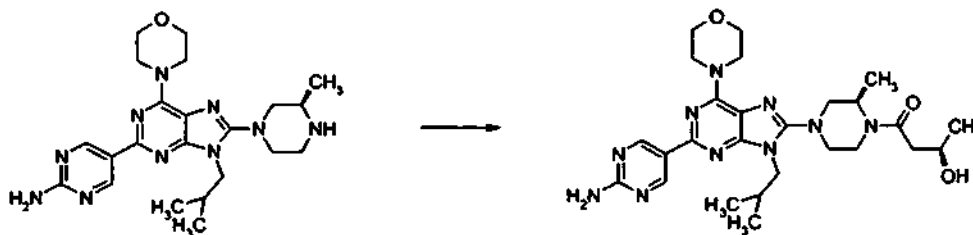


Se disolvieron 5-[9-isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (150 mg, 0,33 mmol), dicitohexilcarbodiimida (103 mg, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,33 mmol) y ácido (R)-3-hidroxibutírico (70 mg, 0,67 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (50 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (6H, t, J = 6,6 Hz), 1,24 - 1,27 (3H, m), 1,39 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,47 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 2,27 - 2,57 (4H, m), 3,01 - 3,15 (3H, m), 3,29 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,42 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,54 - 3,56 (0,5H, m), 3,69 - 3,71 (0,5H, m), 3,84 - 3,96 (6H, m), 4,18 - 4,27 (6H, m), 4,58 - 4,61 (0,5H, m), 4,92 - 4,95 (0,5H, m), 5,67 (2H, s), 9,22 (2H, s).

Ejemplo 84

(2R)-4-((2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-4-oxobutan-2-ol

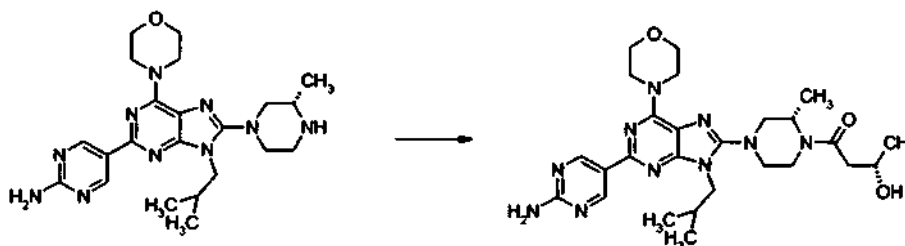


Se disolvieron 5-[9-isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (150 mg, 0,33 mmol), dicitohexilcarbodiimida (103 mg, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,33 mmol) y ácido (R)-3-hidroxibutírico (70 mg, 0,67 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (90 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (6H, t, J = 6,6 Hz), 1,24 - 1,27 (3H, m), 1,40 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,48 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 2,32 - 2,64 (4H, m), 2,96 - 3,20 (3H, m), 3,27 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,42 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,54 - 3,56 (0,5H, m), 3,69 - 3,71 (0,5H, m), 3,84 - 3,96 (6H, m), 4,18 - 4,27 (6H, m), 4,58 - 4,61 (0,5H, m), 4,92 - 4,95 (0,5H, m), 5,64 (2H, s), 9,22 (2H, s).

Ejemplo 85

(2S)-4-((2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-4-oxobutan-2-ol



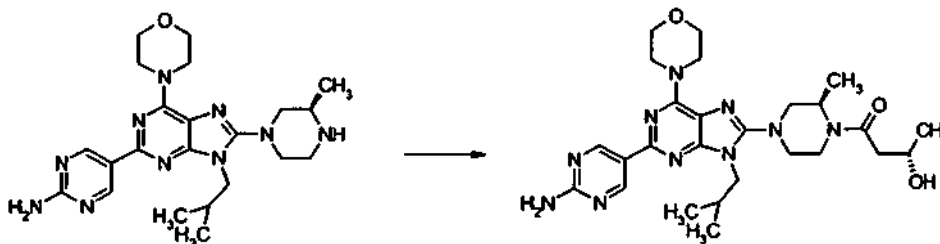
Se disolvieron 5-[9-Isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (230 mg, 0,5 mmol), dicitohexilcarbodiimida (160 mg, 0,77 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,51 mmol) y ácido (S)-3-hidroxibutírico (107 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna,

Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título (131 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (6H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,24 - 1,27 (3H, m), 1,40 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,48 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,28 - 2,64 (4H, m), 3,01 - 3,15 (3H, m), 3,27 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,54 - 3,56 (0,5H, m), 3,72 - 3,74 (0,5H, m), 3,84 - 3,96 (6H, m), 4,18 - 4,27 (6H, m), 4,58 - 4,61 (0,5H, m), 4,92 - 4,95 (0,5H, m), 5,49 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 86

(2S)-4-((2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-4-oxobutan-2-ol

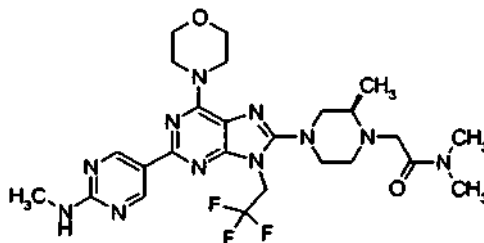


10 Se disolvieron 5-[9-isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (230 mg, 0,5 mmol), dicitclohexilcarbodiimida (160 mg, 0,77 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,51 mmol) y ácido (S)-3-hidroxi-butírico (107 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Develosil Combi-RP-5 de NOMURA; fase móvil, acetonitrilo / agua / ácido fórmico) dando el compuesto del título

15 (167 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (6H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,24 - 1,27 (3H, m), 1,39 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,47 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,27 - 2,57 (4H, m), 2,96 - 3,20 (3H, m), 3,29 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,54 - 3,56 (0,5H, m), 3,71 - 3,74 (0,5H, m), 3,84 - 3,96 (6H, m), 4,18 - 4,27 (6H, m), 4,58 - 4,61 (0,5H, m), 4,92 - 4,95 (0,5H, m), 5,50 (2H, s), 9,22 (2H, s).

20 Ejemplo 87

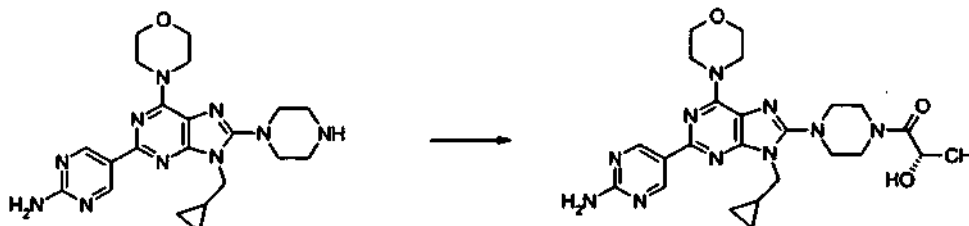
N,N-Dimetil-2-[(2R)-2-metil-4-[2-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il]acetamida



25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1H, s), 2,92 - 2,94 (3H, m), 2,97 (3H, s), 3,08 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 3,13 (3H, s), 3,18 - 3,25 (4H, m), 3,63 (0,5H, s), 3,67 (0,5H, s), 3,84 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,27 (4H, s a), 4,64 - 4,71 (2H, m), 5,30 - 5,31 (1H, m), 9,25 (2H, s).

Ejemplo 88

(2S)-1-[4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ol



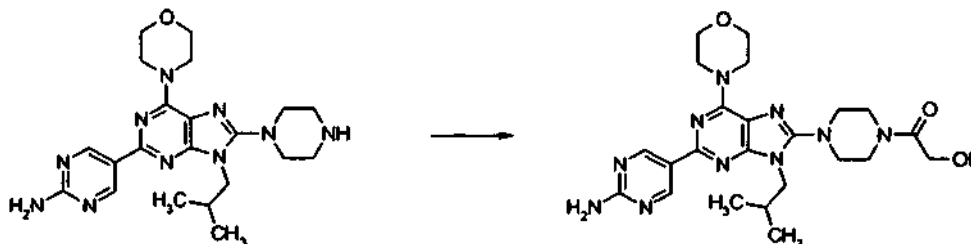
30 Se añadieron ácido L-láctico (25,2 μl , 0,29 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (36,7 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (68,8 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (50,1 μl , 0,36 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (104,5 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 17 horas

y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (80,1 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,50 - 0,59 (4H, m), 1,30 - 1,37 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,87 Hz), 1,93 - 2,11 (1H, m), 3,24 - 3,37 (4H, m), 3,60 - 3,67 (2H, m), 3,81 - 3,93 (6H, m), 3,98 (2H, d, J = 7,45 Hz), 4,22 - 4,33 (4H, m a), 4,49 - 4,57 (1H, m), 5,50 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 89

10 2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-2-oxoetanol

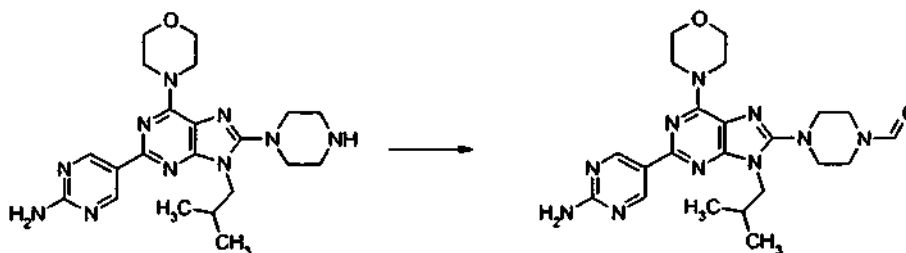


Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (37,9 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (71,2 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (51,7 μl , 0,37 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-[9-(isobutil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (108,5 mg, 0,25 mmol) y ácido glicólico (22,6 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 21 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (89,2 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,88 Hz), 2,41 - 2,53 (1H, m), 3,21 - 3,32 (4H, m), 3,44 - 3,52 (2H, m), 3,65 - 3,76 (1H, m), 3,82 - 3,89 (6H, m), 3,92 (2H, d, J = 7,34 Hz), 4,20 - 4,33 (6H, m), 5,38 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 90

4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazina-1-carbaldehído

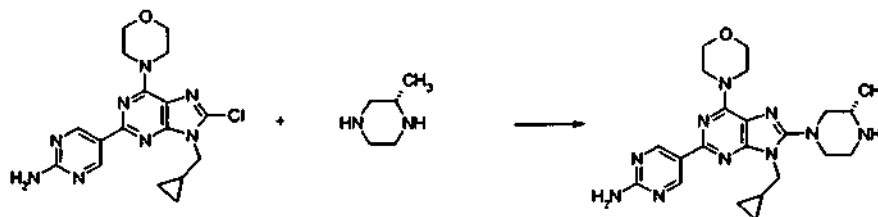


25 Se añadió 5-[9-(isobutil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (129,8 mg, 0,30 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (7,0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (48,4 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 75 minutos. Se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N y se extrajo con cloruro de metileno - metanol (10 : 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 49 : 1 a 32 : 1) dando el compuesto del título (103,4 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,88 Hz), 2,42 - 2,54 (1H, m), 3,18 - 3,24 (2H, m), 3,25 - 3,31 (2H, m), 3,54 - 3,61 (2H, m), 3,71 - 3,78 (2H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 3,92 (2H, d, J = 7,34 Hz), 4,20 - 4,35 (4H, m a), 5,32 (2H, s), 8,13 (1H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 91

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

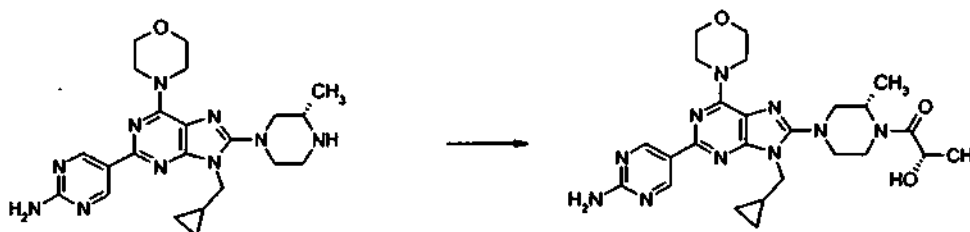


Una suspensión en dimetilsulfóxido (5 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (476,1 mg, 1,23 mmol) y (2S)-2-metilpiperazina (616,4 mg, 6,15 mmol) se calentó a 100 °C para que se disolviera y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 18,5 horas. (2S)-2-Metilpiperazina (123,3 mg, 1,23 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 85 °C durante 5,5 horas, se dejó que reposara para que se enfriara, se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 32 : 1 a 9 : 1) dando el compuesto del título (516,0 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,48 - 0,57 (4H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,87 Hz), 1,31 - 1,41 (1H, m), 2,71 (1H, t, J = 11,17 Hz), 2,98 - 3,15 (4H, m), 3,36 - 3,45 (2H, m), 3,83 - 3,89 (4H, m), 3,90 - 4,02 (2H, m), 4,18 - 4,41 (4H, m a), 5,60 (2H, s a), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 92

(2S)-1-[(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

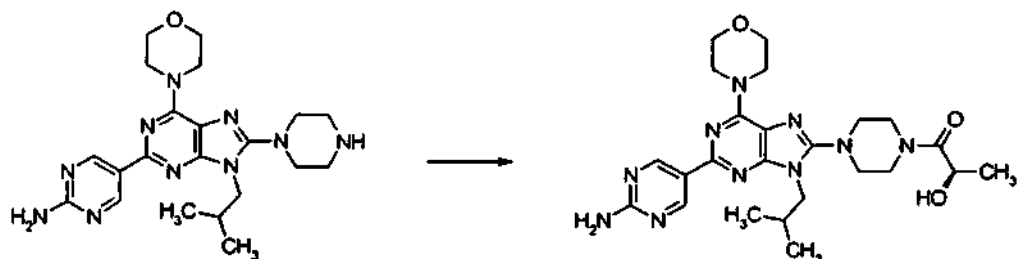


Se añadieron ácido L-láctico (27,1 μl, 0,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (39,3 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73,8 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (53,6 μl, 0,38 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (115,6 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas seguido de la adición de ácido L-láctico (27,1 μl, 0,31 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73,8 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (53,6 μl, 0,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días. Se añadieron ácido L-láctico (27,1 μl, 0,31 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73,8 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (53,6 μl, 0,38 mmol) adicionalmente, la mezcla resultante se agitó durante 2 días y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (doble revelado con cloruro de metileno : metanol = 15 : 1) dando el compuesto del título (89,7 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 80 °C) δ: 0,45 - 0,53 (4H, m), 1,24 (3H, d, J = 6,41 Hz), 1,30 - 1,44 (4H, m), 2,85 - 2,95 (1H, m), 3,02 - 3,13 (1H, m), 3,29 - 3,45 (2H, m), 3,47 - 3,55 (1H, m), 3,70 - 3,77 (4H, m), 4,02 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,06 - 4,26 (5H, m), 4,39 - 4,48 (1H, m), 4,56 - 4,67 (1H, m), 4,73 - 4,83 (1H, m), 6,70 (2H, s), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 93

(2R)-1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol

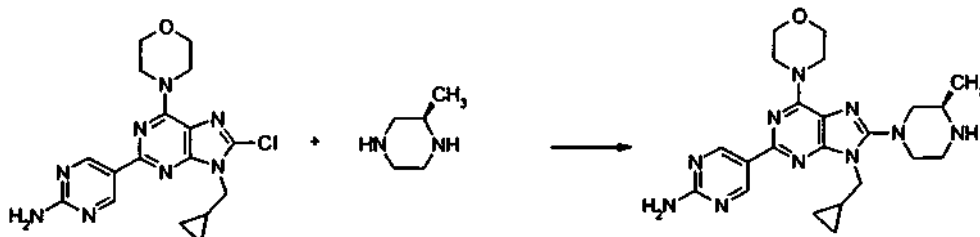


5 Se añadieron ácido D-láctico (26,3 mg, 0,29 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (37,2 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (69,8 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (50,8 μ l, 0,36 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-[9-(isobutil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (106,5 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 días y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (89,9 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,87 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6,87 Hz), 2,42 - 2,53 (1H, m), 3,19 - 3,34 (4H, m), 3,57 - 3,65 (2H, m), 3,79 - 3,98 (9H, m), 4,21 - 4,34 (4H, m a), 4,47 - 4,57 (1H, m), 5,46 (2H, s), 9,24 (2H, s).

15 Ejemplo 94

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

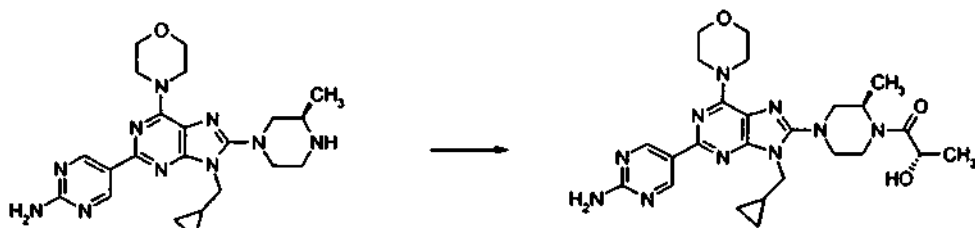


20 Una suspensión en dimetilsulfóxido (5 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (502,6 mg, 1,30 mmol) y (2R)-2-metilpiperazina (650,7 mg, 6,50 mmol) se calentó para que se disolviera a 100 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 18,5 horas. (2R)-2-Metilpiperazina (130,1 mg, 1,30 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 85 °C durante 5,5 horas y, a continuación, se dejó que reposara para que se enfriara, se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 32 : 1 a 9 : 1) dando el compuesto del título (556,6 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48 - 0,57 (4H, m), 1,11 - 1,17 (3H, m), 1,30 - 1,40 (1H, m), 2,70 (1H, t, J = 11,17 Hz), 2,97 - 3,14 (4H, m), 3,35 - 3,45 (2H, m), 3,82 - 3,89 (4H, m), 3,89 - 4,02 (2H, m), 4,17 - 4,40 (4H, m), 5,37 - 5,59 (2H, m a), 9,23 (2H, s).

30 Ejemplo 95

(2S)-1-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol

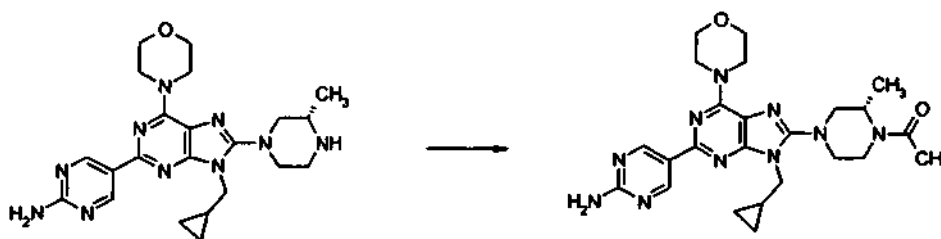


Se añadieron ácido L-láctico (26,8 μ l, 0,30 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (38,9 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73,0 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (53,0 μ l, 0,38 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-(9-(ciclopropilmetil)-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (114,3 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas seguido de la adición de ácido L-láctico (26,8 μ l, 0,30 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73,0 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (53,0 μ l, 0,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días. Se añadieron adicionalmente ácido L-láctico (26,8 μ l, 0,30 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73,0 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (53,0 μ l, 0,38 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 2 días, y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (54,3 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 0,45 - 0,53 (4H, m), 1,19 - 1,50 (7H, m), 2,83 - 2,99 (1H, m), 3,01 - 3,13 (1H, m), 3,26 - 3,47 (2H, m), 3,47 - 3,56 (1H, m), 3,70 - 3,77 (4H, m), 4,02 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,11 - 4,26 (5H, m), 4,41 - 4,50 (1H, m), 4,52 - 4,73 (2H, m a), 6,70 (2H, s), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 96

5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

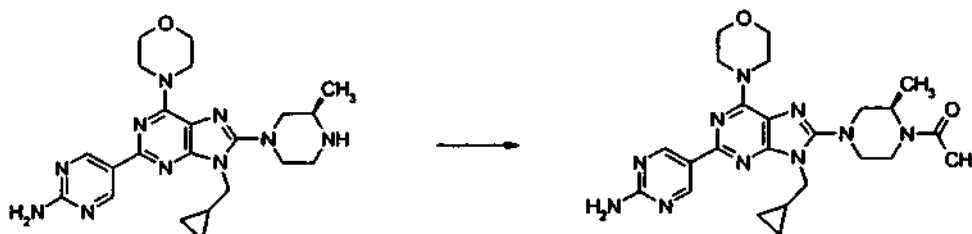


Se añadió trietilamina (80,3 μ l, 0,58 mmol) a una solución en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-(9-(ciclopropilmetil)-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (108,1 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de anhídrido acético (27,2 μ l, 0,29 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 49 : 1 a 19 : 1) dando el compuesto del título (115,8 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,47 - 0,62 (4H, m), 1,31 - 1,53 (4H, m), 2,12 - 2,20 (3H, m), 2,91 - 3,28 (2,5H, m), 3,29 - 3,40 (1H, m), 3,44 - 3,53 (1H, m), 3,57 - 3,77 (1H, m), 3,81 - 3,89 (4H, m), 3,89 - 4,10 (2H, m), 4,11 - 4,21 (0,5H, m), 4,21 - 4,35 (4H, m), 4,52 - 4,64 (0,5H, m), 4,87 - 5,00 (0,5H, m), 5,48 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 97

5-{8-[(3R)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

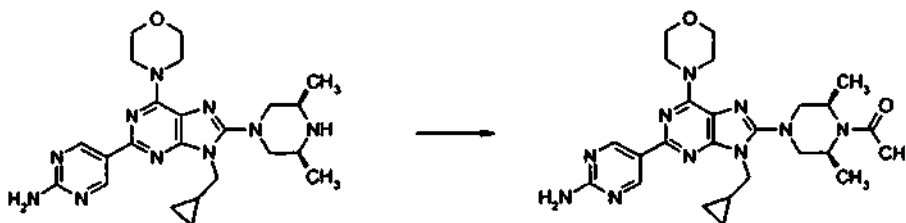


Se añadió trietilamina (77,3 μ l, 0,55 mmol) a una solución en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-(9-(ciclopropilmetil)-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (104,1 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de anhídrido acético (26,2 μ l, 0,28 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 95 minutos y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 32 : 1 a 16 : 1) dando el compuesto del título (114,3 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,49 - 0,60 (4H, m), 1,31 - 1,51 (4H, m), 2,11 - 2,20 (3H, m), 2,91 - 3,28 (2,5H, m), 3,29 - 3,39 (1H, m), 3,45 - 3,52 (1H, m), 3,58 - 3,77 (1H, m), 3,81 - 3,89 (4H, m), 3,89 - 4,10 (2H, m), 4,10 - 4,20 (0,5H, m), 4,21 - 4,36 (4H, m), 4,53 - 4,63 (0,5H, m), 4,89 - 4,99 (0,5H, m), 5,42 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 98

5-{8-[4-Acetil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



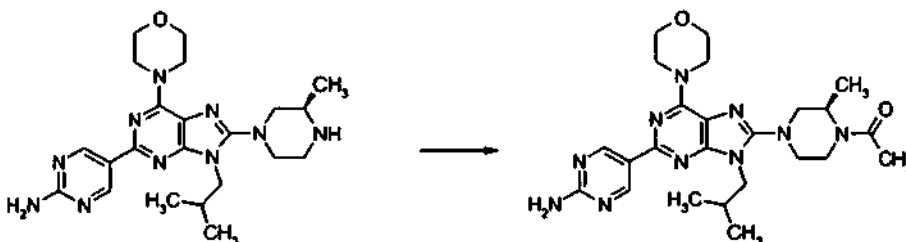
5 Se añadió trietilamina (73,7 μ l, 0,53 mmol) a una solución en mezcla de cloruro de metileno (10 ml) - dimetilformamida (1,5 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (102,3 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de anhídrido acético (24,9 μ l, 0,26 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días seguido de la adición de anhídrido acético (6,2 μ l, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1) y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (107,7 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,50 - 0,60 (4H, m), 1,33 - 1,60 (7H, m), 2,18 (3H, s), 2,93 - 3,26 (2H, m a), 3,33 - 3,43 (2H, m), 3,77 - 3,93 (4H, m), 3,97 - 4,18 (3H, m a), 4,19 - 4,37 (4H, m a), 4,59 - 4,97 (1H, m a), 5,31 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 99

5-{8-[(3R)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



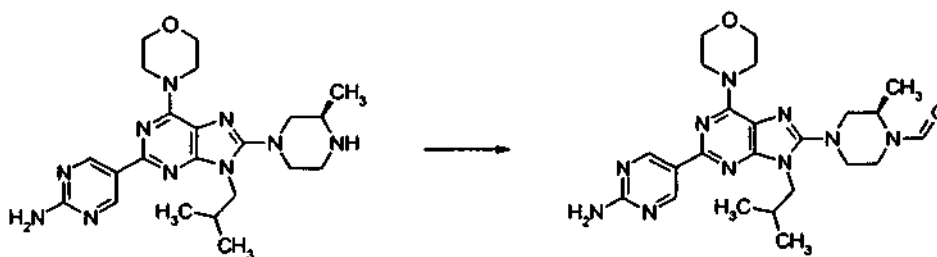
20 Se añadió trietilamina (79,9 μ l, 0,57 mmol) a una solución en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-{9-isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (108,1 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de anhídrido acético (27,1 μ l, 0,29 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (110,9 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,84 - 0,95 (6H, m), 1,33 - 1,52 (3H, m), 2,10 - 2,20 (3H, m), 2,42 - 2,52 (1H, m), 2,89 - 3,34 (3,5H, m), 3,37 - 3,45 (1H, m), 3,56 - 3,76 (1H, m), 3,80 - 4,01 (6H, m), 4,10 - 4,20 (0,5H, m), 4,20 - 4,35 (4H, m), 4,52 - 4,62 (0,5H, m), 4,88 - 4,98 (0,5H, m), 5,40 (2H, s), 9,24 (2H, s).

30 Ejemplo 100

(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazina-1-carbaldehído



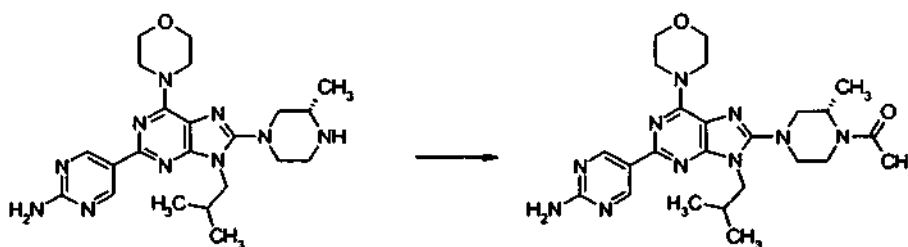
Se añadió 5-{9-isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (109,5 mg, 0,24 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (7,0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (39,6 mg, 0,24 mmol) a

temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 70 minutos. Se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (107,9 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,86 - 0,95 (6H, m), 1,44 (1,5H, d, J = 6,88 Hz), 1,51 (1,5H, d, J = 6,88 Hz), 2,40 - 2,55 (1H, m), 2,97 - 3,12 (1,5H, m), 3,18 - 3,55 (4H, m), 3,59 - 3,69 (0,5H, m), 3,82 - 4,00 (6H, m), 4,16 - 4,37 (4,5H, m), 4,66 - 4,83 (0,5H, m), 5,39 (2H, s), 8,07 (0,5H, s), 8,19 (0,5H, s), 9,24 (2H, s).

10 Ejemplo 101

5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

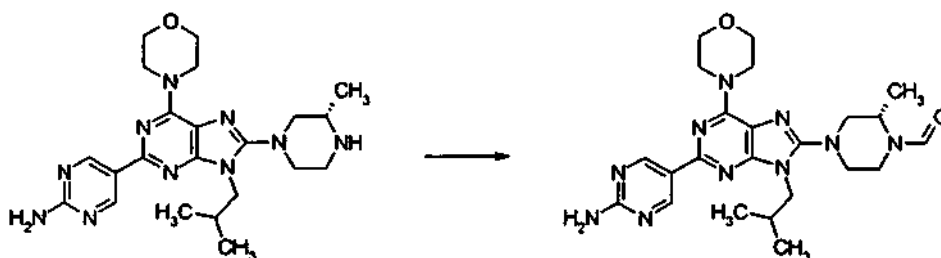


Se añadió trietilamina (86,3 μl , 0,62 mmol) a una solución en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-{9-isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (116,8 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de anhídrido acético (29,2 μl , 0,31 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (107,1 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 140 $^\circ\text{C}$) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,87 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,87 Hz), 2,03 (3H, s), 2,36 - 2,47 (1H, m), 2,87 - 2,97 (1H, m), 3,04 - 3,11 (1H, m), 3,24 - 3,36 (2H, m), 3,42 - 3,50 (1H, m), 3,71 - 3,77 (4H, m), 3,94 - 4,07 (3H, m), 4,15 - 4,20 (4H, m), 4,42 - 4,53 (1H, m), 6,38 (2H, s), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 102

25 (2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazina-1-carbaldehído

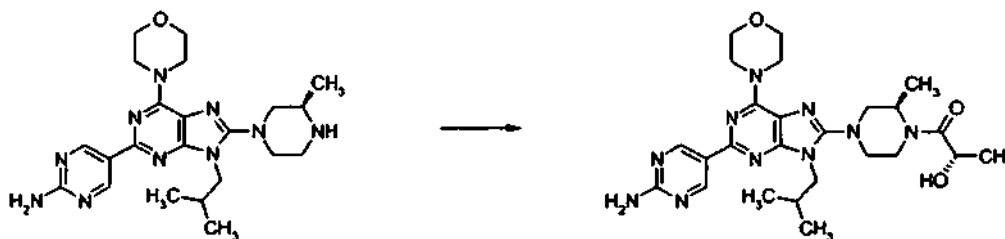


Se añadió 5-{9-isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (123,4 mg, 0,27 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (7,0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (44,6 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 35 minutos. Se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla resultante se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (98,3 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 - 0,93 (6H, m), 1,44 (1,5H, d, J = 6,87 Hz), 1,51 (1,5H, d, J = 6,87 Hz), 2,42 - 2,52 (1H, m), 2,98 - 3,11 (1,5H, m), 3,19 - 3,55 (4H, m), 3,60 - 3,68 (0,5H, m), 3,82 - 4,00 (6H, m), 4,17 - 4,33 (4,5H, m), 4,69 - 4,81 (0,5H, m), 5,42 (2H, s), 8,07 (0,5H, s), 8,19 (0,5H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 103

(2S)-1-((2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ol

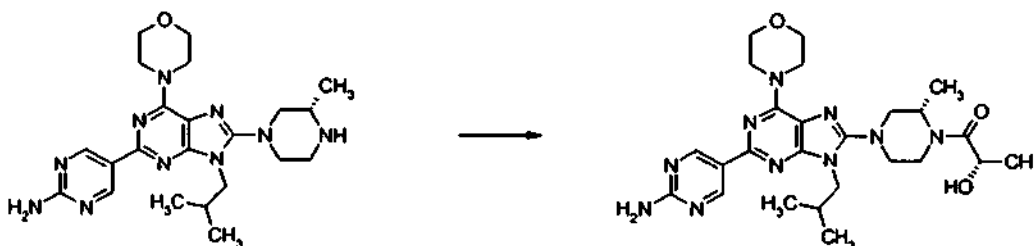


5 Se añadieron ácido L-láctico (25,9 μ l, 0,29 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (37,6 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (70,5 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (51,3 μ l, 0,37 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 5-(9-isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (111,0 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 días seguido de la adición de ácido L-láctico (25,9 μ l, 0,29 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (70,5 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (51,3 μ l, 0,37 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 25 horas y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (3,0 ml) seguido de la adición de ácido L-láctico (25,9 μ l, 0,29 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (37,6 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (70,5 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (51,3 μ l, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (64,8 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 140 $^\circ\text{C}$) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,87 Hz), 1,24 (3H, d, J = 5,95 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,41 Hz), 2,36 - 2,47 (1H, m), 2,89 - 3,00 (1H, m), 3,04 - 3,13 (1H, m), 3,30 - 3,41 (2H, m), 3,43 - 3,51 (1H, m), 3,71 - 3,77 (4H, m), 3,97 (2H, d, J = 7,33 Hz), 4,06 - 4,15 (1H, m), 4,15 - 4,20 (4H, m), 4,39 - 4,50 (2H, m), 4,53 - 4,64 (1H, m), 6,38 (2H, s), 9,05 (2H, s).

25 Ejemplo 104

(2S)-1-((2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ol

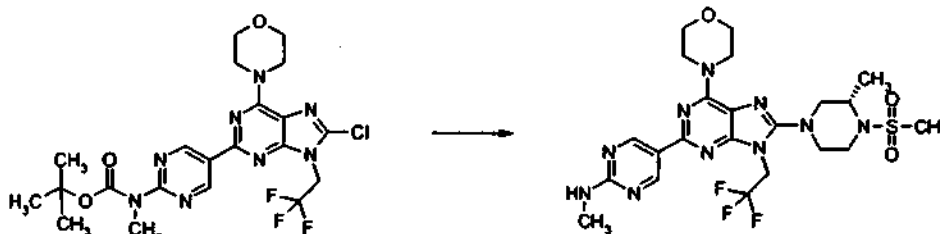


30 Se añadieron ácido L-láctico (29,6 μ l, 0,34 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (43,0 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (80,8 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (58,8 μ l, 0,42 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) de 5-{9-isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (127,2 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 día seguido de la adición de ácido L-láctico (29,6 μ l, 0,34 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (80,8 mg, 0,42 mmol), trietilamina (58,8 μ l, 0,42 mmol) y cloruro de metileno (3,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 día y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (77,9 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 140 $^\circ\text{C}$) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,87 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,41 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,41 Hz), 2,35 - 2,47 (1H, m), 2,87 - 2,98 (1H, m), 3,03 - 3,11 (1H, m), 3,29 - 3,41 (2H, m), 3,42 - 3,51 (1H, m), 3,70 - 3,77 (4H, m), 3,97 (2H, d, J = 7,33 Hz), 4,08 - 4,20 (5H, m), 4,39 - 4,48 (1H, m), 4,48 - 4,55 (1H, m), 4,56 - 4,64 (1H, m), 6,38 (2H, s), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 105

N-Metil-5-[8-[(3S)-3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



5 Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (153 mg, 0,29 mmol) y (S)-2-metilpiperazina (145 mg, 1,45 mmol) se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloroformo : metanol = 19 : 1).

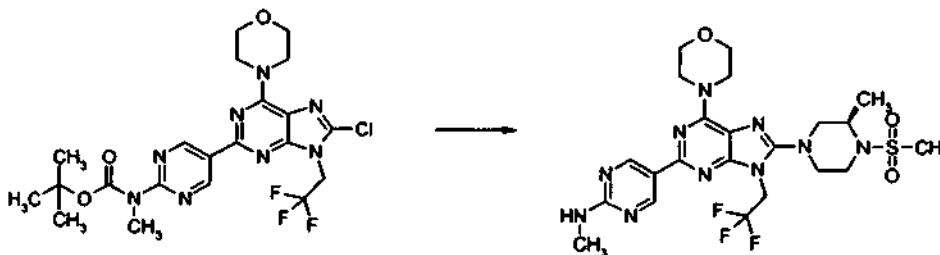
10 Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, cloruro de metanosulfonilo (45 µl, 0,58 mmol) y trietilamina (88 µl, 0,64 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (hexano : acetato de etilo = 1 : 2).

15 Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo resultante y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 19 : 1) dando un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (94 mg, 57 %) como un polvo.

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,94 (3H, s), 3,07 - 3,10 (3H, m), 3,12 - 3,21 (2H, m), 3,25 - 3,33 (2H, m), 3,42 - 3,51 (1H, m), 3,70 - 3,78 (1H, m), 3,82 - 3,87 (4H, m), 4,21 - 4,32 (5H, m), 4,71 (2H, c, J = 8,3 Hz), 5,26 - 5,33 (1H, m), 9,25 (2H, s).

Ejemplo 106

N-Metil-5-[8-[(3R)-3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



25 Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (154 mg, 0,29 mmol) y (R)-2-metilpiperazina (145 mg, 1,46 mmol) se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloroformo : metanol = 9 : 1).

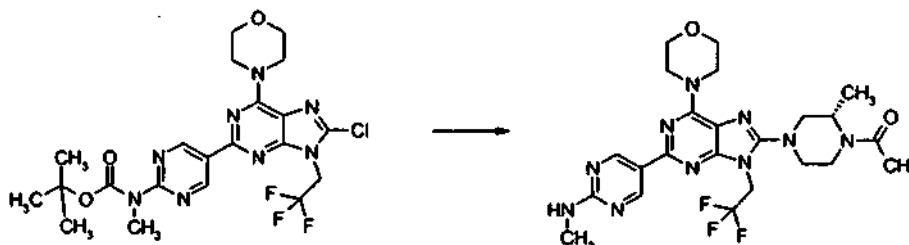
30 Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, cloruro de metanosulfonilo (45 µl, 0,58 mmol) y trietilamina (89 µl, 0,64 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloroformo : metanol = 97 : 3).

35 Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo resultante y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (metanol al 5 % : cloruro de metileno) para obtener un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (94 mg, 57 %) como un polvo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,94 (3H, s), 3,07 - 3,10 (3H, m), 3,12 - 3,21 (2H, m), 3,25 - 3,33 (2H, m), 3,42 - 3,51 (1H, m), 3,70 - 3,78 (1H, m), 3,82 - 3,87 (4H, m), 4,21 - 4,32 (5H, m), 4,71 (2H, c, $J = 8,3$ Hz), 5,26 - 5,33 (1H, m), 9,25 (2H, s).

Ejemplo 107

- 5 5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



Una solución en N-metil-2-pirrolidiona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (152 mg, 0,29 mmol) y (S)-2-metilpiperazina (144 mg, 1,44 mmol) se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (metanol al 10 % : cloroformo).

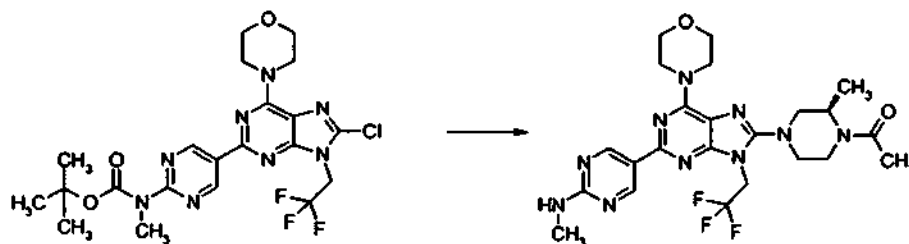
Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, anhídrido acético (54 μl , 0,57 mmol) y trietil-amina (80 μl , 0,57 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (metanol al 3 % : cloroformo).

Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo resultante y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 95 : 5) dando un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (77 mg, 50 %) como un polvo.

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 140 °C) δ : 1,30 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,03 (3H, s), 2,89 - 2,98 (4H, m), 3,09 - 3,16 (1H, m), 3,26 - 3,37 (2H, m), 3,40 - 3,48 (1H, m), 3,72 - 3,77 (4H, m), 3,95 - 4,06 (1H, m), 4,15 - 4,20 (4H, m), 4,47 (1H, s a), 4,88 - 5,02 (2H, m), 6,88 (1H, s a), 9,09 (2H, s).

Ejemplo 108

- 25 5-{8-[(3R)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



Una solución en N-metil-2-pirrolidiona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (154 mg, 0,29 mmol) y (R)-2-metilpiperazina (145 mg, 1,46 mmol) se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloroformo : metanol = 95 : 5).

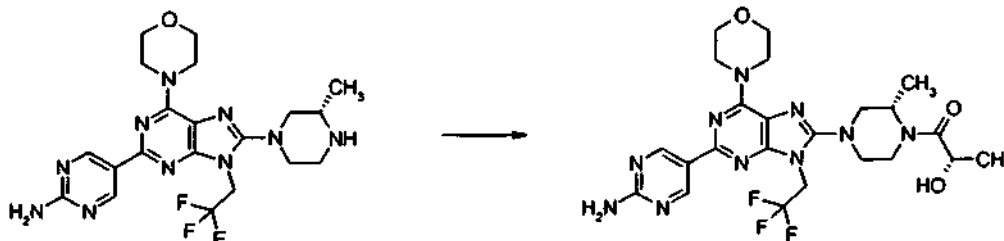
Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, anhídrido acético (55 μl , 0,58 mmol) y trietil-amina (89 μl , 0,64 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloroformo : metanol = 95 : 5).

Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo resultante y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 95 : 5) dando un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (90 mg, 58 %) como un polvo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 140 °C) δ : 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,03 (3H, s), 2,89 - 2,98 (4H, m), 3,09 - 3,16 (1H, m), 3,26 - 3,36 (2H, m), 3,41 - 3,48 (1H, m), 3,72 - 3,77 (4H, m), 3,96 - 4,07 (1H, m), 4,15 - 4,21 (4H, m), 4,47 (1H, s a), 4,89 - 5,02 (2H, m), 6,88 (1H, s a), 9,09 (2H, s).

Ejemplo 109

- 5 (2S)-1-((2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

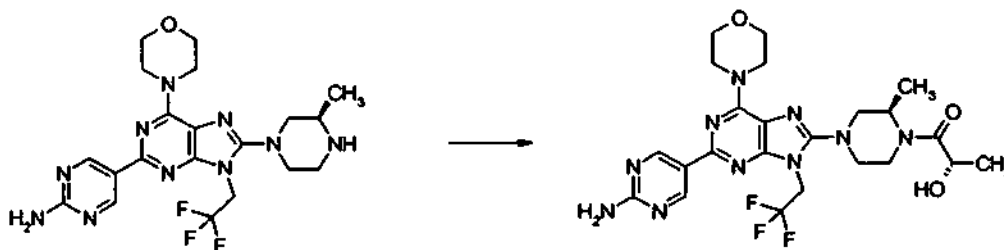


10 Se añadieron ácido L-láctico (48,7 μl , 0,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (42,5 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 1-(dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (106,3 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (77,3 μl , 0,55 mmol) a una solución en mezcla de cloruro de metileno (3,0 ml) - N,N-dimetilformamida (3,0 ml) de 5-(8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (132,7 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 días seguido de la adición de ácido L-láctico (48,7 μl , 0,55 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (106,3 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (77,3 μl , 0,55 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (72,4 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 140 °C) δ : 1,26 (3H, d, J = 5,95 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,41 Hz), 2,89 - 2,99 (1H, m), 3,09 - 3,17 (1H, m), 3,26 - 3,49 (3H, m), 3,72 - 3,77 (4H, m), 4,09 - 4,21 (5H, m), 4,39 - 4,48 (1H, m), 4,49 - 4,56 (1H, m), 4,56 - 4,64 (1H, m), 4,89 - 5,04 (2H, m), 6,44 (2H, s), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 110

- 25 (2S)-1-((2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ol



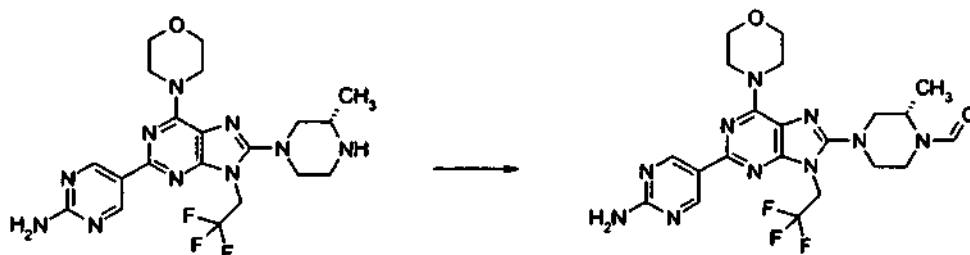
30 Se añadieron ácido L-láctico (48,2 μl , 0,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (42,0 mg, 0,27 mmol), clorhidrato de 1-(dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (105,1 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (76,4 μl , 0,55 mmol) a una solución en mezcla de cloruro de metileno (3,0 ml) - N,N-dimetilformamida (3,0 ml) de 5-(8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (131,1 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 días seguido de la adición de ácido L-láctico (48,2 μl , 0,55 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (105,1 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (76,4 μl , 0,55 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (53,9 mg, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 140 °C) δ : 1,24 (3H, d, J = 5,95 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,87 Hz), 2,90 - 3,01 (1H, m), 3,09 - 3,18 (1H, m), 3,27 - 3,50 (3H, m), 3,72 - 3,78 (4H, m), 4,05 - 4,14 (1H, m), 4,15 - 4,21 (4H, m), 4,39 - 4,50 (2H, m), 4,53 - 4,64 (1H, m), 4,89 - 5,04 (2H, m), 6,44 (2H, s), 9,06 (2H, s).

40

Ejemplo 111

(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazina-1-carbaldehído

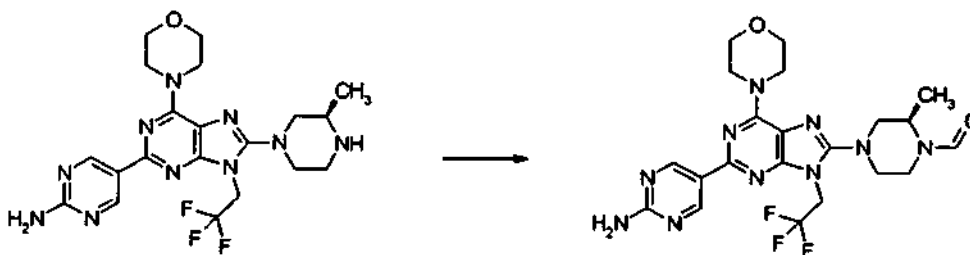


5 Se añadió 5-[8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (107,1 mg, 0,22 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (36,6 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (100,2 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (1,5H, d, J = 6,87 Hz), 1,51 (1,5H, d, J = 6,87 Hz), 3,01 - 3,31 (3,5H, m), 3,33 - 3,42 (1H, m), 3,47 - 3,55 (0,5H, m), 3,61 - 3,69 (0,5H, m), 3,82 - 3,87 (4H, m), 3,91 - 3,98 (0,5H, m), 4,17 - 4,36 (4,5H, m), 4,66 - 4,83 (2,5H, m), 5,30 (2H, s), 8,07 (0,5H, s), 8,19 (0,5H, s), 9,23 (2H, s).

15 Ejemplo 112

(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazina-1-carbaldehído

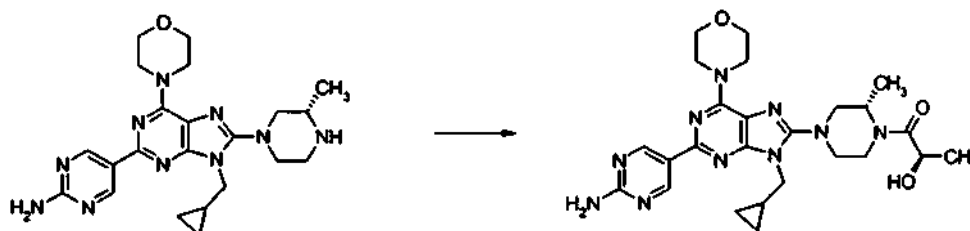


20 Se añadió 5-[8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (101,9 mg, 0,21 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (34,8 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 105 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (96,8 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (1,5H, d, J = 6,87 Hz), 1,51 (1,5H, d, J = 6,87 Hz), 3,01 - 3,31 (3,5H, m), 3,33 - 3,42 (1H, m), 3,48 - 3,55 (0,5H, m), 3,61 - 3,69 (0,5H, m), 3,83 - 3,87 (4H, m), 3,91 - 3,98 (0,5H, m), 4,17 - 4,35 (4,5H, m), 4,66 - 4,82 (2,5H, m), 5,30 (2H, s), 8,07 (0,5H, s), 8,19 (0,5H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 113

30 (2R)-1-[(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

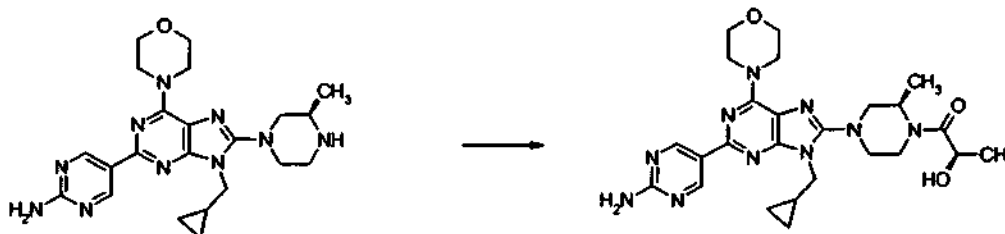


Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (31,3 mg, 0,23 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (71,6 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (64,5 μ l, 0,46 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (115,6 mg, 0,26 mmol) y ácido D-láctico (25,3 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18,5 horas seguido de la adición de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (71,6 mg, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (68,7 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 140 °C) δ : 0,44 - 0,55 (4H, m), 1,24 (3H, d, J = 6,41 Hz), 1,31 - 1,43 (4H, m), 2,91 - 3,02 (1H, m), 3,08 - 3,15 (1H, m), 3,32 - 3,43 (2H, m), 3,48 - 3,56 (1H, m), 3,71 - 3,77 (4H, m), 4,03 (2H, d, J = 6,87 Hz), 4,06 - 4,15 (1H, m), 4,15 - 4,21 (4H, m), 4,39 - 4,50 (2H, m), 4,54 - 4,64 (1H, m), 6,39 (2H, s), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 114

(2R)-1-[(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-l-oxopropan-2-ol

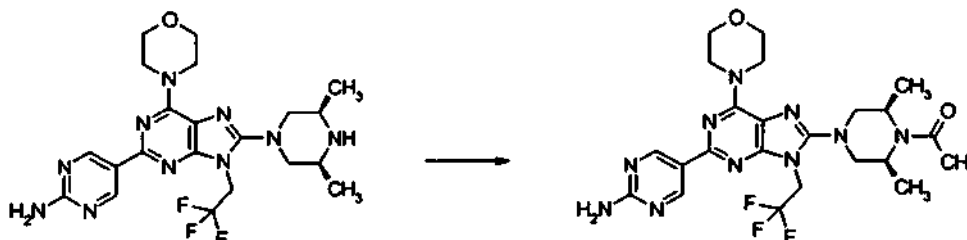


Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (33,2 mg, 0,25 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (76,1 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (102,8 μ l, 0,75 mmol) a una solución en mezcla de N,N-dimetilformamida (3,0 ml) - cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (110,8 mg, 0,25 mmol) y ácido D-láctico (26,9 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18,5 horas seguido de la adición de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (76,1 mg, 0,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (98,1 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 140 °C) δ : 0,43 - 0,55 (4H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,41 Hz), 1,31 - 1,44 (4H, m), 2,89 - 3,00 (1H, m), 3,07 - 3,15 (1H, m), 3,32 - 3,44 (2H, m), 3,47 - 3,56 (1H, m), 3,70 - 3,77 (4H, m), 4,00 - 4,06 (2H, m), 4,08 - 4,21 (5H, m), 4,39 - 4,65 (3H, m), 6,39 (2H, s), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 115

5-[8-(4-Acetil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

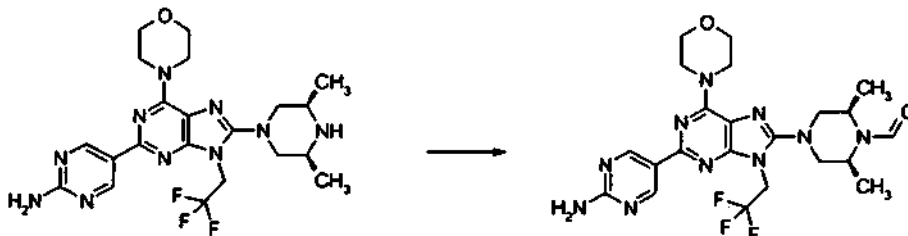


Se añadió trietilamina (73,8 μ l, 0,53 mmol) a una solución en cloruro de metileno (9,0 ml) de 5-[8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (108,7 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de anhídrido acético (25,0 μ l, 0,26 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días seguido de la adición de anhídrido acético (8,3 μ l, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 día. Se añadió adicionalmente anhídrido acético (4,2 μ l, 0,04 mmol) a la mezcla resultante, la mezcla resultante se agitó durante 1 día, y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (109,8 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (6H, s a), 2,18 (3H, s), 3,05 - 3,31 (4H, m), 3,81 - 3,89 (4H, m), 4,14 - 4,41 (5H, m), 4,68 - 4,89 (3H, m), 5,30 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 116

5 4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxaldehído

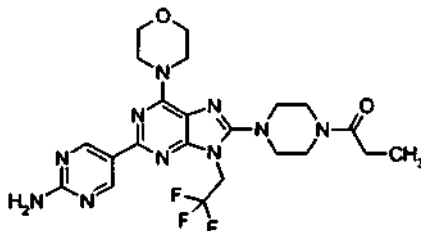


10 Se añadió 5-[8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (101,7 mg, 0,21 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (33,8 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 día. Se añadió 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (5,1 mg, 0,03 mmol), la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 1 día y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (98,0 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (3H, d, J = 6,87 Hz), 1,56 (3H, d, J = 6,87 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 12,31, 4,30 Hz), 3,19 - 3,32 (3H, m), 3,82 - 3,88 (4H, m), 3,92 - 4,00 (1H, m), 4,20 - 4,36 (4H, m a), 4,62 - 4,70 (1H, m), 4,70 - 4,86 (2H, m), 5,25 (2H, s), 8,15 (1H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 117

20 5-[6-Morfolin-4-il-8-(4-propionilpiperazin-1-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

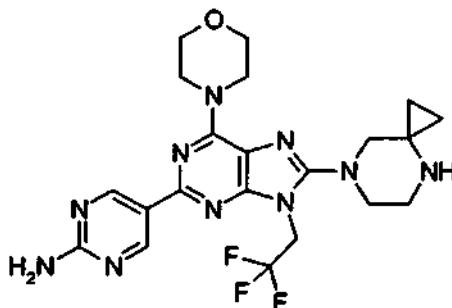


El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 9 usando cloruro de propionilo como agente de acilación.

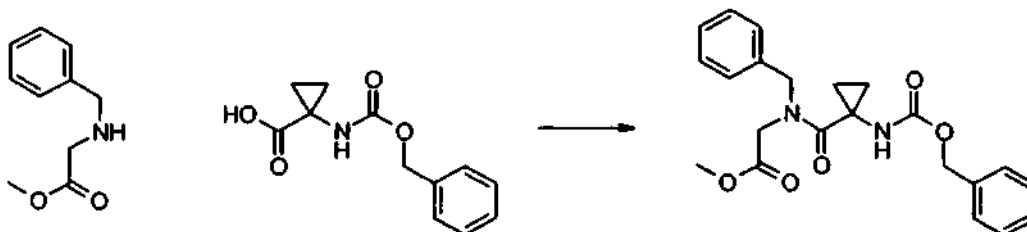
25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20 (4H, t, J = 7,4 Hz), 2,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,16 - 3,23 (4H, m), 3,65 - 3,67 (2H, m), 3,81 - 3,86 (6H, m), 4,28 (4H, s a), 4,73 (2H, c, J = 8,3 Hz), 5,34 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 118

5-[8-(4,7-Diazaespiro[2.5]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



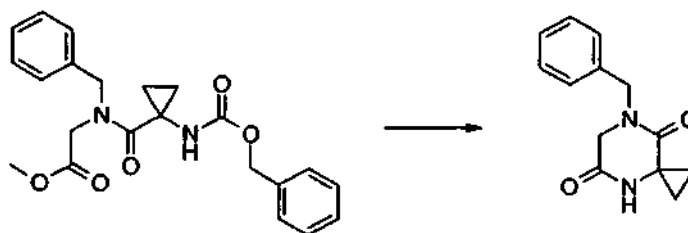
Etapa 1: N-bencil-N-[(1-[[benciloxi]carbonil]amino)ciclopropil]carbonil]glicinato de etilo



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (21,0 g, 110 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (2,70 g, 20 mmol) a una solución en cloruro de metileno (235 ml) de ácido 1-[[benciloxi]carbonil]amino]ciclopropano-carboxílico (23,5 g, 100 mmol) y N-bencilglicinato de etilo (19,3 g, 100 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución de ácido clorhídrico acuosa 1 N, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1) dando el compuesto del título (35,7 g, 87 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,13 (2H, a), 1,22 (3H, t, J = 7,4 4 Hz), 1,25 (2H, a), 1,66 (2H, s), 3,91 (1H, a), 4,12 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,91 (2H, s a), 5,36 (2H, s a), 7,19 - 7,31 (10H, m).

Etapa 2: 7-Bencil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona



Se añadió paladio al 5 % sobre carbón (3,6 g) a una solución en etanol (700 ml) del compuesto (35,5 g, 86,5 mmol) que se obtuvo en la Etapa 1 en lo que antecede y se realizó una reducción por contacto durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1) dando el compuesto del título (20 g, 100 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,93 - 1,00 (2H, m), 1,55 - 1,59 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,60 (2H, s), 7,25 - 7,37 (5H, m), 7,86 (1H, s a).

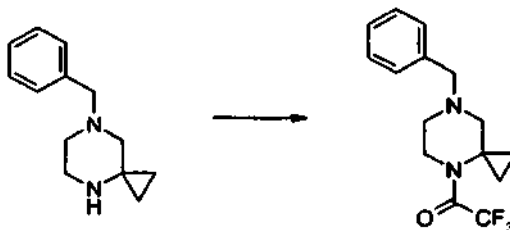
Etapa 3: 7-Bencil-4,7-diazaespiro[2.5]octano



Un complejo de borano - tetrahidrofurano (solución en tetrahidrofurano 0,93 M) (375 ml, 0,35 mol) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (200 ml) del compuesto (20 g, 86,8 mmol) que se obtuvo en la Etapa 2 anterior con enfriamiento con hielo y, a continuación, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 19 horas. Se añadió metanol (130 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, la mezcla resultante se agitó durante 60 minutos, y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol (450 ml), agua (150 ml) y trietilamina (150 ml) al residuo resultante, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y, a continuación, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (10,4 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro.

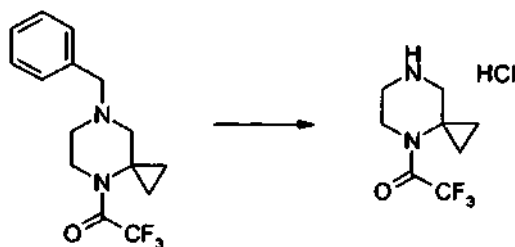
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,41 - 0,44 (2H, m), 0,57 - 0,60 (2H, m), 1,49 (1H, a), 2,22 (2H, s), 2,45 (2H, s a), 2,97 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,50 (2H, s), 7,22 - 7,32 (5H, m).

Etapa 4: 7-Bencil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano



Se añadió ácido trifluoroacético anhidro (8,50 ml, 61,1 mmol) gota a gota a una solución en cloruro de metileno (200 ml) del compuesto (10,3 g, 50,9 mmol) que se obtuvo en la Etapa 3 anterior y trietilamina (17 ml, 122 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada se añadió a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (15,5 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro. EM (ESI) m / z: 299 [(M+H)⁺].

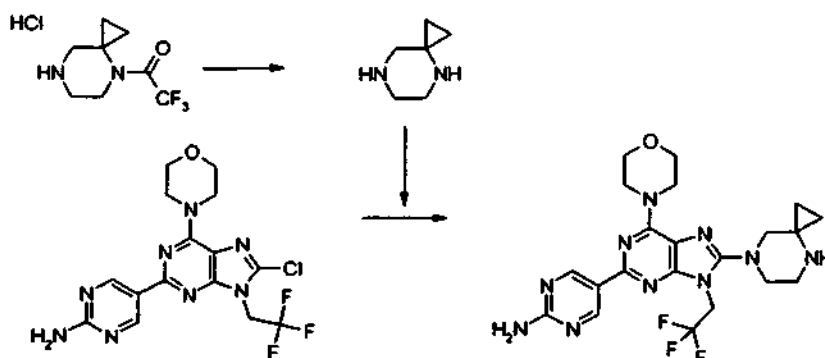
10 Etapa 5: Clorhidrato de 4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano



Se añadieron ácido clorhídrico 1 N - etanol (105 ml, 105 mmol) y paladio al 5 % sobre carbón (3 g) a una solución en etanol (250 ml) del compuesto (15,5 g, 51 mmol) que se obtuvo en la Etapa 4 en lo que antecede y se realizó una reducción por contacto durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de Celite, a continuación el filtrado se concentró a presión reducida, un disolvente mixto de etanol - éter dietílico se añadió al residuo resultante, y el sólido precipitado se recogió por filtración dando el compuesto del título (10,3 g, 83 %) en forma de un sólido incoloro.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 80 °C) δ: 1,18 (4H, s), 3,16 (2H, s), 3,25 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,89 (2H, s a), 9,71 (2H, a). EM (ESI) m / z: 209 [(M+H)⁺].

20 Etapa 6: 5-[8-(4,7-Diazaespiro[2.5]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Se añadió carbonato de potasio (1,19 g, 8,58 mmol) a una solución en metanol (10 ml) de clorhidrato de 4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano (1,0 g, 4,09 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. Se dejó que la mezcla resultante reposara para que se enfriara, a continuación el carbonato de potasio se retiró por filtración, y el filtrado se concentró dando 4,7-diazaespiro[2.5]octano en bruto. Este compuesto se añadió a una suspensión en N-metil-2-pirrolidona de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (277,4 mg, 0,67 mmol) y se disolvió a 120 °C seguido de la adición de diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,69 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 días. Se dejó que la mezcla resultante reposara para que se enfriara, a continuación se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por

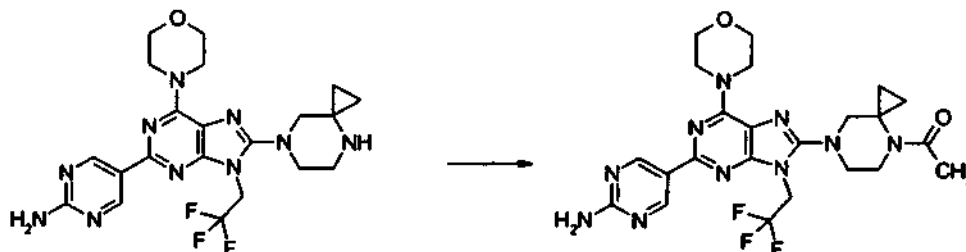
25
30

cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 24 : 1 a 12 : 1) dando el compuesto del título (83,3 mg, 26 %) como un sólido amorfo de color marrón.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,56 - 0,60 (2H, m), 0,71 - 0,75 (2H, m), 3,04 (2H, s), 3,11 - 3,19 (4H, m), 3,82 - 3,89 (4H, m), 4,21 - 4,35 (4H, m), 4,70 (2H, c, $J = 8,40$ Hz), 5,31 (2H, s), 9,23 (2H, s).

5 Ejemplo 119

5-[8-(4-Acetil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

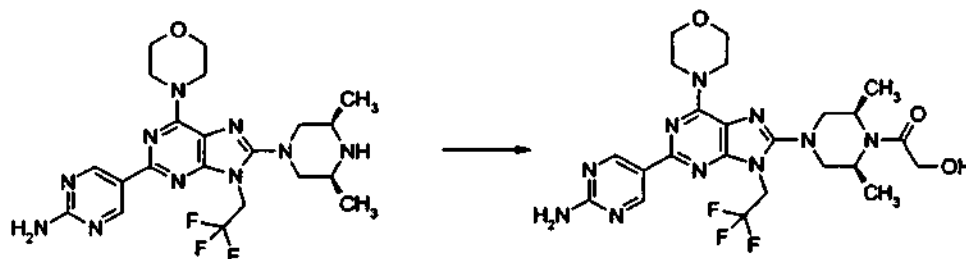


Se añadieron trietilamina (56,8 μl , 0,41 mmol) y anhídrido acético (19,2 μl , 0,20 mmol) a una solución en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-[8-(4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (83,3 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (44,0 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 140 $^\circ\text{C}$) δ : 0,92 - 1,00 (2H, m), 1,03 - 1,10 (2H, m), 2,09 (3H, s), 3,09 - 3,14 (2H, m), 3,20 - 3,27 (2H, m), 3,71 - 3,82 (6H, m), 4,14 - 4,22 (4H, m), 4,87 - 4,99 (2H, m), 6,43 (2H, s), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 120

20 2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-2-oxoetanol

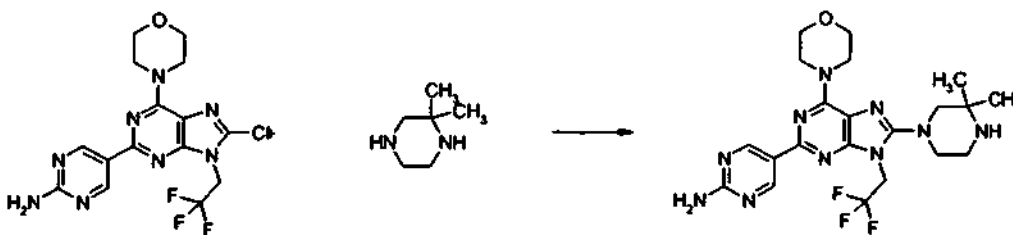


Se añadieron trietilamina (57,8 μl , 0,41 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (23,0 μl , 0,21 mmol) a una solución en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-[8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (92,9 mg, 0,19 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas seguido de la adición de trietilamina (15,8 μl , 0,11 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (6,3 μl , 0,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, una solución de metóxido de sodio - metanol al 25 % en peso (86,3 μl , 0,38 mmol) se añadió a una suspensión en metanol (9,0 ml) del residuo resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadió tetrahidrofurano (3,0 ml), la mezcla resultante se agitó a 40 $^\circ\text{C}$ durante 16,5 horas, a continuación metanol se concentró hasta la mitad de cantidad a presión reducida, la mezcla resultante se vertió en cloruro de metileno, y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (82,6 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 - 1,59 (6H, m), 3,08 - 3,31 (4H, m), 3,71 - 3,90 (6H, m), 4,10 - 4,42 (6H, m a), 4,64 - 4,92 (3H, m a), 5,40 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 121

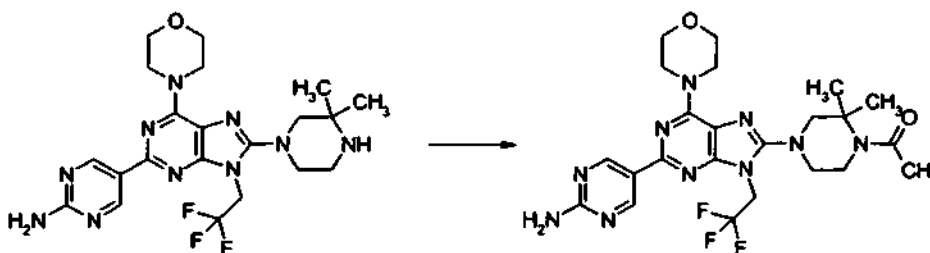
5-[8-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (5,0 ml) de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (492,8 mg, 1,19 mmol) y 2,2-dimetilpiperazina (JMC, 1995, Vol. 38, N° 22, 4389) (571,3 mg, 4,75 mmol) se calentó a 120 °C para que se disolviera y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas. Se dejó que la mezcla resultante reposara para que se enfriara, se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de media presión (cloruro de metileno : metanol = 49 : 1 a 13 : 1) dando el compuesto del título (554,4 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (CD₃OD / CDCl₃ = 1 / 1) δ: 1,29 (6H, s), 2,97 (2H, s), 3,06 - 3,11 (2H, m), 3,12 - 3,18 (2H, m), 3,84 - 3,91 (4H, m), 4,25 - 4,34 (4H, m), 4,82 (2H, c, J = 8,40 Hz), 9,17 (2H, s).

Ejemplo 122

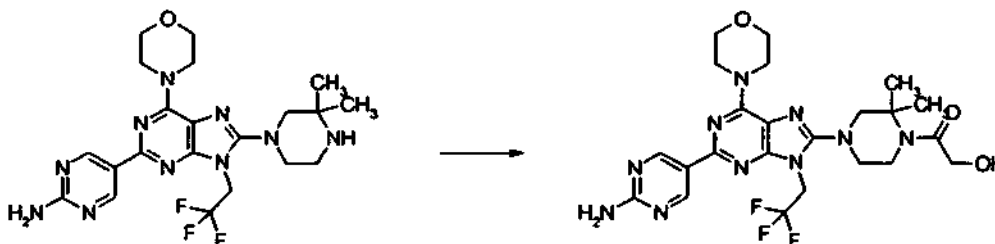
15 5-[8-(4-Acetil-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Se añadieron trietilamina (72,8 μl, 0,52 mmol) y anhídrido acético (24,6 μl, 0,26 mmol) a una solución en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-[8-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (107,2 mg, 0,22 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de la adición de anhídrido acético (4,1 μl, 0,04 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (102,6 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,58 (6H, s), 2,13 (3H, s), 3,18 (2H, s), 3,46 (2H, t, J = 5,44 Hz), 3,68 (2H, t, J = 5,44 Hz), 3,84 - 3,88 (4H, m), 4,22 - 4,33 (4H, m a), 4,76 (2H, c, J = 8,21 Hz), 5,27 (2H, s), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 123

2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}-2-oxoetanol



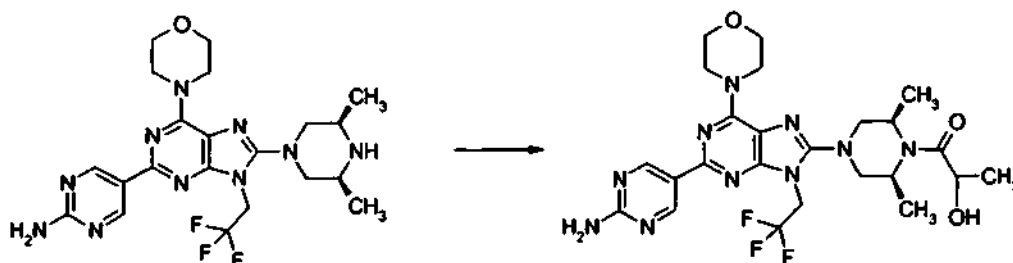
Se añadió trietilamina (63,1 μl, 0,45 mmol) a una solución en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-[8-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (101,3 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de cloruro de acetoxiacetilo (27,4 μl, 0,25 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido de la adición de trietilamina

(17,2 µl, 0,13 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (6,8 µl, 0,06 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, una solución de metóxido de sodio - metanol al 25 % en peso (94,1 µl, 0,41 mmol) se añadió a una solución en mezcla de metanol - tetrahidrofurano (3 : 1) (8,0 ml) del residuo resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (94,2 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3 / \text{CD}_3\text{OD} = 10 / 1$) δ : 1,62 (6H, s), 3,24 (2H, s), 3,36 - 3,54 (4H, m), 3,83 - 3,91 (4H, m), 4,11 - 4,15 (2H, m), 4,21 - 4,33 (4H, m a), 4,74 - 4,85 (2H, m), 9,19 (2H, s).

Ejemplo 124

15 1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

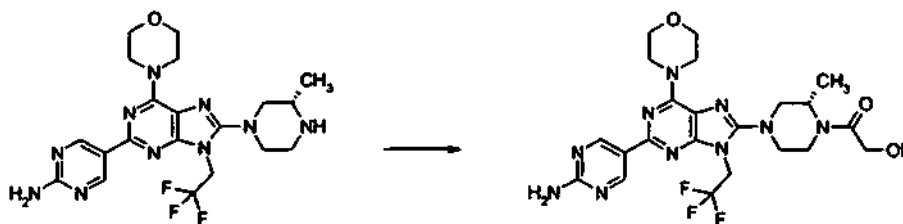


Se añadieron trietilamina (70,2 µl, 0,50 mmol) y cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (32,9 µl, 0,25 mmol) a una suspensión en cloruro de metileno (7,0 ml) de 5-[8-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (112,7 mg, 0,23 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas seguido de la adición de cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (9,0 µl, 0,07 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (7,0 ml) seguido de la adición de trietilamina (140,3 µl, 1,01 mmol) y cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (65,7 µl, 0,50 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, una solución de metóxido de sodio - metanol al 25 % en peso (157,0 µl, 0,69 mmol) se añadió a una solución en metanol (6,0 ml) del residuo resultante, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 22 horas. Se dejó que la mezcla resultante reposara para que se enfriara y, a continuación, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (132,6 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 - 1,44 (3H, m), 1,52 (3H, d, $J = 6,88$ Hz), 1,55 - 1,61 (3H, m), 3,10 - 3,31 (4H, m), 3,79 (1H, d, $J = 8,25$ Hz), 3,82 - 3,89 (4H, m), 3,95 - 4,05 (1H, m), 4,09 - 4,37 (4H, m a), 4,38 - 4,49 (1H, m), 4,66 - 4,90 (3H, m), 5,26 (2H, s), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 125

20 2-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetano



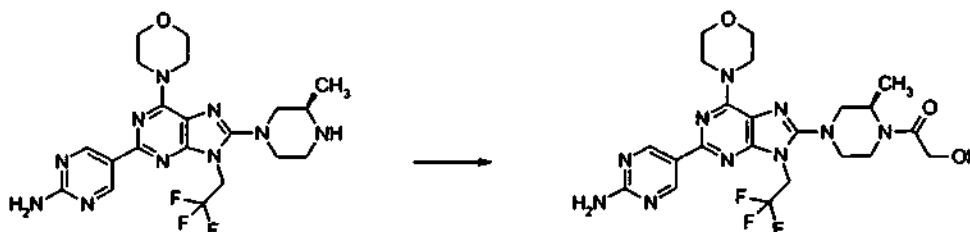
Se añadió trietilamina (55,8 µl, 0,40 mmol) a una suspensión en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-[8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (87,1 mg, 0,18 mmol) a

temperatura ambiente seguido de la adición de cloruro de acetoxiacetilo (24,2 μ l, 0,22 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, a continuación la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, una solución de metóxido de sodio - metanol al 25 % en peso (83,3 μ l, 0,36 mmol) se añadió a una solución en mezcla de metanol - tetrahidrofurano (1 : 1) (12,0 ml) del sólido de color blanco resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (85,0 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 1,31 (3H, d, J = 6,87 Hz), 2,84 - 2,97 (1H, m), 3,03 - 3,14 (1H, m), 3,24 - 3,41 (2H, m a), 3,41 - 3,50 (1H, m), 3,70 - 3,78 (4H, m), 3,84 - 4,04 (1H, m a), 4,13 (2H, d, J = 5,04 Hz), 4,15 - 4,22 (4H, m), 4,31 - 4,55 (2H, m a), 4,90 - 5,10 (2H, m), 6,76 (2H, s), 9,07 (2H, s).

Ejemplo 126

2-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetanol

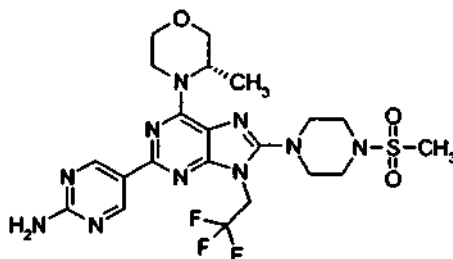


Se añadió trietilamina (55,9 μ l, 0,40 mmol) a una suspensión en cloruro de metileno (3,0 ml) de 5-{8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (87,2 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de cloruro de acetoxiacetilo (24,2 μ l, 0,22 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno - metanol (10 : 1), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, una solución de metóxido de sodio - metanol al 25 % en peso (83,3 μ l, 0,36 mmol) se añadió a una solución en mezcla de metanol - tetrahidrofurano (1 : 1) (12,0 ml) del sólido de color blanco resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10 : 1) dando el compuesto del título (85,2 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

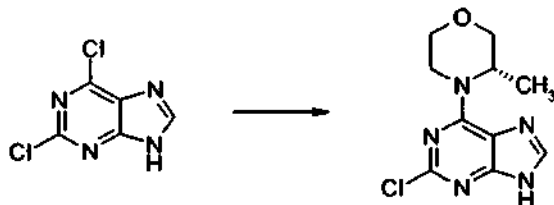
RMN de ^1H (DMSO- d_6 : 80 $^\circ\text{C}$) δ : 1,31 (3H, d, J = 6,41 Hz), 2,84 - 2,96 (1H, m), 3,05 - 3,14 (1H, m), 3,25 - 3,40 (2H, m a), 3,41 - 3,50 (1H, m), 3,71 - 3,77 (4H, m), 3,82 - 4,06 (1H, m a), 4,10 - 4,15 (2H, m), 4,15 - 4,21 (4H, m), 4,32 - 4,55 (2H, m a), 4,90 - 5,10 (2H, m), 6,76 (2H, s), 9,07 (2H, s).

Ejemplo 127

5-{6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Etapa 1: 2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina



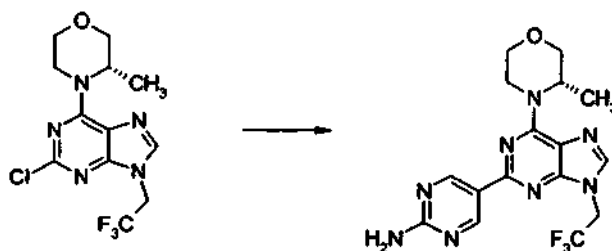
5 Una solución en etanol (5 ml) de 2,6-dicloro-9H-purina (187 mg, 0,99 mmol), (S)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,99 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (252 μ l, 1,48 mmol) se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 98 : 2 a 97 : 3) dando el compuesto del título (132 mg, 53 %) en forma de un sólido.
EM-ESI (m / z): 254 (M+1)⁺.

Etapa 2: 2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina



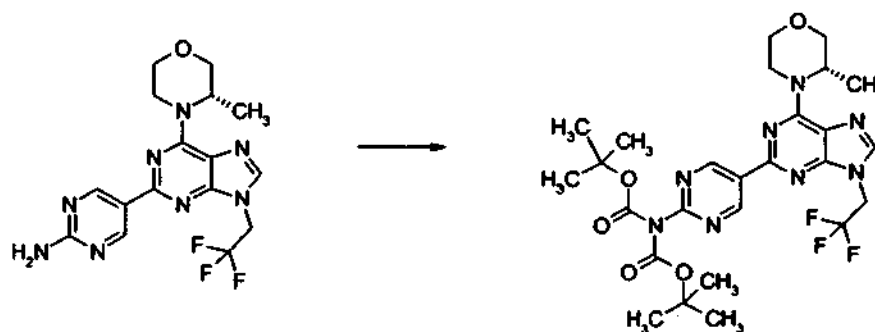
10 Se añadió trifluorometilsulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (83 μ l, 0,57 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina (132 mg, 0,52 mmol) y carbonato de potasio (86 mg, 0,62 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y se devolvió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo.
15 La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % : hexano) dando el compuesto del título (133 mg, 76 %) en forma de un sólido.
EM-ESI (m / z): 336 (M+1)⁺.

20 Etapa 3: 5-{6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



25 Se añadió tetraquis trifenilfosfina (62 mg, 0,05 mmol) a una suspensión en dioxano (5 ml) - agua (1 ml) de 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina (361 mg, 1,08 mmol), 5-(4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (261 mg, 1,18 mmol) y carbonato de sodio (342 mg, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas y se devolvió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con metanol al 10 % - cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de cloroformo a cloroformo : metanol = 15 : 1) dando un sólido. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo al 50 % - hexano y se secó dando el compuesto del título (423 mg)
30 como un polvo. EM-ESI (m / z): 395 (M+1)⁺.
RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,47 - 3,89 (4H, m), 4,03 - 4,11 (1H, m), 4,84 (2H, c, J = 8,5 Hz), 5,00 - 5,61 (4H, m), 7,80 (1H, s), 9,26 (2H, s).

Etapa 4: (5-{6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbamato de di-terc-butilo

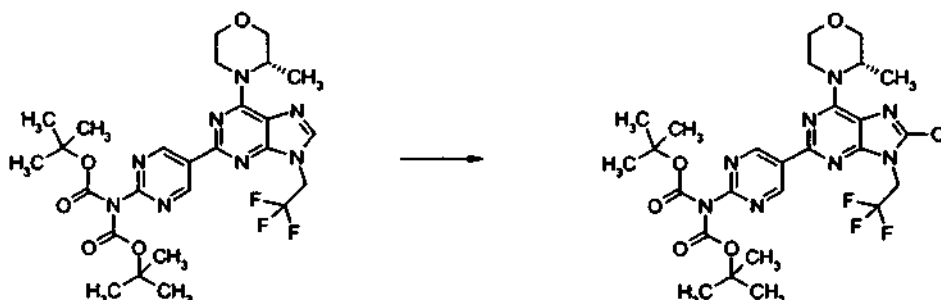


Una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) de dicarbonato de terc-butilo (1,17 g, 5,36 mmol) se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) de 5-{6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (423 mg, 1,07 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (26 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo : hexano = 1 : 1) dando el compuesto del título (606 mg, 95 %) como una sustancia amorfa.

EM-ESI (m / z): 595 (M+1)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 - 1,50 (21H, m), 3,51 - 3,90 (4H, m), 4,04 - 4,12 (1H, m), 4,87 (2H, c, J = 8,6 Hz), 5,01 - 5,65 (2H, m), 7,87 (1H, s), 9,65 (2H, s).

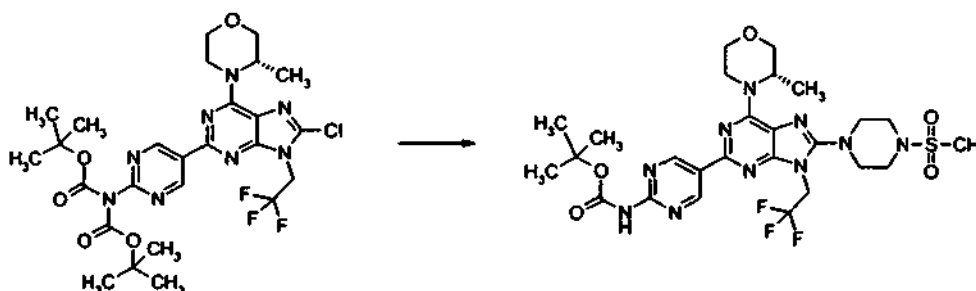
Etapa 5: (5-{8-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbamato de di-terc-butilo



Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de (5-{6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbamato de di-terc-butilo (606 mg, 1,02 mmol) y N-clorosuccinimida (177 mg, 1,32 mmol) se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió N-clorosuccinimida (136 mg, 1,02 mmol) a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora y se devolvió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (hexano : acetato de etilo = 8 : 2) dando el compuesto del título (306 mg, 48 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,49 (18H, s), 3,50 - 3,89 (4H, m), 4,04 - 4,11 (1H, m), 4,86 (2H, c, J = 8,0 Hz), 4,93 - 5,48 (2H, m), 9,62 (2H, s).

Etapa 6: (5-{6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo

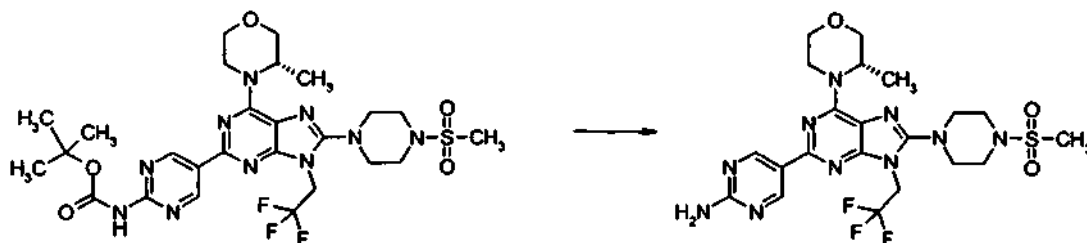


Una solución en dimetilsulfóxido (2 ml) de (5-[8-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)imidadicarbamato de di-terc-butilo (306 mg, 0,49 mmol) y piperazina (210 mg, 2,43 mmol) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente seguido de la adición de acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (solución de amoníaco - metanol 7 N : cloruro de metileno = 97 : 3).

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (57 μ l, 0,74 mmol) a una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, trietilamina (122 μ l, 0,88 mmol), y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina con enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : acetato de etilo = 6 : 4) dando el compuesto del título (199 mg, 62 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,56 (9H, s), 2,87 (3H, s), 3,30 - 3,36 (4H, m), 3,41 - 3,53 (5H, m), 3,62 - 3,72 (1H, m), 3,78 - 3,87 (2H, m), 4,02 - 4,09 (1H, m), 4,71 (2H, c, J = 8,3 Hz), 5,00 - 5,40 (2H, m), 7,79 (1H, s), 9,48 (2H, s).

Etapas 7: 5-[6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



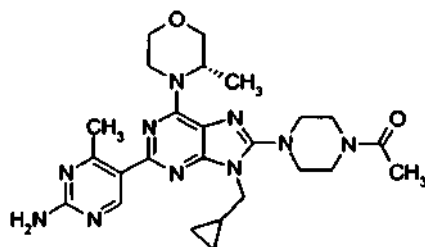
Una solución en cloruro de metileno (5 ml) de (5-[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo (199 mg, 0,30 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 96 : 4) dando un sólido. El sólido resultante se lavó con éter - hexano y se secó dando el compuesto del título (140 mg, 83 %) como un polvo.

EM-ESI (m/z): 557 ($M+1$) $^+$.

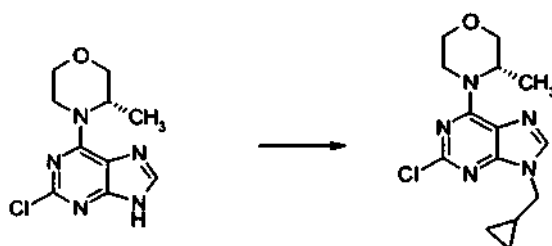
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,87 (3H, s), 3,29 - 3,35 (4H, m), 3,41 - 3,55 (5H, m), 3,63 - 3,72 (1H, m), 3,79 - 3,87 (2H, m), 4,02 - 4,09 (1H, m), 4,71 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,98 - 5,16 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,29 - 5,43 (1H, m), 9,23 (2H, s).

Ejemplo 128

5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina



Etapas 1: 2-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina

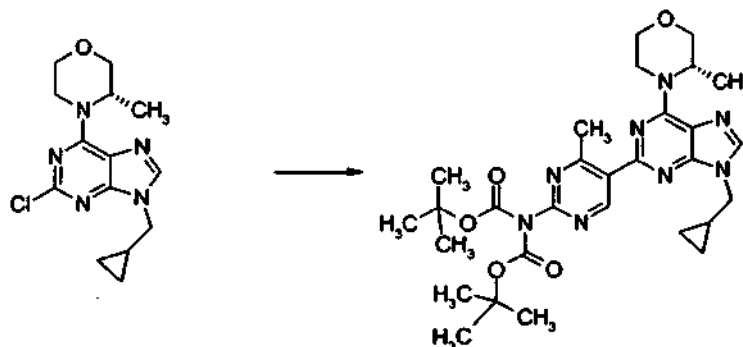


Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (solución en tolueno 1,9 M, 1,3 ml) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina (522 mg, 2,06 mmol), ciclopropilmetanol (163 mg, 2,26 mmol) y trifetilfosfina (648 mg, 2,47 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (hexano : acetato de etilo = 7 : 3). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (hexano : acetona = 4 : 1) dando el compuesto del título (516 mg, 82 %).

EM-ESI (m / z): 307 (M+1)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,40 - 0,46 (2H, m), 0,63 - 0,70 (2H, m), 1,23 - 1,37 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,42 - 3,68 (2H, m), 3,75 - 3,84 (2H, m), 3,97 - 4,05 (3H, m), 4,93 - 5,64 (2H, m), 7,82 (1H, s).

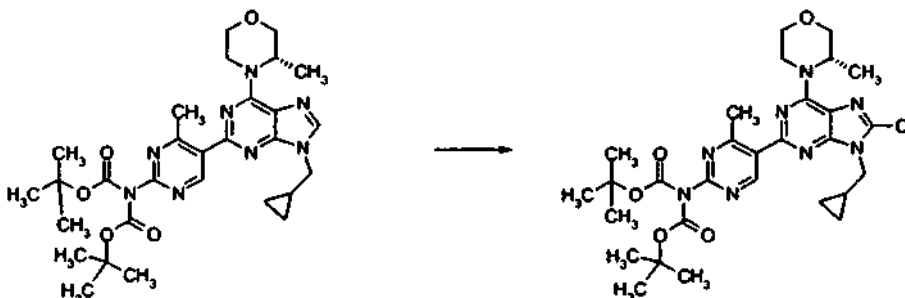
Etapa 2: (5-{9-(Ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo



Una suspensión en dioxano (5 ml) - agua (1 ml) de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina (248 mg, 0,81 mmol), [4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imidadicarbonato de di-terc-butilo (178 mg, 0,81 mmol), tetraakis trifetilfosfina paladio (93 mg, 0,08 mmol) y carbonato de sodio (256 mg, 2,42 mmol) se calentó a reflujo durante 3 horas y se devolvió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo : hexano = 1 : 1) dando el compuesto del título (426 mg, 84 %) como una sustancia amorfa.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,44 - 0,50 (2H, m), 0,65 - 0,71 (2H, m), 1,30 - 1,39 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,49 (18H, s), 2,92 (3H, s), 3,46 - 3,73 (2H, m), 3,79 - 3,88 (2H, m), 4,03 - 4,10 (3H, m), 5,06 - 5,69 (2H, s), 7,90 (1H, s), 9,33 (1H, s).

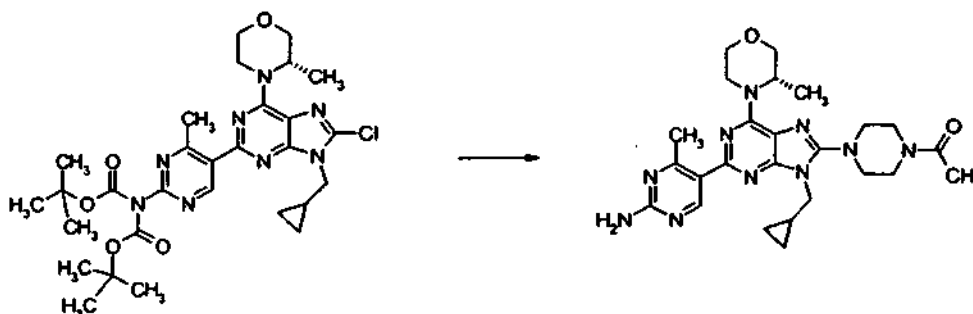
Etapa 3: (5-{8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo



Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de (5-{9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo (426 mg, 0,73 mmol) y N-clorosuccinimida (118 mg, 0,88 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (hexano : acetato de etilo = 7 : 3) dando el compuesto del título (344 mg, 76 %) como una sustancia amorfa.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,49 - 0,62 (4H, m), 1,32 - 1,41 (1H, m), 1,44 (3H, d, = 6,8 Hz), 1,50 (18H, s), 2,90 (3H, s), 3,43 - 3,71 (2H, m), 3,77 - 3,86 (2H, m), 4,02 - 4,13 (3H, m), 4,99 - 5,47 (2H, s), 9,31 (1H, s).

Etapa 4: 5-{8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-amina



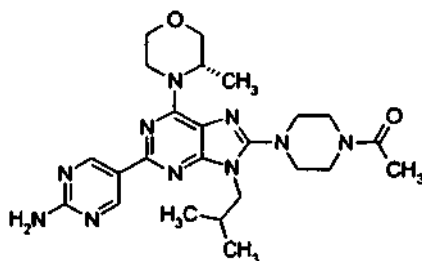
5 Una solución en cloruro de metileno (3 ml) de (5-{8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo (344 mg, 0,56 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida.

10 Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) del residuo resultante y 1-acetilpiperazina (717 mg, 5,59 mmol) se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente seguido de la adición de cloruro de metileno y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 95 : 5). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de NH ultrarrápida (acetato de etilo) dando un sólido. El sólido resultante se lavó con hexano y se secó dando el compuesto del título (79 mg, 28 %) como un polvo.

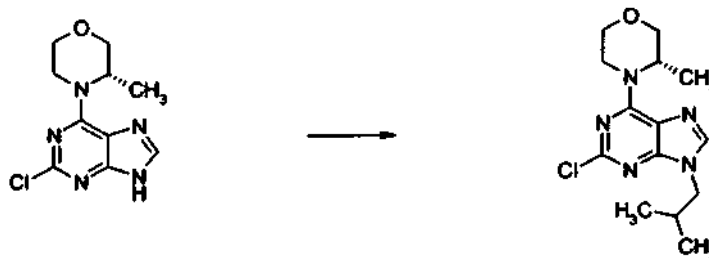
15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,46 - 0,59 (4H, m), 1,32 - 1,42 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,74 (3H, s), 3,21 - 3,33 (4H, m), 3,43 - 3,55 (1H, m), 3,62 - 3,71 (3H, m), 3,78 - 3,84 (4H, m), 3,97 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,00 - 4,06 (1H, m), 5,02 - 5,12 (3H, m), 5,27 - 5,43 (1H, m), 8,92 (1H, s).

20 Ejemplo 129

5-{8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Etapa 1: 2-Cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina



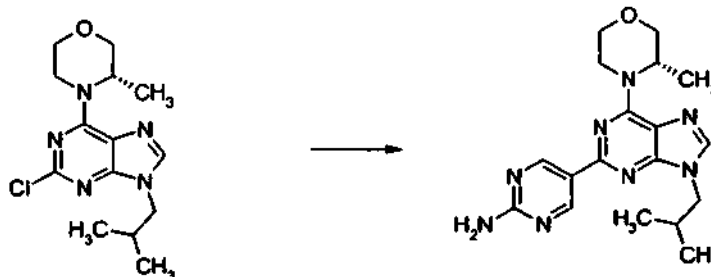
25 Una suspensión en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 2-cloro-6-[(S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina (839 mg, 3,31 mmol), 1-yodo-2-metilpropano (730 mg, 3,97 mmol) y carbonato de potasio (594 mg, 4,30 mmol) se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

30

cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (hexano : acetato de etilo = 7 : 3) dando el compuesto del título (868 mg, 85 %) como una sustancia amorfa.

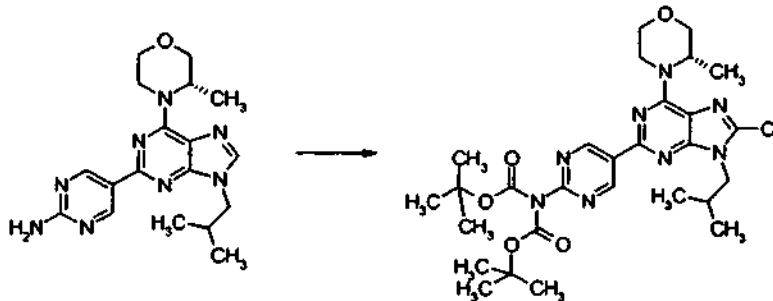
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,94 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,43 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,18 - 2,31 (1H, m), 3,40 - 3,68 (2H, m), 3,75 - 3,84 (2H, m), 3,92 - 4,05 (3H, m), 4,91 - 5,65 (2H, m), 7,66 (1H, s).

5 Etapa 2: 5-{9-Isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Una suspensión en dioxano (5 ml) - agua (1 ml) de 2-cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina (317 mg, 1,02 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (226 mg, 1,02 mmol), carbonato de sodio (325 mg, 3,07 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (118 mg, 0,10 mmol) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 96 : 4). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo) dando el compuesto del título (287 mg, 76 %) en forma de un sólido.

Etapa 3: (5-{8-Cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo



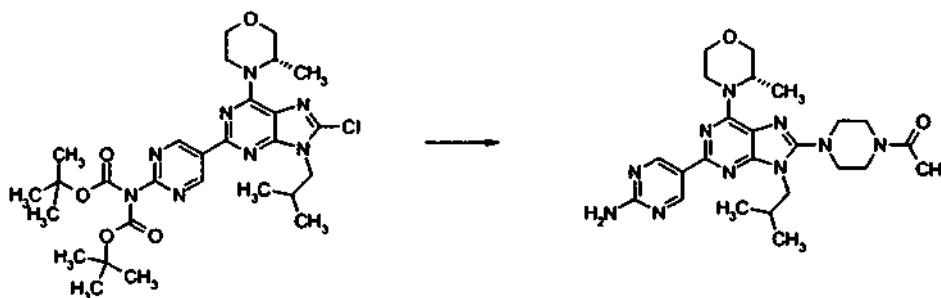
Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (287 mg, 0,78 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (850 mg, 3,89 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (19 mg, 0,16 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo : hexano = 1 : 1).

Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) del residuo resultante y N-clorosuccinimida (109 mg, 0,81 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió N-clorosuccinimida (50 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (hexano : acetato de etilo = 7 : 3) dando el compuesto del título (290 mg) como una sustancia amorfa.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,99 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,45 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,49 (18H, s), 2,32 - 2,41 (1H, m), 3,47 - 3,72 (2H, m), 3,79 - 3,89 (2H, m), 4,02 - 4,11 (3H, m), 4,99 - 5,48 (2H, m), 9,64 (2H, s).

35

Etapa 4: 5-{8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



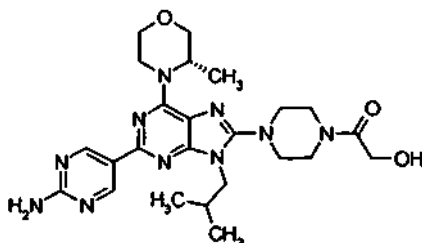
5 Una solución en cloruro de metileno (3 ml) de (5-{8-cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo (290 mg, 0,48 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida.

10 Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) del residuo resultante y 1-acetilpiperazina (616 mg, 0,48 mmol) se agitó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (metanol al 5 % : cloroformo). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de NH ultrarrápida (acetato de etilo) dando un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida dando un sólido. Se añadió éter a los sólidos resultantes y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (160 mg) como un polvo.

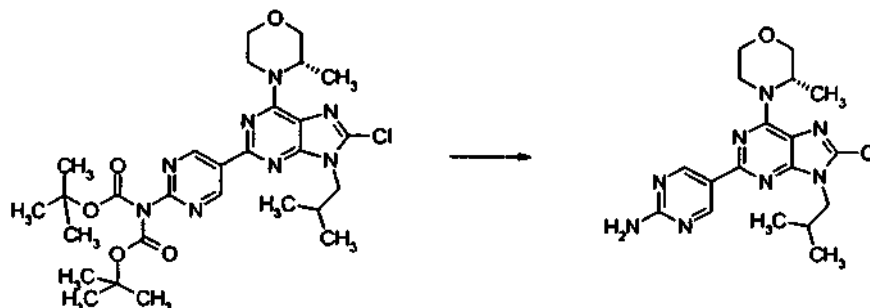
15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,40 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,16 (3H, s), 2,42 - 2,54 (1H, m), 3,16 - 3,29 (4H, m), 3,44 - 3,54 (1H, m), 3,61 - 3,72 (3H, m), 3,76 - 3,85 (4H, m), 3,92 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,04 (1H, dd, $J = 11,4, 3,1$ Hz), 5,03 - 5,20 (3H, m), 5,31 - 5,44 (1H, m), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 130

20 2-(4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il}piperazin-1-il)-2-oxoetanol



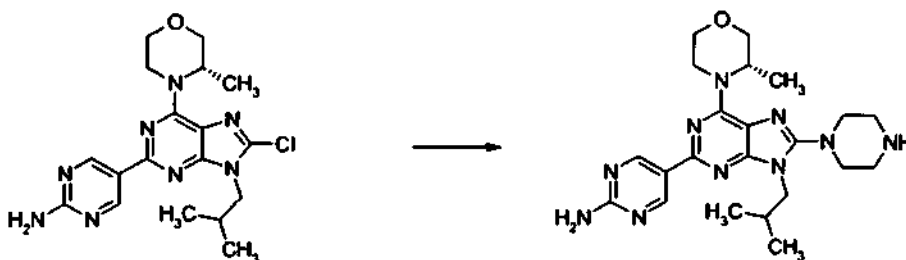
Etapa 1: 5-{8-Cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



25 Una solución en cloruro de metileno (10 ml) de (5-{8-cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-terc-butilo (1,22 g, 2,02 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (934 mg) en forma de un sólido.

30 EM-ESI m / z: 403 ($\text{M}+1$) $^+$.

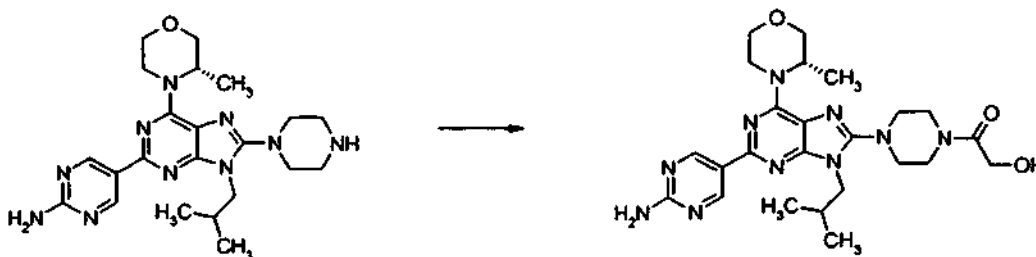
Etapla 2: 5-{9-Isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) de 5-{8-cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (307 mg, 0,76 mmol) y piperazina (328 mg, 3,81 mmol) se agitó a 150 °C durante 90 minutos y se devolvió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloroformo : metanol = 95 : 5 a 85 : 15) dando el compuesto del título (245 mg, 71 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,42 - 2,53 (1H, m), 3,02 - 3,08 (4H, m), 3,18 - 3,24 (4H, m), 3,45 - 3,55 (1H, m), 3,64 - 3,74 (1H, m), 3,80 - 3,88 (2H, m), 3,91 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,00 - 4,08 (1H, m), 5,07 - 5,18 (3H, m), 5,32 - 5,47 (1H, m), 9,24 (2H, s).

Etapla 3: 2-(4-(2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il)piperazin-1-il)-2-oxoetanol

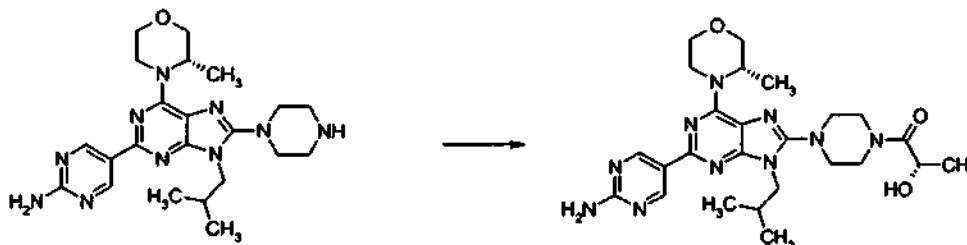


Una solución en cloruro de metileno (5 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (126 mg, 0,28 mmol), ácido hidroxiaacético (25 mg, 0,33 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (37 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (64 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (58 μl , 0,42 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 96 : 4) dando un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (110 mg, 77 %) como un polvo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,41 - 2,53 (1H, m), 3,21 - 3,30 (4H, m), 3,43 - 3,54 (3H, m), 3,58 - 3,72 (2H, m), 3,80 - 3,88 (4H, m), 3,91 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,99 - 4,07 (1H, m), 4,23 (2H, d, J = 4,6 Hz), 5,04 - 5,22 (3H, m), 5,29 - 5,43 (1H, m), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 131

(2S)-1-(4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ol



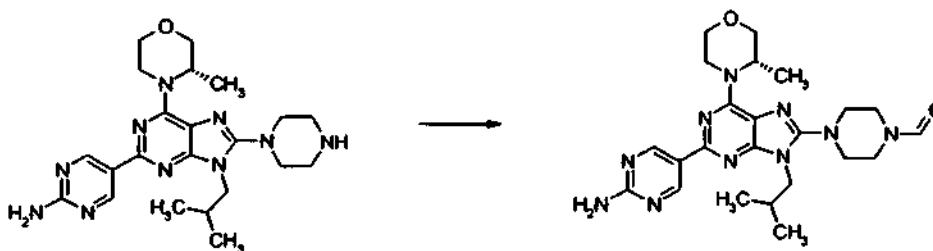
Una solución en cloruro de metileno (5 ml) de 2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il)piperazin-1-il)-2-oxoetanol (119 mg, 0,26 mmol), ácido (S)-2-hidroxiopropiónico (28 mg, 0,32 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (55 μl , 0,39 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida

(cloroformo : metanol = 96 : 4) dando un sólido. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de NH ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 99 : 1) dando el compuesto del título (63 mg, 46 %) en forma de un sólido.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,36 - 1,42 (6H, m), 2,41 - 2,52 (1H, m), 3,20 - 3,31 (3H, m), 3,43 - 3,94 (11H, m), 4,00 - 4,07 (1H, m), 4,47 - 4,55 (1H, m), 5,04 - 5,42 (4H, m), 9,24 (2H, s).

Ejemplo 132

4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il}piperazina-1-carbaldehído

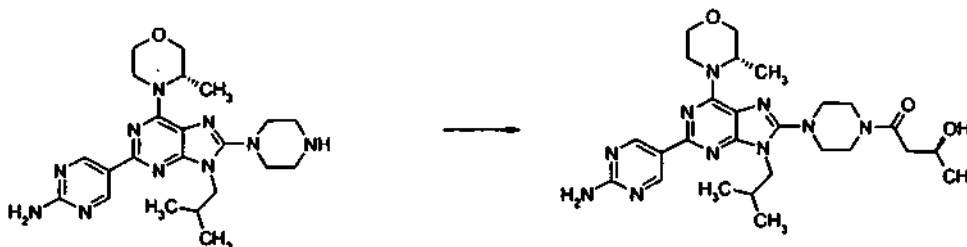


10 Una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (103 mg, 0,23 mmol) y 1H-benzotriazol-1-carbaldehído (37 mg, 0,25 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron cloroformo y una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 95 : 5) dando un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (86 mg, 79 %) como un polvo.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,41 - 2,54 (1H, m), 3,18 - 3,30 (4H, m), 3,43 - 3,78 (6H, m), 3,80 - 3,85 (2H, m), 3,92 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,00 - 4,08 (1H, m), 5,03 - 5,20 (3H, m), 5,29 - 5,45 (1H, m), 8,12 (1H, s), 9,24 (2H, s).

20 Ejemplo 133

(2S)-4-(4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il}piperazin-1-il)-4-oxobutan-2-ol



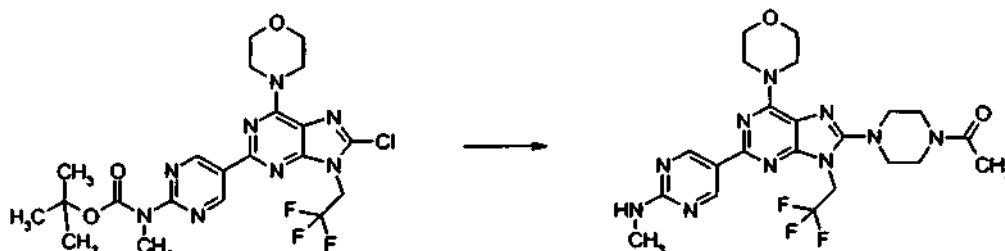
25 Una solución en cloruro de metileno (3 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (94 mg, 0,21 mmol), ácido (3S)-3-hidroxi-butanoico (24 mg, 0,23 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (44 μl , 0,31 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 95 : 5) dando una sustancia amorfa. Se añadió acetato de etilo - hexano a la sustancia amorfa resultante, la mezcla resultante se solidificó, y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (91 mg, 81 %) como un polvo.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,33 - 2,58 (3H, m), 3,16 - 3,29 (4H, m), 3,42 - 3,55 (1H, m), 3,59 - 3,72 (3H, m), 3,75 - 3,87 (4H, m), 3,99 - 4,13 (2H, m), 4,21 - 4,31 (2H, m), 5,03 - 5,21 (3H, m), 5,29 - 5,45 (1H, m), 9,24 (2H, s).

35

Ejemplo 134

5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



5 Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (157 mg, 0,30 mmol) y piperazina (128 mg, 1,48 mmol) se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (de acetato de etilo : metanol = 98 : 2 a cloroformo : metanol = 90 : 10).

10 Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo, anhídrido acético (56 µl, 0,59 mmol) y trietilamina (91 µl, 0,65 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 96 : 4).

15 Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada se añadió al residuo y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (cloruro de metileno : metanol = 97 : 3 a 95 : 5) dando un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (87 mg, 56 %) como un polvo.
 20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 2,16 (3H, s), 3,08 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,13 - 3,26 (4H, m), 3,62 - 3,69 (2H, m), 3,77 - 3,87 (6H, m), 4,21 - 4,32 (4H, m), 4,71 (2H, c, J = 8,3 Hz), 5,25 - 5,33 (1H, m), 9,25 (2H, s).

Ejemplos de formulación

Ejemplo de formulación 1 Polvo

25 Un polvo puede obtenerse mediante el mezclado de 5 g de un compuesto de Ejemplo, 895 g de lactosa, y 100 g de almidón de maíz usando una mezcladora.

Ejemplo de formulación 2 Gránulo

30 Se mezclan 5 g de un compuesto de Ejemplo, 895 g de lactosa, y 100 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución seguido de la adición de 300 g de una solución de hidroxipropilcelulosa acuosa al 10 % y la mezcla resultante se amasa de forma conjunta. Un gránulo puede obtenerse mediante la granulación de esta mezcla usando una máquina de granulación por extrusión y secando el producto.

Ejemplo de formulación 3 Comprimido

35 Un comprimido puede obtenerse mediante el mezclado de 5 g de un compuesto de Ejemplo, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina, y 1 g de estearato de magnesio usando una mezcladora y formando comprimidos con la mezcla resultante con una máquina de formación de comprimidos.

Ejemplo de prueba 1 Ensayo de inhibición de la actividad quinasa de PI3K

40 La actividad quinasa de PI3Kα se determinó en presencia y en ausencia de un compuesto de prueba. El compuesto de prueba se disolvió en DMSO y se diluyó en serie con una solución de ATP (ATP 30 µM, HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, CHAPS al 0,05, MgCl₂ 10 mM, y ditiotreitól [DTT] 5 mM). En primer lugar, 7 µl de cada una de las soluciones de compuesto de prueba diluidas en serie se añadió a cada pocillo de una placa de 384 pocillos de color negro. Posteriormente, 7 µl de una solución de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) (PIP₂ 45 µM, HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, CHAPS al 0,05, MgCl₂ 10 mM, y DTT 5 mM) se añadió a cada pocillo de la placa de 384 pocillos. Finalmente, 7 µl de una solución que contiene PI3Kα (PI3Kα 50 nM, HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, CHAPS al 0,05, MgCl₂ 10 mM, y DTT 5 mM) se añadió a cada pocillo de la placa de 384 pocillos para iniciar una reacción. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se añadieron 21 µl de reactivo Kinase-Glo Plus (Promega) a cada pocillo de la placa de 384 pocillos para terminar la reacción. Después del término
 45

de la reacción, se dejó que la solución reposara durante 15 minutos y, a continuación, se midió la luminiscencia con ARVO (PerkinElmer Co., Ltd.) para detectar el ATP que quedaba en la solución de reacción.

Se obtuvo la cantidad de ATP consumida en la reacción para cada pocillo y se usó como un indicador de la actividad quinasa de PI3K α . La actividad quinasa de PI3K α en los pocillos que no contienen el compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente fórmula (1). Además, la actividad quinasa de PI3K α en los pocillos que contienen el compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente fórmula (2). La actividad inhibidora de PI3K α (%) del compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente fórmula (3).

$$\text{actividad quinasa de PI3K}\alpha \text{ en pocillos que no contienen el compuesto de prueba} = B - C \quad (1)$$

$$\text{actividad quinasa de PI3K}\alpha \text{ en pocillos que contienen el compuesto de prueba} = B - P \quad (2)$$

$$\text{actividad inhibidora de PI3K}\alpha \text{ (\%)} \text{ del compuesto de prueba} = 100 - 100 \times [(B - P) / (B - C)] \quad (3)$$

B: Valor medido en los pocillos que no contienen PI3K α o el compuesto de prueba

C: Valor medido en los pocillos que contienen PI3K α y que no contienen el compuesto de prueba

P: Valor medido en los pocillos que contienen PI3K α y el compuesto de prueba

Además, se calculó una curva óptima con Graph Pad Prism 4 usando concentraciones de las soluciones de compuesto de prueba diluidas en serie y la actividad inhibidora de PI3K α (%) a cada concentración para obtener la concentración que muestra un 50 % de inhibición como el valor de CI₅₀ de la actividad inhibidora de PI3K α .

Los valores de CI₅₀ frente a PI3K de los compuestos de los Ejemplos 3, 6 a 8, 10, 13 a 14, 31, 36, 39, 41 a 42, 49, 52, 55 a 63, 65 a 67, 69, 71 a 73, 75 a 77, 79 a 81, 84 a 89, 91, 93 a 94, 96, 98, 100, 102, 105 a 107, 109 a 112, 114 a 117, 119 a 120, 122, 125 a 127, 132, y 133 a 134 fueron más bajos que 10 nM, los de los compuestos de los Ejemplos 1 a 2, 4 a 5, 9, 11 a 12, 19 a 22, 28 a 30, 34 a 35, 37 a 38, 40, 43, 47 a 48, 50 a 51, 53 a 54, 64, 68, 70, 82 a 83, 90, 92, 95, 97, 99, 101, 103 a 104, 108, 113, 123 a 124, y 128 a 131 fueron 10 nM o más altos y más bajos que 20 nM, y los de los compuestos de los Ejemplos 5, 12, 15 a 17, 23, 25 a 27, 32, 33, 45 y 46 fueron 20 nM o más altos y más bajos que 50 nM, y los de los compuestos de los Ejemplos 18 y 24 fueron 50 nM o más altos y más bajos que 100 nM.

Ejemplo de prueba 2 Ensayo de inhibición de la actividad quinasa de mTOR

La actividad quinasa de mTOR se determinó en presencia y en ausencia de un compuesto de prueba. Un péptido de sustrato se fosforila mediante la actividad quinasa de mTOR. Un complejo de estreptavidina-XL665 y anticuerpo anti-S6K fosforilada (Thr389)-IgG anti-ratón-criptato se une con este péptido fosforilado. En este momento, la irradiación de la luz de excitación induce la transferencia de la energía de resonancia de fluorescencia del criptato excitado a XL665, emitiendo fluorescencia a 665 nm. Utilizando este principio, se detectó la actividad quinasa de mTOR. Cuando el inhibidor de mTOR se encuentra presente, se inhibe la fosforilación del péptido de sustrato, y se inhibe la unión del complejo que se ha mencionado en lo que antecede con el péptido de sustrato. Como resultado, no tiene lugar la transferencia de la energía de resonancia de fluorescencia, y la fluorescencia a 665 nm se atenúa.

(1) Preparación de muestras y reacción enzimática

Se introdujo una marca His en el extremo N terminal de la porción de aminoácido 1362 a 2549 en el lado del extremo C terminal de mTOR humana, y se preparó una línea celular, de tal modo que mTOR con marca His debería expresarse constantemente en una célula HEK293. Se preparó un lisado celular a partir de esta célula HEK293 que expresaba constantemente mTOR con la marca His (1362C), y se obtuvo un producto en bruto de mTOR con marca His (1362C) mediante un procedimiento habitual que utiliza marca His.

Posteriormente, se preparó una solución enzimática de mTOR que contenía la enzima de mTOR con marca His (1362C) que se ha mencionado en lo que antecede y 8 μ g/ml de péptido biotinilado (Biotina-Ahx-KKANQVFLGFTYVAPSVLESVKE-amida [Sigma]), así como HEPES 50 mM (pH 7,5), MnCl₂ 20 mM, 1 mg/ml de BSA, una cantidad adecuada de cóctel inhibidor de proteasa (Complete EDTA free, Roche Ltd.), 100 ng/ml de caliculina A, y 4 μ g/ml de cantaridina como otros componentes.

El compuesto de prueba se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyó en serie con solución de ATP 20 μ M (HEPES 50 mM (pH 7,5), ATP 20 μ M) para obtener las concentraciones que se requieren para el ensayo. Se añadieron 5 μ l de esta solución de compuestos a cada pocillo de una placa de color blanco de pequeño volumen de 384 pocillos fabricada por Greiner Bio-One Co., Ltd.

Se añadieron 5 μ l de la solución enzimática de mTOR al pocillo que se ha mencionado en lo que antecede que contiene el compuesto de prueba y se dejó que la mezcla resultante reposara durante 3 horas a temperatura ambiente para que avanzara una reacción enzimática.

El mismo procedimiento se realizó usando una solución que se obtiene mediante la disolución de DMSO en solución de ATP 20 μ M como un control positivo y una solución que se obtiene mediante la disolución de DMSO en tampón de HEPES 50 mM (pH 7,5) como un control negativo.

(2) Detección de reacción enzimática

Después de la reacción enzimática, 5 µl de cada uno de una solución de europio (una solución que se obtiene mediante la disolución de IgG anti-ratón - criptato [SCETI Medical Labo K. K.] y anticuerpo anti-S6K fosforilada [Thr389] [Cell Signaling Technology Inc.] en HEPES 50 mM [pH 7,5], EDTA 100 mM, y 1,5 mg / ml de BSA) y una solución de XL665 (una solución que se obtiene mediante la disolución de estreptavidina-XL 665 [SCETI Medical Labo K. K.] en HEPES 50 mM [pH 7,5], EDTA 100 mM, KF 0,8 M, y 1,5 mg / ml de BSA) se añadieron en este orden y se mezclaron y se dejó que la mezcla resultante reposara durante una noche a 4 °C. Al día siguiente, la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y, a continuación, se irradió con luz de excitación de 337 nm y se midió la fluorescencia a 620 y 665 nm con RUBYstar (BMG LABTECH JAPAN Ltd.).

La actividad inhibidora de mTOR (%) se calculó usando la relación calculada a partir de los valores medidos como un indicador de la actividad enzimática. En el presente caso, la relación se calculó mediante la siguiente fórmula (1).

$$\text{Relación} = 10.000 \times \text{fluorescencia a 665 nm} / \text{fluorescencia a 620 nm} \quad (1)$$

La actividad inhibidora enzimática de mTOR (%) se calculó mediante la siguiente fórmula (2).

$$\text{Actividad inhibidora enzimática de mTOR (\%)} = 100 \times [(P - S) / (P - N)] \quad (2)$$

P: Relación en pocillo de control positivo
N: Relación en pocillo de control negativo
S: Relación en pocillo que contiene el compuesto de prueba

Además, se creó una curva óptima usando las concentraciones de las soluciones de compuesto de prueba diluidas en serie y la actividad inhibidora enzimática de mTOR (%) a cada concentración para obtener la concentración que muestra un 50 % de inhibición como el valor de GI₅₀ de la actividad inhibidora enzimática de mTOR.

Los valores de GI₅₀ frente a mTOR de los compuestos de los Ejemplos 8 a 9, 11, 57, 60, 62 a 71, 75 a 76, 79, 83, 85, 96, 98, 101 a 102, 105 a 113, 115 a 117, 120, 122 a 127, 130 y 134 fueron más bajos que 10 nM, y los de los compuestos de los Ejemplos 1 a 3, 5, 10, 13 a 14, 38, 49, 51, 53, 56, 58 a 59, 61, 77, 80 a 82, 84, 86 a 87, 89 a 95, 97, 99 a 100, 103 a 104, 114, 119, 129, y 131 a 132 fueron 10 nM o más altos y más bajos que 30 nM, y los de los compuestos de los Ejemplos 4, 16, 19 a 20, 23, 25, 27, 30 a 31, 39, 41 a 42, 45 a 46, 50, 52, 54 a 55 y 88 fueron 30 nM o más altos y más bajos que 100 nM, y los de los compuestos de los Ejemplos 6, 7, 15, 17, 18, 24, 26, 28, 29, 34, 36, 37, 40, 43, 47, 48 y 128 fueron 100 nM o más altos y más bajos que 500 nM, y los de los compuestos de los Ejemplos 21, 22, 32, 33, 35, 44, 72 y 73 fueron 500 nM o más altos.

Ejemplo de prueba 3 Ensayo de compuesto de prueba *in vitro*: Prueba de inhibición del crecimiento celular

Después de que una cepa de células cancerígenas cultivadas se tratara con un compuesto de prueba durante un periodo predeterminado, se realizó una prueba de inhibición del crecimiento celular mediante la medición del recuento de células vivas mediante el procedimiento de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT).

Se sembraron cepa de células cancerígenas de endometrio humano AN3CA, cepa de células cancerígenas de ovario humano IGROV1, y cepa de células cancerígenas de colon humano HT29 en una placa de 96 pocillos a 5000, 1000, y 5000 células, respectivamente, por pocillo. Al día siguiente de la siembra, se añadió un compuesto de prueba que tiene una concentración predeterminada y el cultivo se continuó a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 3 días. En el día final de cultivo, se añadió una solución de reacción de MTT y la mezcla resultante se hizo reaccionar durante 4 horas para formar formazán mediante las deshidrogenasas contenidas en células vivas. Posteriormente, el caldo de cultivo se retiró, se añadió DMSO para solubilizar el formazán, y la cantidad de formazán producido se determinó mediante la medición de la absorbancia a 540 nm usando un lector de microplacas.

Debido a que se habían confirmado correlaciones de la cantidad de formazán producido y el recuento de células vivas, la tasa de crecimiento celular se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa de crecimiento celular (T / C \%)} \text{ después de la adición del compuesto de prueba} = 100 \times [(B - C) / (A - C)]$$

A: Absorbancia de pocillo que no contiene compuesto de prueba (día final de cultivo)
B: Absorbancia de pocillo que contiene compuesto de prueba (día final de cultivo)
C: Absorbancia de pocillo inmediatamente antes de la adición del compuesto de prueba (al día siguiente de la siembra celular)

Además, se obtuvo la tasa de crecimiento celular a cada concentración de soluciones de compuesto de prueba diluidas en serie, y la concentración del compuesto de prueba que daba como resultado un 50 % de tasa de crecimiento se obtuvo como el valor de GI₅₀ a partir de dos concentraciones que incluían el 50 % entre las mismas y se seleccionaron las tasas de crecimiento.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 43, 45 a 73, 75 a 77, 79 a 117, 119 a 120, y 122 a 134 en la presente solicitud mostraron un efecto anti-celular frente a cepa de células cancerígenas de endometrio humano AN3CA, cepa de células cancerígenas de ovario humano IGROV1, y cepa de células cancerígenas de colon humano HT29 a unas concentraciones de 5 µM o más bajas.

- 5 Ejemplo de prueba 4 Ensayo de compuesto de prueba *in vivo*: ensayo de inhibición de fosforilación de Akt y de S6 en xenoinjerto

Una sección tumoral se preparó a partir de una masa tumoral de cepa de células cancerígenas de endometrio humano AN3CA formada en un ratón desnudo hembra como un tumor transplantado de forma subcutánea y un modelo de xenoinjerto se preparó mediante el trasplante de forma subcutánea del tumor a un ratón desnudo hembra. El compuesto de prueba a una concentración predeterminada se administró por vía oral. Después de un tiempo predeterminado, el ratón anestesiado se desangró hasta la muerte, y se aisló una masa tumoral. La masa tumoral se trituró usando un tampón de lisis que contiene inhibidores de proteasas y enzimas de desfosforilación (Cell Signaling Technology, Inc.) y el sobrenadante se separó por centrifugación para obtener un extracto tumoral. El contenido en proteínas del extracto tumoral se midió usando un Kit de Ensayo de Proteínas DC (Bio-Rad Laboratories, Inc.) y las condiciones de fosforilación de Akt (treonina 308) y S6 (serina 235 y 236) se analizaron por una técnica habitual de transferencia de western usando extractos tumorales que contienen la misma cantidad de proteína. El anticuerpo primario y el anticuerpo secundario que se usan para detectar cada molécula fueron anticuerpo de conejo anti-fosfo-Akt (T308) y anticuerpo de IgG de cabra anti-conejo marcado con HRP o anticuerpo anti-fosfo-S6 de ratón (S235 / 236) y anticuerpo de IgG de oveja anti-ratón marcado con HRP.

- 20 Se cuantificó la intensidad de señal detectada usando un analizador de imágenes Typhoon 9400 (GE Healthcare), y la tasa de inhibición de fosforilación (%) se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Actividad inhibidora de fosforilación (\%)} \text{ de Akt y S6 después del tratamiento con compuesto de prueba} = 100 - 100 \times (B / A)$$

25 A: Intensidad de señal obtenida a partir de proteína fosforilada en masa tumoral aislada de ratón sin tratar con compuesto de prueba

B: Intensidad de señal obtenida a partir de proteína fosforilada en masa tumoral aislada de ratón tratado con compuesto de prueba

- 30 Los compuestos de los Ejemplos 3, 6, 8, 60 a 61, 63, 68 a 71, 75 a 77, 79, 81 a 90, 92 a 93, 95 a 96, 100 a 104, 106 a 116, 131 a 133 en la presente solicitud mostraron más de un 60 % de inhibición de la fosforilación de Akt a la dosis de 10 mg / kg después de 6 h a partir de la dosificación en el xenoinjerto.

Los compuestos de los Ejemplos 53 a 54, 57, 62, 64 a 67, 80, 97 a 99, 105, 117, 119, 128, 130, 134 en la presente solicitud mostraron de un 30 % a un 60 % de inhibición de la fosforilación de Akt a la dosis de 10 mg / kg después de 6 h a partir de la dosificación en el xenoinjerto.

- 35 Los compuestos de los Ejemplos 3, 8, 57, 60 a 65, 68 a 71, 75 a 77, 79 a 86, 90, 92 a 93, 96, 98, 100 a 116, 119, 130 a 134 en la presente solicitud mostraron más de un 90 % de inhibición de la fosforilación de S6 a la dosis de 10 mg / kg después de 6 h a partir de la dosificación en el xenoinjerto.

Los compuestos de los Ejemplos 66 a 67, 88 a 89, 95, 97, 117, 129 en la presente solicitud mostraron un de un 70 % a un 90 % de inhibición de la fosforilación de S6 a la dosis de 10 mg / kg después de 6 h a partir de la dosificación en el xenoinjerto.

- 40 Ejemplo de prueba 5 Ensayo de compuesto de prueba *in vivo*: Ensayo de efecto antitumoral usando un modelo de trasplante subcutáneo de ratón

Se preparó una sección tumoral a partir de una masa tumoral de cepa de células cancerígenas de endometrio humano AN3CA formada en un ratón atímico hembra como un tumor transplantado de forma subcutánea y, a continuación, se preparó un modelo de xenoinjerto mediante el trasplante de la sección tumoral en un ratón atímico hembra. Los ratones que portaban tumor que tenían un volumen tumoral estimado (diámetro largo x diámetro corto x diámetro corto / 2) de 80 a 200 mm³ se dividieron, de tal modo que no debería haber diferencia significativa alguna en cuanto al volumen tumoral y el peso corporal estimados medios en comparación con el grupo de control negativo para realizar la prueba. El compuesto de prueba se administró por vía oral a una dosis predeterminada durante 8 días consecutivos. Al día siguiente del día final de administración, los ratones que portaban tumor se anestesiaron y se desangraron hasta la muerte y se aisló una masa tumoral para medir el peso del tumor (los compuestos de los Ejemplos 1, 3, 6, 8, 11, 12 y 14). Además, como una prueba similar, el compuesto de prueba se administró por vía oral durante 5 días consecutivos, los animales se sacrificaron en el día final de administración, y se midió el peso del tumor (los compuestos de los Ejemplos 60, 63, 75, 77, 79, 89, 92, 107, 108, 109, 110 y 127).

En la totalidad de las pruebas, el efecto antitumoral se calculó mediante la siguiente fórmula.

ES 2 452 541 T3

$$\left\{ 1 - \left(\frac{\text{peso del tumor en grupo de tratamiento con compuesto}}{\text{peso del tumor en grupo de control negativo}} \right) \right\} \times 100$$

Los resultados se muestran en la Tabla 19.

[Tabla 19]

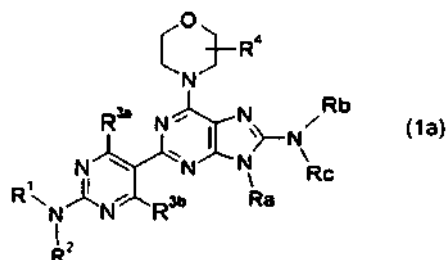
	Dosis (mg / kg / día)	Efecto antitumoral (tasa de inhibición de crecimiento tumoral)
Compuesto del Ejemplo 1	10	92
	5	79
Compuesto del Ejemplo 2	10	70
	5	44
Compuesto del Ejemplo 3	10	86
	5	75
Compuesto del Ejemplo 6	10	69
	5	66
Compuesto del Ejemplo 8	5	93
	2,5	72
Compuesto del Ejemplo 10	20	73
	10	39
Compuesto del Ejemplo 11	5	85
	2,5	64
Compuesto del Ejemplo 12	20	71
	10	61
Compuesto del Ejemplo 14	10	82
	5	64
Compuesto del Ejemplo 53	10	68
	5	45
Compuesto del Ejemplo 54	20	82
	10	74
Compuesto del Ejemplo 55	20	59
	10	32
Compuesto del Ejemplo 60	b	89
	1,5	64
Compuesto del Ejemplo 63	3,5	88
	0,875	52
Compuesto del Ejemplo 75	7,5	77
	1,875	44
Compuesto del Ejemplo 77	15	84
	3,75	47
Compuesto del Ejemplo 79	10	59
	2,5	27
Compuesto del Ejemplo 81	10	74
	5	37
Compuesto del Ejemplo 88	10	54
	5	30
Compuesto del Ejemplo 89	10	69
	5	56
Compuesto del Ejemplo 90	10	80
	5	40

(continuación)

	Dosis (mg / kg / día)	Efecto antitumoral (tasa de inhibición de crecimiento tumoral)
Compuesto del Ejemplo 92	10	61
	5	52
Compuesto del Ejemplo 93	5	54
	2,5	42
Compuesto del Ejemplo 95	10	62
	5	44
Compuesto del Ejemplo 100	5	62
	2,5	53
Compuesto del Ejemplo 101	5	69
	2,5	42
Compuesto del Ejemplo 102	5	64
	2,5	54
Compuesto del Ejemplo 107	5	76
	1,25	46
Compuesto del Ejemplo 108	10	82
	2,5	53
Compuesto del Ejemplo 109	7,5	80
	1,875	42
Compuesto del Ejemplo 110	7,5	73
	1,875	43
Compuesto del Ejemplo 127	10	79
	5	69

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1a) o una sal del mismo:



en la que

- 5 cada uno de R¹ y R² representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, o un átomo de hidrógeno,
- 10 cada uno de R^{3a} y R^{3b} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno,
- 15 R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A o un átomo de hidrógeno,
- Ra representa un grupo representado por -Y-R⁵, en el que
- 20 Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₆,
- R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo tetrahydrofuranoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, un grupo tetrahidropiranoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo D, un grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, o un grupo piridinilo que puede tener uno
- 25 o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo D, y
- cada uno de Rb y Rc representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo E o un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo E:

- 30 Grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆, un grupo ciano, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ y un grupo oxo;
- 35 Grupo B: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆, un grupo ciano, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ y un grupo alquilcarbonilamino C₁-C₆;
- Grupo D: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilcarbonilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil C₃-C₈ alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ y un grupo arilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A; y
- 40 Grupo E: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o
- 45 más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonil C₁-C₆ alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonilamino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonil alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilamino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonil alquilamino C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonilamino alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados

de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonyl alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonylamino alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonyl alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo ciano, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo oxo, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo cicloalquilcarbonilo C₃-C₈ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo cicloalquil C₃-C₈ alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilsulfonyl C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilaminocarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonyl C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilsulfonyl C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo alquilaminosulfonyl C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilaminosulfonyl C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo arilsulfonyl que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroarilsulfonyl que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroaril alquilsulfonyl C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un grupo heteroaril alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, y un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



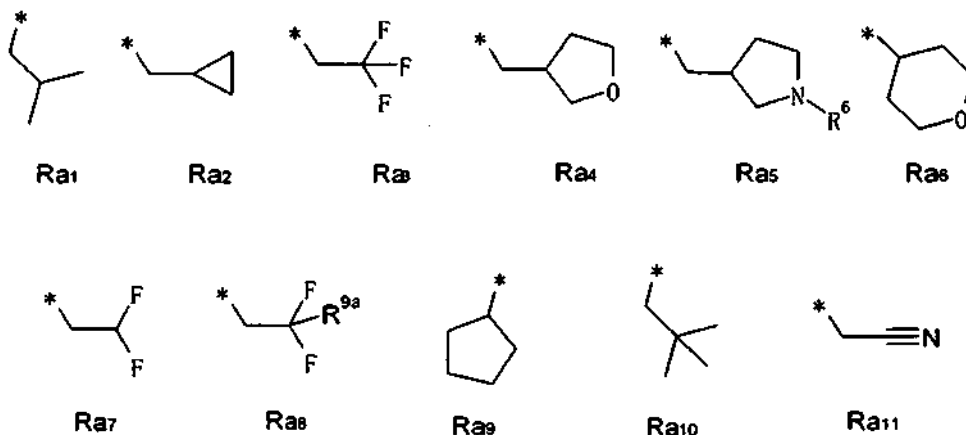
en la que n es cualquiera de 0 a 3, el Anillo A representa cualquiera de un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piridina, un anillo de morfolina, y un anillo de piperazina, y un átomo o átomos de carbono que constituyen el anillo pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que cada uno de R^{3a} y R^{3b} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una sal del mismo, en el que R¹ y R² son una combinación de un grupo alquilo C₁-C₆ y un átomo de hidrógeno o ambos representan un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, en el que R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno.

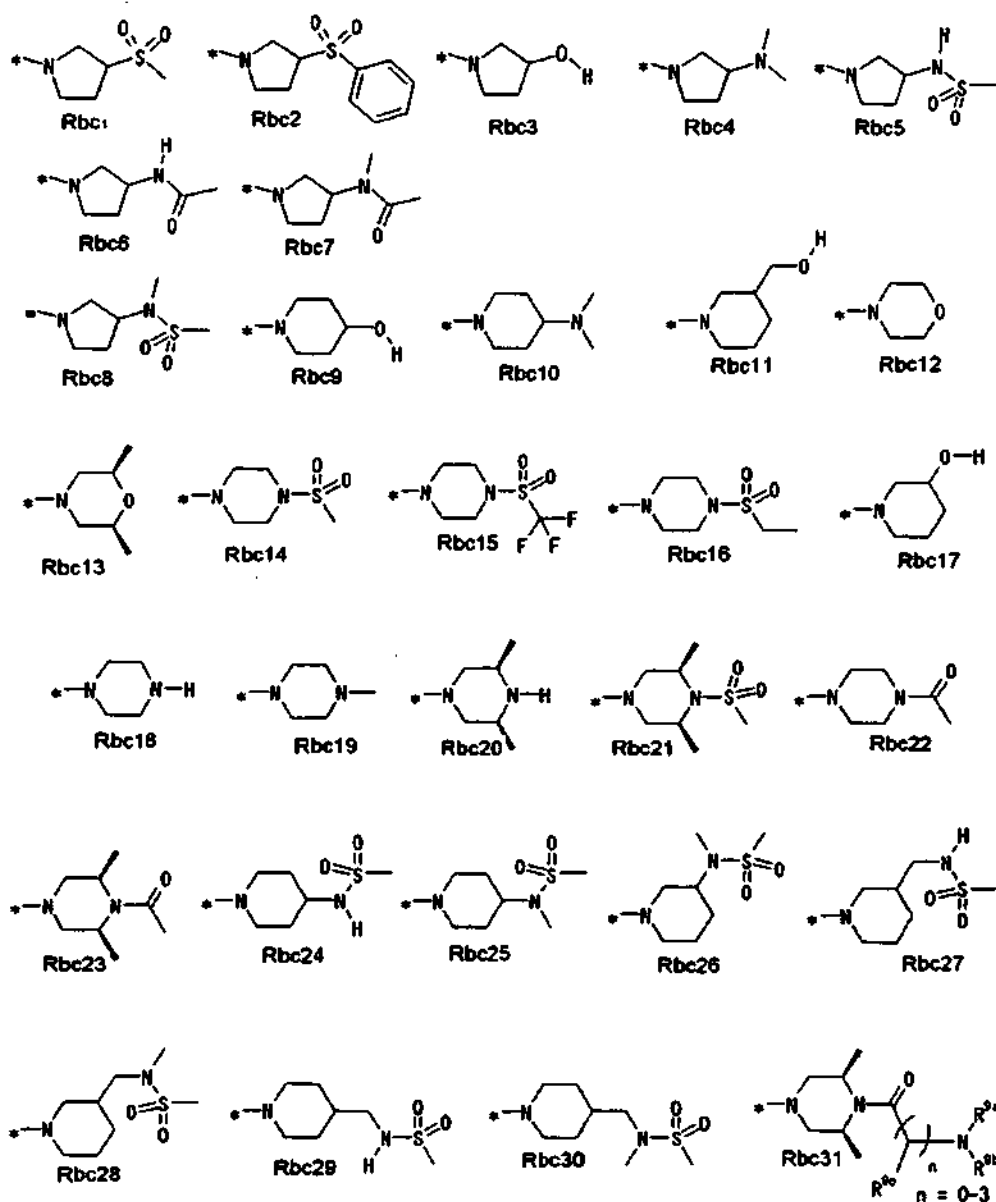
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en el que Ra representa uno cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Ra₁ a Ra₁₁:

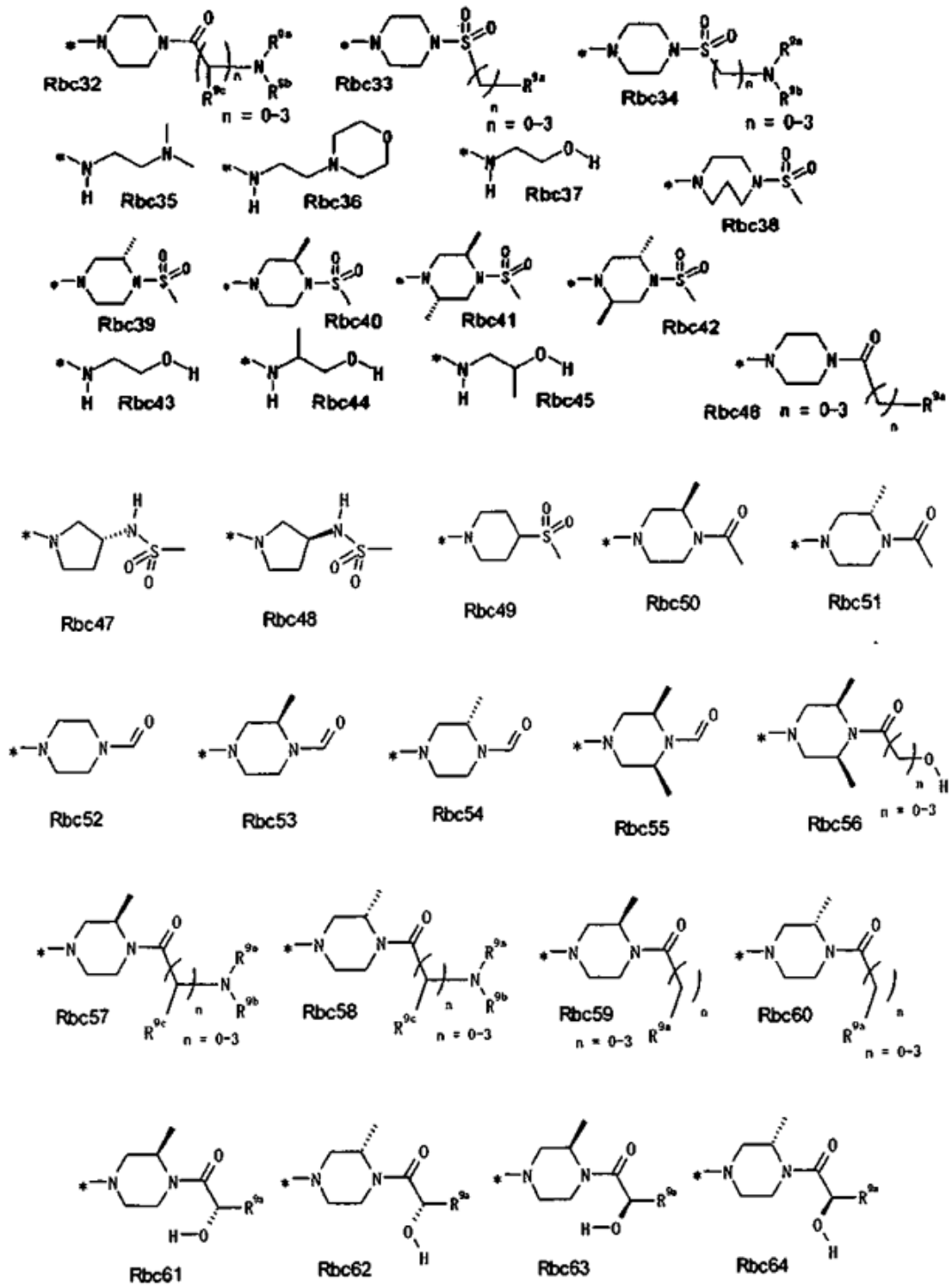


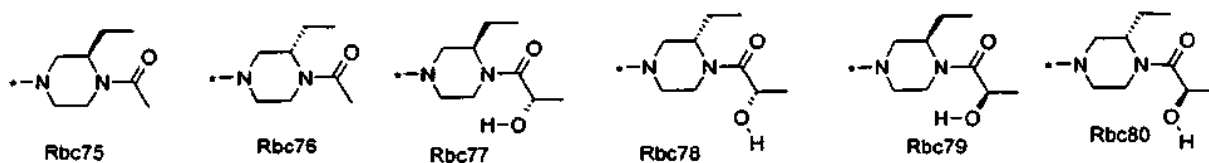
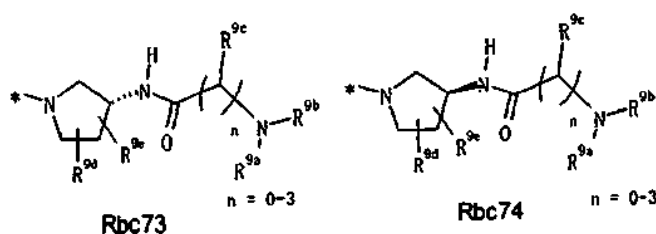
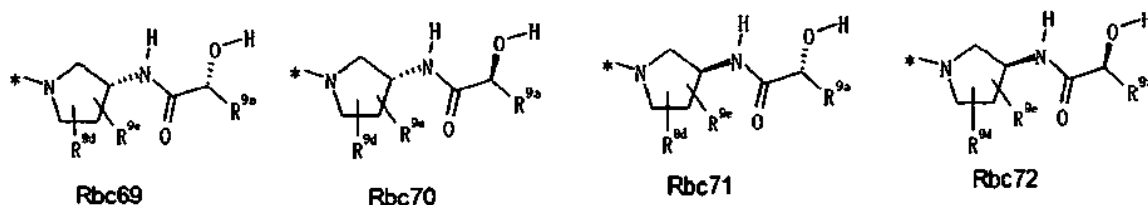
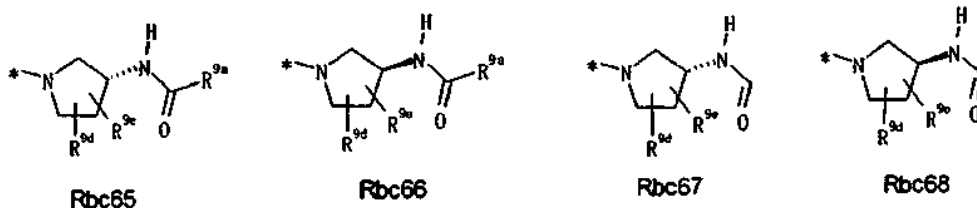
en las que, en la fórmula Ra₅, R⁶ representa -SO₂R⁸ o -COR⁸, en los que R⁸ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes y, en la fórmula Ra₈, R^{9a} representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino alquilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi alquilo C₁-C₆, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo, en el que, cuando Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, el resto de grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros es un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperazina, o un anillo de piperidina.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal del mismo, en el que Rb, Rc, o un grupo formado por Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, son uno cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Rbc1 a Rbc80:

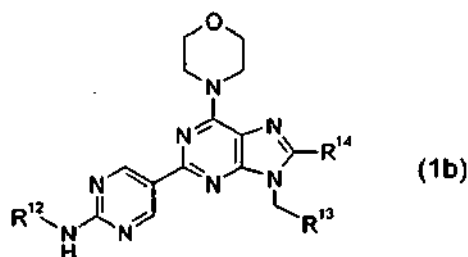




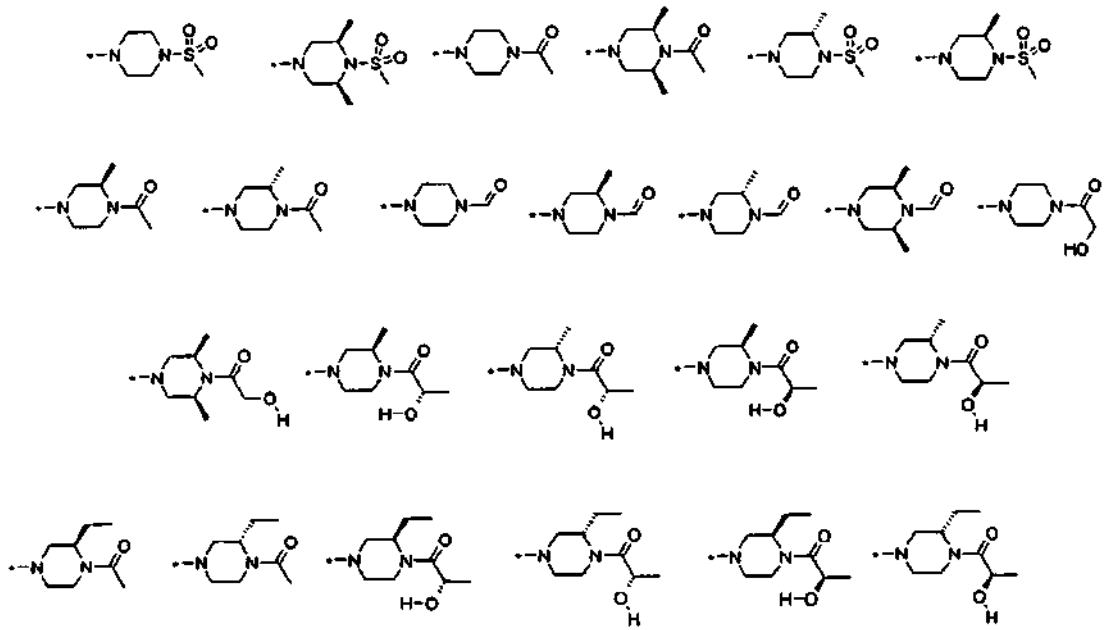


5 en las que, en las fórmulas Rbc1 a Rbc80, cada uno de R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{10} y R^{11} representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo amino alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di-alquilamino C_1-C_6 , un grupo hidroxil alquilo C_1-C_6 , un grupo carboxi alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, y cada uno de R^{9d} y R^{9e} representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo amino alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di-alquilamino C_1-C_6 , un grupo hidroxil alquilo C_1-C_6 , un grupo carboxi alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de dicho Grupo A, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo representado por $NH-R^{10}$, o un grupo representado por $NR^{10}R^{11}$.

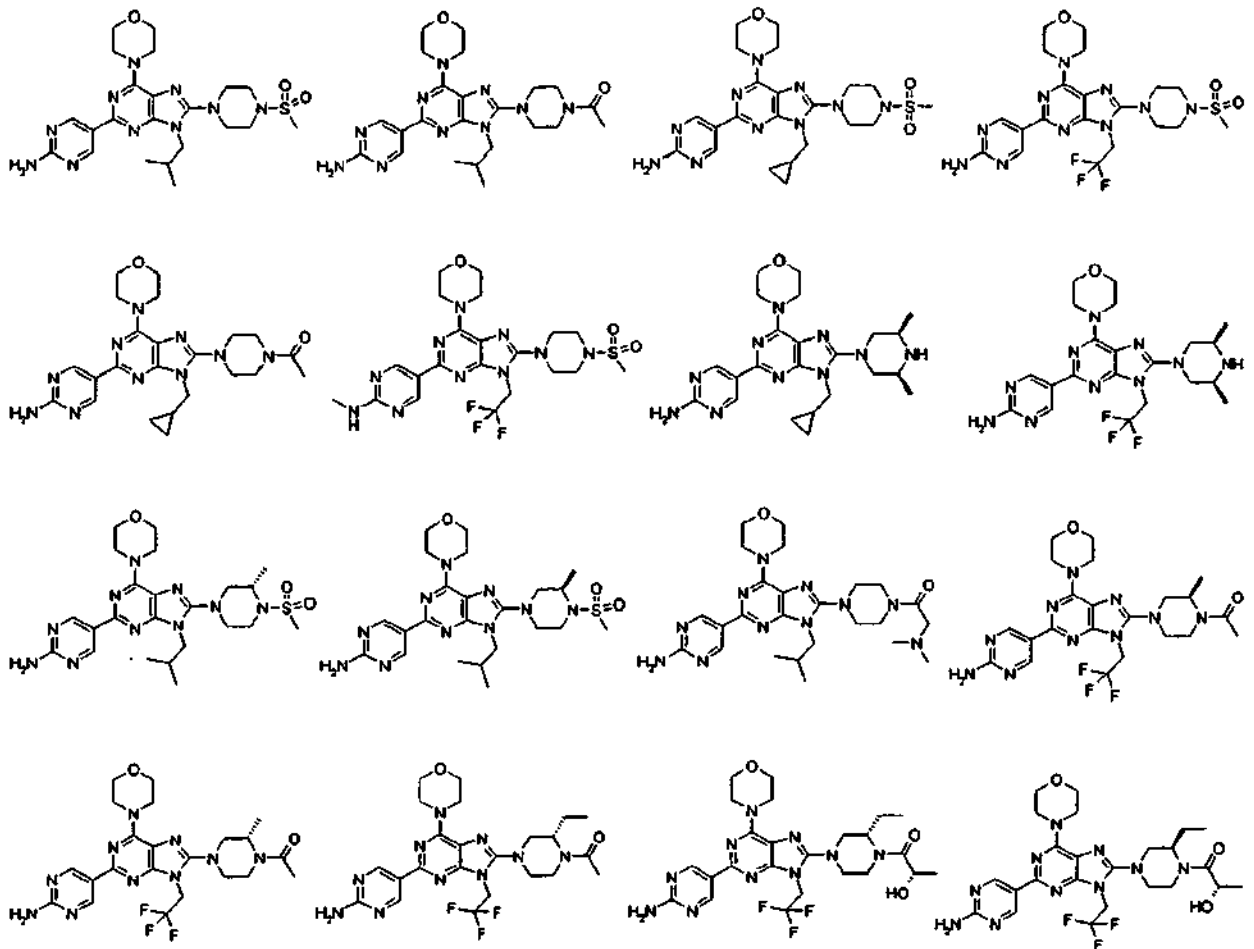
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por una fórmula general (1b) o una sal del mismo:

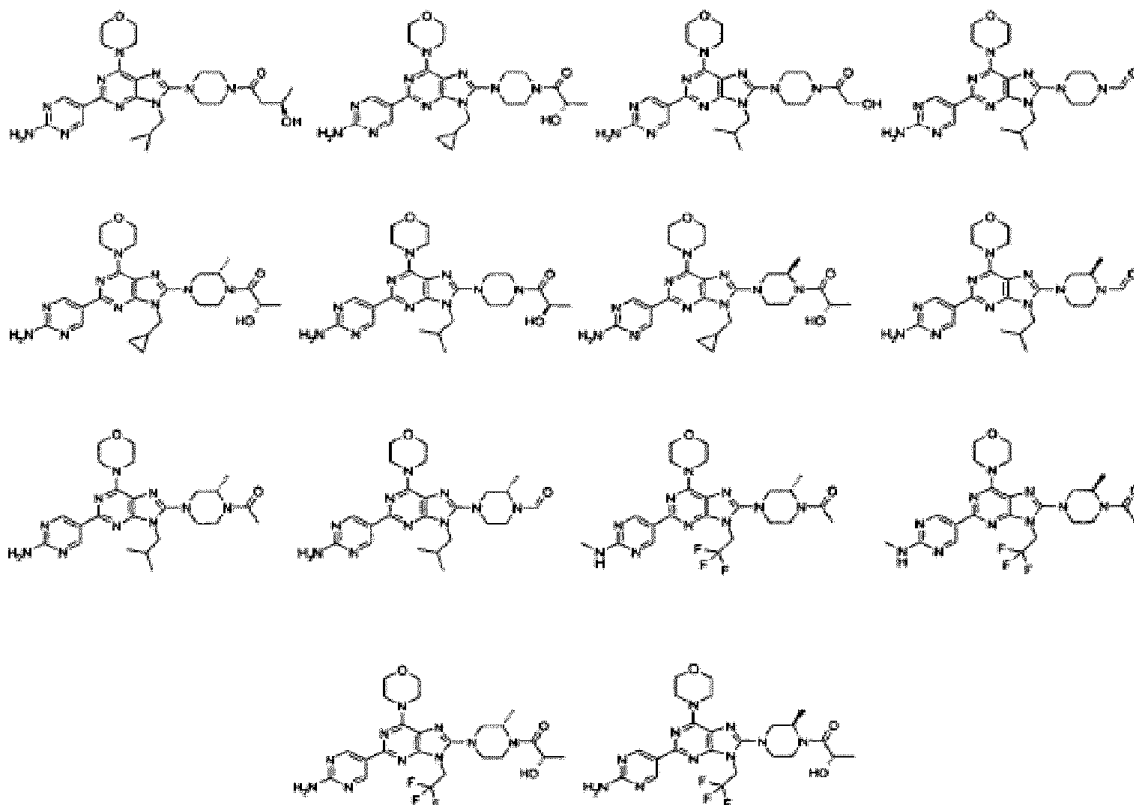


15 en la que
 R^{12} representa grupo metilo o hidrógeno,
 R^{13} representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener de uno a tres átomos de halógeno o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 ,
 R^{14} representa uno cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas:

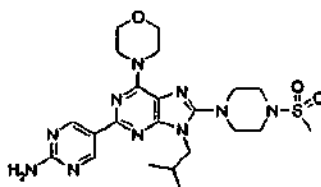


9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal del mismo, estando el compuesto seleccionado del grupo constituido por:

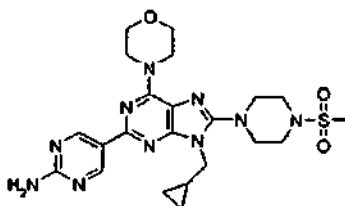




10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 representado por la siguiente fórmula:

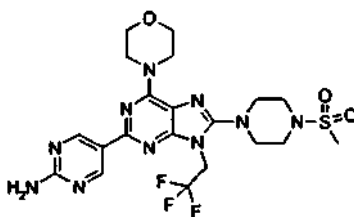


11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 representado por la siguiente fórmula:

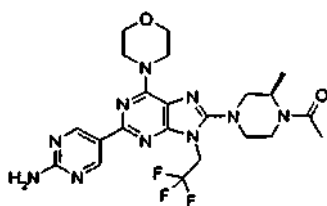


5

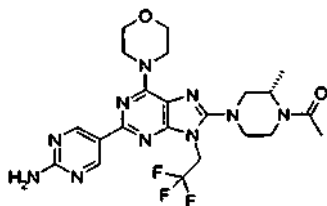
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 representado por la siguiente fórmula:



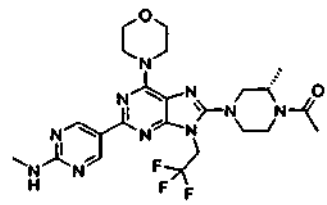
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 representado por la siguiente fórmula:



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 representado por la siguiente fórmula:

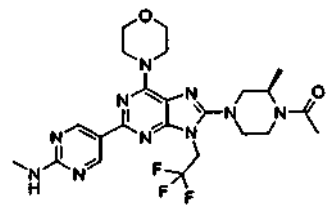


15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 representado por la siguiente fórmula:

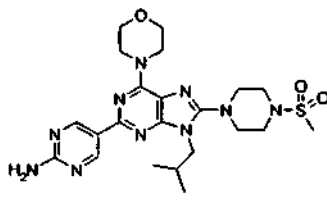


5

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 representado por la siguiente fórmula:

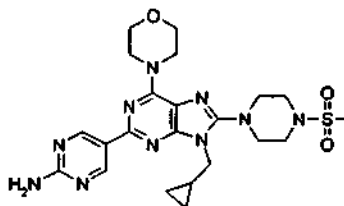


17. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



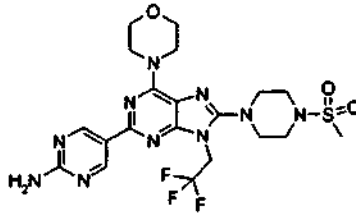
10

18. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:

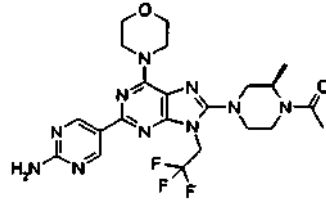


15

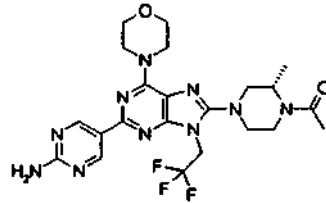
19. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



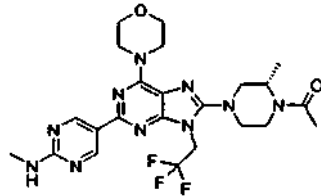
20. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



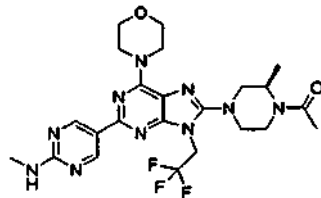
5 21. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



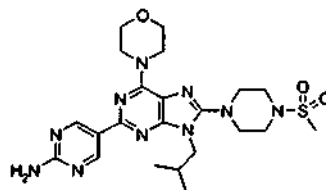
22. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



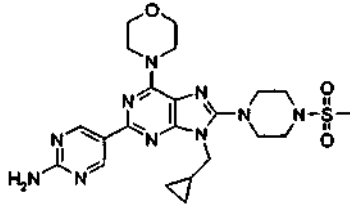
10 23. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un metanosulfonato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



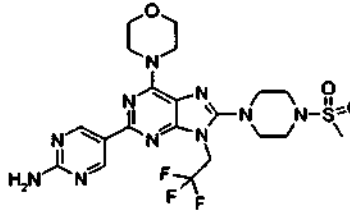
15 24. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



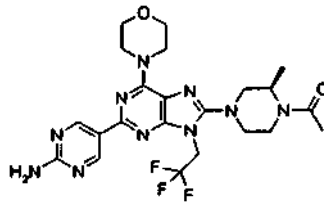
25. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



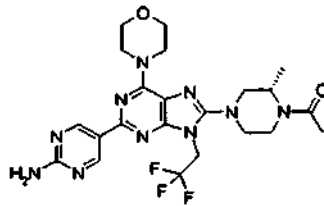
5 26. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



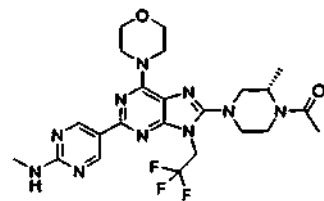
27. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal s un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



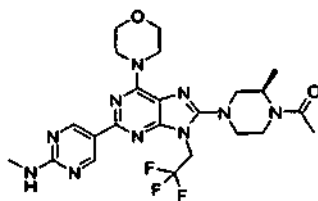
10 28. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



29. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



15 30. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, siendo la sal un sulfato del compuesto representado por la siguiente fórmula:



31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo, para su uso como un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K).
33. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo, para su uso como un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).
34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo, para su uso como un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).
- 10 35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de un tumor.
36. El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el tumor está seleccionado entre el siguiente grupo: tumor de cerebro, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, cáncer de útero y melanoma.
- 15 37. El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el tumor tiene una mutación o mutaciones de PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina).
38. El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el tumor tiene sobreexpresión de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).
- 20 39. El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el tumor tiene una mutación o mutaciones de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).
40. El compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el tumor tiene un nivel de fosforilación activado de Akt.
41. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar un tumor.
- 25 42. El uso de acuerdo con la reivindicación 41, en el que el tumor está seleccionado entre el siguiente grupo: tumor de cerebro, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, cáncer de útero y melanoma.
43. El uso de acuerdo con la reivindicación 41, en el que el tumor tiene una mutación o mutaciones de PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina).
- 30 44. El uso de acuerdo con la reivindicación 41, en el que el tumor tiene sobreexpresión de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).
45. El uso de acuerdo con la reivindicación 41, en el que el tumor tiene una mutación o mutaciones de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).
46. El uso de acuerdo con la reivindicación 41, en el que el tumor tiene un nivel de fosforilación activado de Akt.