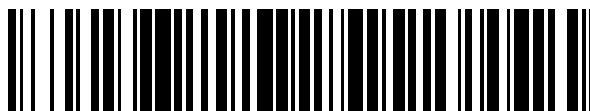


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 270**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2010 E 10771416 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2491037**

54 Título: **Derivados de quinazolin-4(3H)-ona usados como inhibidores de PI3 cinasa**

30 Prioridad:

19.10.2009 GB 0918249

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

16.07.2014

73 Titular/es:

**RESPIVERT LIMITED (100.0%)
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG, GB**

72 Inventor/es:

**KING-UNDERWOOD, JOHN;
ITO, KAZUHIRO;
MURRAY, PETER JOHN;
HARDY, GEORGE;
BROOKFIELD, FREDERICK ARTHUR y
BROWN, CHRISTOPHER JOHN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 477 270 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolin-4(3H)-ona usados como inhibidores de PI3 cinasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a compuestos que son inhibidores de fosfoinositida 3-cinasas, (PI3 cinasas). En particular, la invención se refiere a compuestos que inhiben el subtipo delta de PI3 cinasa y opcionalmente, además, sus subtipos gamma y alfa, y a su uso en terapia, incluyendo en combinaciones farmacéuticas, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades inflamatorias del pulmón, tales como COPD y asma. La descripción también se extiende a métodos para preparar dichos compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 Antecedentes de la invención

15 Las cinasas lipídicas catalizan la fosforilación de lípidos para producir especies implicadas en la regulación de un amplio intervalo de procesos fisiológicos, incluyendo la migración y adhesión celulares. Las PI3-cinasas pertenecen a esta clase de enzimas, y son proteínas asociadas a la membrana que catalizan la fosforilación de lípidos, los cuales están ellos mismos asociados con membranas celulares. La isoforma PI3-cinasa delta (δ) (PI3 cinasa δ) es una de las cuatro isoformas de PI3 cinasas de tipo I responsable de generar diversas fosfoinositidas 3'-fosforiladas, que median la señalización celular y que están implicadas en un número de procesos celulares tales como inflamación, señalización de factores de crecimiento, transformación maligna e inmunidad (véase el repaso de Rameh, L. E. y Cantley, L. C. J. Biol. Chem., 1999, 274:8347-8350).

20 La implicación de PI3 cinasas en el control de la inflamación se ha confirmado en varios modelos usando inhibidores de pan-PI3 cinasas, tales como LY-294002 y wortmanina (Ito, K. et al., J Pharmacol. Exp. Ther., 2007, 321:1-8). Se han llevado a cabo estudios recientes usando inhibidores selectivos de PI3 cinasas o en ratones genosuprimidos que carecen de una isoforma específica de la enzima. Estos estudios han demostrado el papel de las rutas controladas por enzimas PI3 cinasas en la inflamación. Se encontró que el inhibidor selectivo de PI3 cinasa δ IC-87114 inhibe la hipersensibilidad de las vías respiratorias, la liberación de IgE, la expresión de citocinas proinflamatorias, la acumulación de células inflamatorias en el pulmón y la permeabilidad vascular en ratones expuestos a ovoalbúmina sensibilizados a ovoalbúmina [Lee, K. S. et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2006, 118:403-409 y Lee, K. S. et al., FASEB J., 2006, 20:455-65]. Además, IC-87114 redujo la acumulación de neutrófilos en los pulmones de ratones y la función de los neutrófilos, estimulada por TNF α [Sadhu, C. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 308:764-9]. La isoforma de PI3 cinasa δ es activada por insulina y otros factores de crecimiento, así como citocinas inflamatorias y de señalización de proteínas acopladas a proteína G. Recientemente, se ha dado a conocer que el inhibidor TG100-115 de PI3 cinasa dual δ/γ inhibe eosinofilia pulmonar, interleucina-13 así como la acumulación de mucina y la hipersensibilidad de las vías respiratorias en el modelo murino, cuando se administra mediante una forma de aerosol. Los mismos autores también dan a conocer que el compuesto fue capaz de inhibir la neutrofilia pulmonar provocada por LPS o humo de cigarrillo [Doukas, J. et al., J Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 328:758-765].

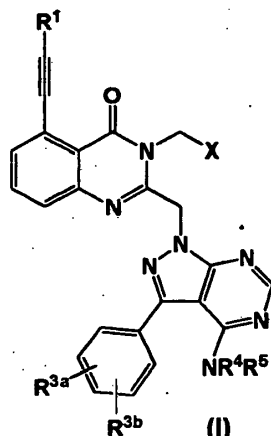
35 Puesto que también es activada por estrés oxidativo, es probable que la isoforma de PI3 cinasa δ sea importante como una diana para la intervención terapéutica en aquellas enfermedades en las que está implicado un nivel elevado de estrés oxidativo. Los mediadores aguas abajo de la ruta de transducción de señales de PI3 cinasa incluyen Akt (una serina/reonina proteína cinasa) y la diana de mamífero de rapamicina, la enzima mTOR. Un trabajo reciente ha sugerido que la activación de PI3 cinasa δ , que conduce a la fosforilación de Akt, es capaz de inducir un estado de resistencia a corticosteroides en células de otro modo sensibles a corticosteroides [To, Y. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182:897-904]. Estas observaciones han conducido a la hipótesis de que esta cascada de señalización podría ser un mecanismo responsable de la insensibilidad de la inflamación a corticosteroides observada en los pulmones de pacientes que sufren COPD, así como aquellos asmáticos que fuman, sometiendo de ese modo a sus pulmones a un mayor estrés oxidativo. De hecho, se ha sugerido que la teofilina, un compuesto usado en el tratamiento tanto de COPD como del asma, invierte la insensibilidad a esteroides mediante mecanismos que implican la interacción con rutas controladas por PI3 cinasa δ [To, Y. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182:897-904].

40 Actualmente, el pilar del tratamiento tanto para asma como para COPD es la terapia inhalada, usando una combinación de corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas β_2 , según se juzgue clínicamente apropiado. Una vía de abordar las necesidades médicas no satisfechas en COPD y asma es identificar nuevos agentes terapéuticos, por ejemplo adecuados para uso como medicamentos inhalados, que tienen el potencial de proporcionar un beneficio significativo cuando se usan como una monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos procedentes de estas tres clases farmacológicas. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de

55 identificar y desarrollar inhibidores selectivos de isoformas de PI3 cinasas que tengan el potencial para proporcionar mayor eficacia terapéutica en asma, COPD y otras enfermedades inflamatorias.

Sumario de la invención

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que

5 R^1 es H, una cadena de alquilo C_{1-15} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que opcionalmente uno o más carbonos (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, convenientemente 1 ó 2, en particular 1) se sustituye o sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, (por ejemplo, un grupo CH₂ se sustituye por O, o por NH, o por S, o por SO₂, o un grupo -CH₃ en el extremo de la cadena o en una ramificación se sustituye por OH o por NH₂), en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos (por ejemplo 1 a 3, tal como 2 grupos) seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo,

10 teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:

15 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -hidroxilo, -alquilo de C_{1-6} , -alcoxi de C_{1-6} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -alquil C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -haloalquilo de C_{1-6} , amino, -mono-alquilo de C_{1-4} o -dialquil C_{2-8} -amino, -mono-acil C_{1-4} o -diacil C_{2-8} -amino, -alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸-alquil C_{0-6} S(O)_palquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{0-6} , -NR⁸alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸alquil C_{0-6} -C(O)alquilo de C_{0-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C_{0-6} -C(O)alquilo de C_{1-6} ; y/o un arilo, heterociclilo o carbociclilo;

20 X es arilo de C_{6-10} o heteroarilo de C_{5-9} , cada uno sustituido con R^{2a} y con R^{2b}, en los que R^{2a} se selecciona de hidrógeno, -alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -alquil C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_qalquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸alquil C_{0-6} -S(O)_palquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)OH, -alquil C_{0-6} -C(O)O-alquilo de C_{1-6} , -NR⁸alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸alquil C_{0-6} -C(O)alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷ y -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} ; y

25 R^{2b} se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , y -alquil C_{0-6} -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} ;

R^{3a} es hidroxilo;

R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , y -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} ;

R⁴ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;

30 R⁵ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;

R⁶ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

R⁷ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

R⁸ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

p es 0 o un número entero de 1 ó 2;

35 q es 0 o un número entero de 1 ó 2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea 6-(2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N,N-bis(2-metoxietil)hex-5-inamida.

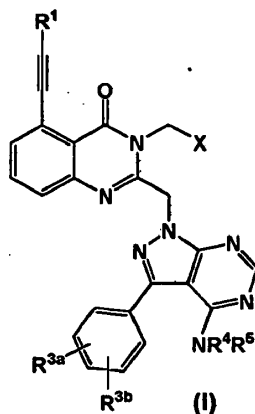
El compuesto renunciado se reivindica en el documento WO2012/052753.

5 En una realización, R¹ es H, una cadena de alquilo de C₁₋₁₂ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que opcionalmente uno o más carbonos (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, convenientemente 1 ó 2, en particular 1) se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, (por ejemplo, un grupo CH₂ se sustituye por O, o por NH, o por S, o por SO₂, o un grupo -CH₃ en el extremo de la cadena o en una ramificación se sustituye por OH o por NH₂), en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos (por ejemplo 1 a 3, tal como 2 grupos) seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo,

10 teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:

15 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -alquilo de C₁₋₆, -alcoxi de C₁₋₆, -alquil C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -alcoxi C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -hidroxialquilo de C₁₋₃, -haloalquilo de C₁₋₆, amino, -mono-alquil C₁₋₄ o -dialquil C₂₋₈-amino, -mono-acil C₁₋₄ o -diacil C₂₋₈-amino, -alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C₀₋₆-NR⁸-alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)O-alquilo de C₀₋₆, -NR⁸-alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷NR⁸alquil C₀₋₆-C(O)alquilo de C₀₋₆, alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C₀₋₆-C(O)alquilo de C₁₋₆; y/o arilo, heterociclilo o carbociclilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

20 R¹ es H, una cadena de alquilo de C₁₋₁₀ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que opcionalmente uno o más carbonos (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, convenientemente 1 ó 2, en particular 1) se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, (por ejemplo, un grupo CH₂ se sustituye por O, o por NH, o por S, o por SO₂, o un grupo -CH₃ en el extremo de la cadena o en una ramificación se sustituye por OH o por NH₂), en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos (por ejemplo 1 a 3, tal como 2 grupos) seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo,

25 teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:

30 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -alquilo de C₁₋₆, -alcoxi de C₁₋₆, -alcoxi C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -haloalquilo de C₁₋₆, amino, -mono-alquil C₁₋₄ o -dialquil C₂₋₈-amino, -mono-acil C₁₋₄ o -di-acil C₂₋₈-amino, -alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C₀₋₆-NR⁸-alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)O-alquilo de C₀₋₆, -N-alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, -N-alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₀₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆; y/o arilo, heterociclilo o carbociclilo;

35 X es arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de C₅₋₉, cada uno sustituido con R^{2a} y opcionalmente con R^{2b}, en los que R^{2a} es hidrógeno, -alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C₁₋₃, -alcoxi de C₁₋₃, -alcoxi C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -hidroxialquilo de C₁₋₃, -alquil C₀₋₆-S(O)_q-alquilo de C₁₋₃, -alquil C₀₋₆-S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C₀₋₆-NR⁸-alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)OH, -alquil C₀₋₆-C(O)O-alquilo de C₁₋₆, -N-alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸-alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷ y -alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆; y R^{2b} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₃, halo, ciano, -haloalquilo de C₁₋₃, -alcoxi de C₁₋₃, -alquil C₀₋₆-S(O)_q-alquilo de C₁₋₃;

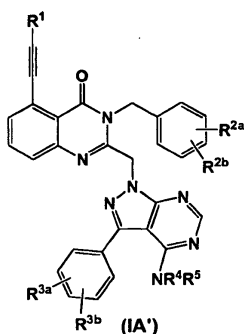
R^{3a} es hidroxilo;

40 R^{3b} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, -haloalquilo de C₁₋₃, -hidroxialquilo de C₁₋₃, -alcoxi de C₁₋₃, -S(O)_q-alquilo de C₁₋₃;

- R⁴ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₃;
 R⁵ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₃;
 R⁶ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;
 R⁷ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;
 5 R⁸ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;
 p es 0 o un número entero de 1 ó 2;
 q es 0 o un número entero de 1 ó 2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

- 10 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IA'):



- R¹ es H, una cadena de alquilo de C₁₋₁₅ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que
 15 opcionalmente uno o más carbonos (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, convenientemente 1 ó 2, en particular 1) se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, (por ejemplo, un grupo CH₂ se sustituye por O, o por NH, o por S, o por SO₂, o un grupo -CH₃ en el extremo de la cadena o en una ramificación se sustituye por OH o por NH₂), en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos (por ejemplo 1 a 3, tal como 2 grupos) seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo,

teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:

- 20 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -hidroxilo, -alquilo de C₁₋₆, -alcoxi de C₁₋₆, -alcoxi C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -alquil C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -hidroxialquilo de C₁₋₃, -haloalquilo de C₁₋₆, amino, -mono-alquil C₁₋₄- o -di-alquil C₂₋₈-amino, -mono-acil C₁₋₄- o -diacil C₂₋₈-amino, -alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C₀₋₆-NR⁸-alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)O-alquilo de C₀₋₆, -NR⁸-alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸-alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₀₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆;
 25 y/o arilo, heterociclilo o carbociclilo;

- R^{2a} es hidrógeno, -alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C₁₋₃, -alcoxi de C₁₋₃, -alcoxi C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -hidroxialquilo de C₁₋₃, -alquil C₀₋₆-S(O)_q-alquilo de C₁₋₃, -alquil C₀₋₆-S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C₀₋₆-NR⁸-alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquil C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)OH, -alquil C₀₋₆-C(O)O-alquilo de C₁₋₆, -N-alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸-alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷ y -alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆;

- 30 R^{2b} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₃, halo, ciano, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquil C₀₋₆-S(O)_q-alquilo de C₁₋₃;

R^{3a} es hidroxilo;

R^{3b} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, haloalquilo de C₁₋₃, hidroxialquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, S(O)_q-alquilo de C₁₋₃;

R⁴ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₃;

- 35 R⁵ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₃;

R⁶ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;

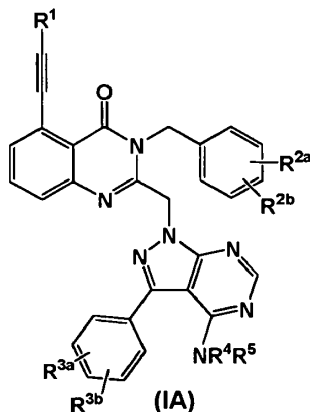
R⁸ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;

p es 0 o un número entero de 1 ó 2;

q es 0 o un número entero de 1 ó 2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

5 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IA):



10 R^1 es H, una cadena de alquilo de C_{1-15} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada (tal como una cadena de alquilo de C_{1-12} o una cadena de alquilo de C_{1-10}), en la que opcionalmente uno o más carbonos (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, convenientemente 1 ó 2, en particular 1) se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, (por ejemplo, un grupo CH₂ se sustituye por O, o por NH, o por S, o por SO₂, o un grupo -CH₃ en el extremo de la cadena o en una ramificación se sustituye por OH o por NH₂), en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo

teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:

15 0 a 3 sustituyentes seleccionado de halógeno, -alquilo de C_{1-6} , -alcoxi de C_{1-6} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -haloalquilo de C_{1-6} , amino, -mono-alquil C_{1-4} o -dialquil C_{2-8} -amino, -mono-acil C_{1-4} o -di-acil C_{2-8} -amino, -alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸-alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)O-alquilo de C_{0-6} , -N-alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, -N-alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{0-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} ; y/o arilo, heterociclilo o carbociclilo;

20 R^{2a} es hidrógeno, -alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸-alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquil C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)OH, -alquil C_{0-6} -C(O)O-alquilo de C_{1-6} , -N-alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸-alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷ y -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} ;

R^{2b} es hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , halo, ciano, haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquil C_{0-6} -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} ;

25 R^{3a} es hidroxilo;

R^{3b} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, haloalquilo de C_{1-3} , hidroxialquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , S(O)_q-alquilo de C_{1-3} ;

R^4 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;

R^5 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;

30 R^6 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

R^7 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

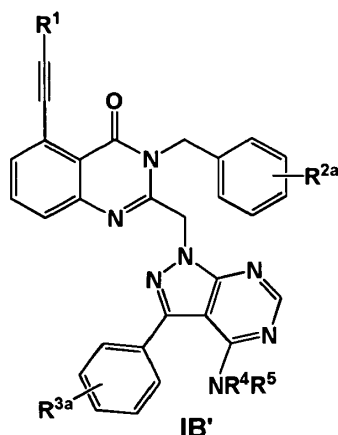
R^8 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

p es 0 o un número entero de 1 ó 2;

q es 0 o un número entero de 1 ó 2

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IB'):



en la que

5 **R¹** es H, un cadena alquilo de C₁₋₁₅ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que opcionalmente uno o más carbonos (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, convenientemente 1 ó 2, en particular 1) se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, (por ejemplo, un grupo CH₂ se sustituye por O, o por NH, o por S, o por SO₂, o un grupo -CH₃ en el extremo de la cadena o en una ramificación se sustituye por OH o por NH₂), en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos (por ejemplo 1 a 3, tal como 2 grupos) seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo,

10 teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:

15 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -hidroxilo, -alquilo de C₁₋₆, -alcoxi de C₁₋₆, -alcoxi C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -alquil C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -hidroxialquilo de C₁₋₃, -haloalquilo de C₁₋₆, amino, -mono-alquil C₁₋₄ o -di-alquil C₂₋₈-amino, -mono-acil C₁₋₄ o -diacil C₂₋₈-amino, -alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C₀₋₆-NR⁸-alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₀₋₆, -NR⁸-alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷-NR⁸-alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₀₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆; y/o arilo, heterociclilo o carbociclilo;

20 **R^{2a}** es hidrógeno, -alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C₁₋₃, -alcoxi de C₁₋₃, -alcoxi C₂₋₃-O-alquilo de C₁₋₃, -hidroxialquilo de C₁₋₃, -alquil C₀₋₆-S(O)_q-alquilo de C₁₋₃, -alquil C₀₋₆-S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C₀₋₆-NR⁸-alquil C₀₋₆-S(O)_p-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)OH, -alquil C₀₋₆-C(O)O-alquilo de C₁₋₆, -N-alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸-alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-C(O)NR⁶R⁷ y -alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₁₋₆;

R^{3a} es hidroxilo;

R⁴ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₃;

R⁵ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₃;

25 **R⁶** es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;

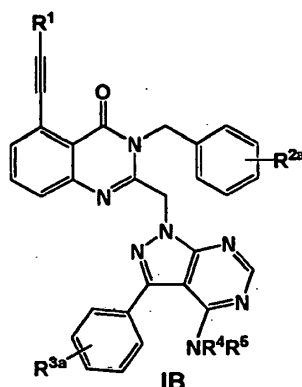
R⁸ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₆;

p es 0 o un número entero de 1 ó 2;

q es 0 o un número entero de 1 ó 2

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IB):



en la que

5 R^1 es H, una cadena de alquilo de C_{1-15} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada (tal como una cadena de alquilo de C_{1-12} o una cadena de alquilo de C_{1-10}), en la que opcionalmente uno o más carbonos (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, convenientemente 1 ó 2, en particular 1) se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, (por ejemplo, un grupo CH₂ se sustituye por O, o por NH, o por S, o por SO₂, o un grupo -CH₃ en el extremo de la cadena o en una ramificación se sustituye por OH o por NH₂), en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo

10 teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:

15 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -alquilo de C_{1-6} , -alcoxi de C_{1-6} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -haloalquilo de C_{1-6} , amino, -mono-alquil C_{1-4} o -di-alquil C_{2-8} -amino, -mono-acil C_{1-4} o -di-acil C_{2-8} -amino, -alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸-alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{0-6} -C(O)Oalquilo de C_{0-6} , -N-alquil C_{0-6} -C(O)NR⁹R⁷ -N-alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{0-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} ; y/o arilo, heterociclilo o carbociclilo;

20 R^{2a} es hidrógeno, -alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸-alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)OH, -alquil C_{0-6} -C(O)O-alquilo de C_{1-6} , -N-alquil C_{0-6} -C(O)NR⁹R⁷, -NR⁹-alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷ y -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} ;

25 R^{3a} es hidroxilo;

R^4 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;

R^5 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;

R^6 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

R^7 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

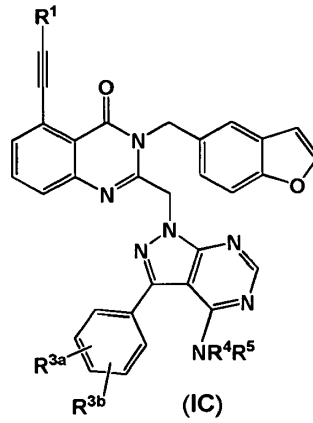
30 R^8 es hidrógeno o alquilo de C^{1-6} ;

p es 0 o un número entero de 1 ó 2;

q es 0 o un número entero de 1 ó 2

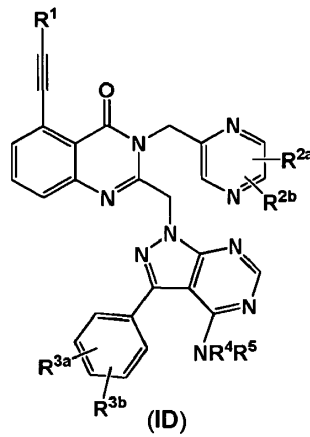
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

30 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IC):



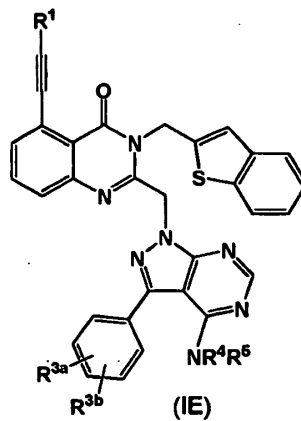
en la que R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (ID):



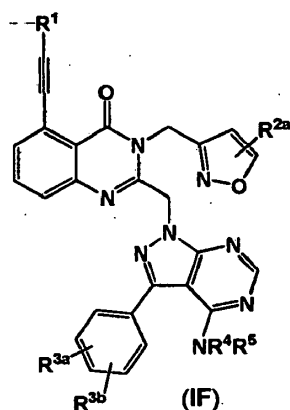
5 en la que R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IE):



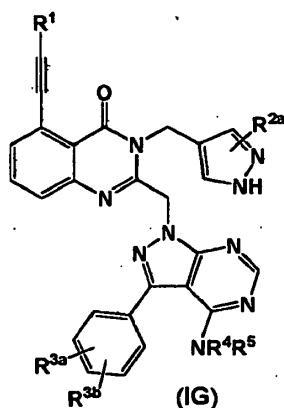
en la que R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IF):



en la que R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IG):



5 en la que R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la presente descripción son al menos inhibidores de PI3K delta. Ciertos compuestos de la descripción pueden ser inhibidores de PI3K alfa y delta. Ciertos compuestos de la descripción pueden ser inhibidores de PI3K delta y gamma. Algunos compuestos pueden ser inhibidores de las isozimas alfa y gamma. Otros compuestos pueden ser inhibidores de los subtipos alfa, delta y gamma. Se propone que diferentes perfiles biológicos pueden estar asociados con estos diferentes perfiles de inhibición que pueden ser ventajosos a la hora de seleccionar rutas para diferentes enfermedades.

El inhibidor como se emplea aquí pretende referirse a un compuesto que reduce (por ejemplo, en al menos 50%) o elimina la actividad biológica de la diana, por ejemplo PI3K delta, en un ensayo enzimático *in vitro*.

15 Los compuestos de la presente descripción son activos en sistemas de identificación a base de células, y de ese modo demuestran que poseen propiedades adecuadas para penetrar las células.

Las referencias generales de compuestos de fórmula (I) aquí pretenden incluir referencias a compuestos de fórmula (IA)-(IG) excepto que el contexto sugiera otra cosa.

Alquilo, como se usa aquí, se refiere a alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como, sin limitación, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo y *terc*-butilo. En una realización, alquilo se refiere a alquilo de cadena lineal.

20 Alcoxi, como se usa aquí, se refiere a alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Alcoxi, como se emplea aquí, también se extiende a realizaciones en las que el átomo de oxígeno está localizado dentro de la cadena alquílica, por ejemplo $-(CH_2)_nOCH_3$. En una realización, el alcoxi está enlazado a través de oxígeno al resto de la molécula. En una realización, el alcoxi está enlazado a través de carbono al resto de la molécula. En una realización, la descripción se refiere a alcoxi de cadena lineal.

25 -Alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , como se emplea aquí, se refiere a un -alcoxi de C_{2-3} enlazado al resto de la molécula a través de un oxígeno para proporcionar oxígeno-alquileo-oxígeno-alquilo.

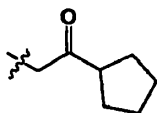
Carbociclilo, como se emplea aquí, se refiere a sistemas anulares carbocíclicos saturados o parcialmente saturados de C_{3-10} , por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- Heteroarilo es un sistema de anillo carbocíclico o de anillo bicíclico aromático de C₅₋₉ miembros que comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. Los ejemplos de heteroarilos incluyen: pirrol, oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, piridazina, pirimidina, pirazina, benzotiofeno, benzofurano, o 1, 2, 3 y 1, 2, 4 triazol. En un sistema anular bicíclico, la definición de heteroarilo se satisfará si al menos un anillo contiene un heteroátomo y al menos un anillo es aromático. El heteroarilo puede estar enlazado al resto de la molécula a través de un anillo carbocíclico o de un anillo que comprende un heteroátomo.
- En un sistema bicíclico, la definición de aromático se satisfará por la naturaleza aromática de al menos un anillo en el sistema.
- Los grupos heterocíclicos, como se emplean aquí, se refieren a un sistema anular de 5 a 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que no es aromático, que comprende uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3, en particular 1 ó 2) heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, por ejemplo anillos de 5 ó 6 ó 7 miembros que incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, 1,4-dioxano, pirrolidina y oxoimidazolidina tal como pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, y 1,4-dioxano, y, en particular, piperidina, piperazina, y morfolina. Un ejemplo de un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado es un anillo de 1,4-diazepano, y un ejemplo de un anillo de 7 miembros parcialmente insaturado es una 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-oxazepina.
- Un grupo heterocíclico puede estar enlazado a, por ejemplo, una cadena alquílica, a través de un carbono o de un heteroátomo adecuado, tal como N.
- Oxo como se emplea aquí se refiere al grupo =O, y se puede unir a un átomo de carbono para dar C=O o a un heteroátomo para dar, por ejemplo, S=O o SO₂.
- Haloalquilo, como se emplea aquí, se refiere a un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno, por ejemplo 1 a 5 átomos de halógeno. En una realización, el haloalquilo es perhaloalquilo, por ejemplo perfluoroalquilo, tal como CF₂CF₃ y CF₃.
- Halo representa bromo, cloro o fluoro.
- Monoacilo de C₁₋₄ o diacilo de C₂₋₈ se refiere a -C(O)-alquilo de C₁₋₄ y -(CO-alquilo de C₁₋₄)₂, respectivamente.
- Arilo, como se usa aquí se refiere, por ejemplo, a grupos mono- o policíclicos de C₆₋₁₄ (tales como grupos mono- o policíclicos de C₆₋₁₀) que tienen de 1 a 3 anillos, en los que al menos un anillo es aromático, incluyendo fenilo, naftilo, antraceno, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares, tales como fenilo y naftilo.
- En una realización, X es fenilo.
- En una realización, X es un heteroarilo de C₅₋₉ miembros.
- En una realización, X es pirazinilo, tal como pirazin-2-ilo, en particular metilpirazin-2-ilo, más específicamente 5-metilpirazin-2-ilo.
- En una realización, X es benzotiofenilo, por ejemplo benzotiofen-2-ilo.
- En una realización, X es benzofuranilo, por ejemplo benzofura-5-ilo.
- En una realización, X es tiazolilo, por ejemplo tiazol-4-ilo.
- En una realización, X es isoxazolilo, por ejemplo isoxazol-3-ilo, tal como 5-metilisoxazol-3-ilo.
- En R¹, un heteroátomo adecuado puede sustituir cualquier carbono, incluyendo un carbono enlazante, un carbono ramificado o un carbono terminal, y el hidrógeno o hidrógenos pueden llenar las valencias restantes, según sea apropiado.
- En una realización, R¹ es H.
- En otra realización, R¹ es una cadena alquilo de C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada, en la que al menos un carbono (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos) está sustituido por un oxígeno, por ejemplo alquilo de C₉ que comprende 1, 2 ó 3 átomos de carbono, tal como -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃.
- En una realización, R¹ es -CH₂OCH₃.
- En una realización, R¹ es -CH₂CH₂CH₂OH.
- En una realización, R¹ es -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH.
- En una realización, R¹ tiene al menos un sustituyente oxo.

En una realización, R¹ es -CH₂NHCONH₂.

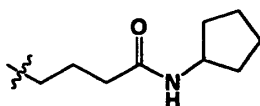
En una realización, R¹ tiene al menos un grupo carbocíclico como sustituyente.

En una realización, R¹ tiene al menos un sustituyente oxo y un grupo sustituyente carbocíclico, por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo enlazado a un carbono que tiene un sustituyente oxo, tal como el fragmento:

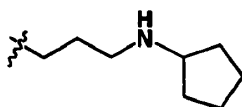


5

En una realización, R¹ comprende:

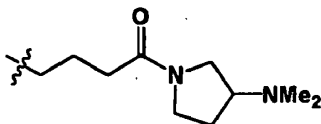


En una realización, R¹ comprende:

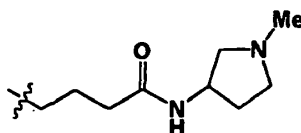


10

En una realización, R¹ comprende:



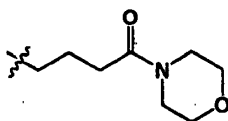
En una realización, R¹ comprende:



En una realización, R¹ tiene al menos un grupo sustituyente heterocíclico.

15

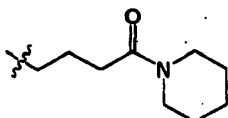
En una realización, R¹ tiene un sustituyente oxo y un grupo heterocíclico sustituyente, por ejemplo el grupo heterocíclico está enlazado a un carbono que tiene un sustituyente oxo, tal como R¹ que comprende -C(O)morfolinilo, en el que el morfolinilo puede estar enlazado a través de N, en particular el fragmento:



o

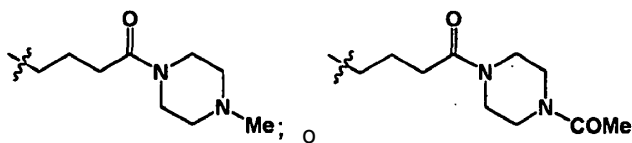
20

-C(O)piperidinilo tal como el fragmento:

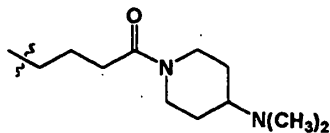


En una realización, R¹ tiene un sustituyente oxo y un grupo sustituyente heterocíclico, por ejemplo el grupo heterocíclico está enlazado a un carbono que tiene un sustituyente oxo, en el que dicho grupo heterocíclico tiene él mismo un sustituyente alquilo de C₁₋₆ o un sustituyente -C(O)-alquilo de C₁₋₆, tal como R¹ que comprende -C(O)piperidinil-alquilo de C₁₋₆ o -C(O)piperidinilC(O)-alquilo de C₁₋₆, en el que el piperidinilo puede estar enlazado a través de N, en particular los fragmentos:

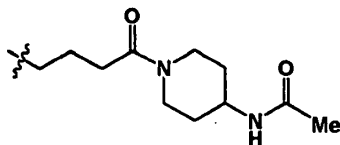
25



En una realización, R¹ representa:

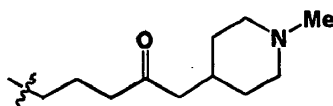


En una realización, R¹ representa:



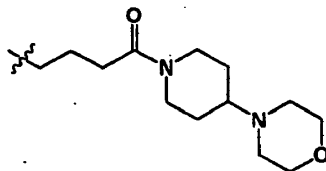
5

En una realización, R¹ representa:

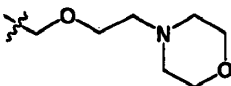


En una realización, R¹ tiene un sustituyente oxo y un grupo sustituyente heterocíclico, por ejemplo el grupo heterocíclico está enlazado a un carbono que tiene un sustituyente oxo, en el que dicho grupo heterocíclico tiene él mismo un grupo heterocíclico como sustituyente en él, tal como R¹ que comprende -C(O)piperidinilmorfolinilo, en el que el morfolinilo puede estar enlazado a través de N, en particular el fragmento:

10

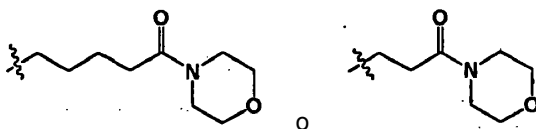


En una realización, R¹ comprende:

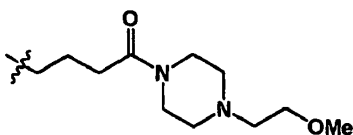


15

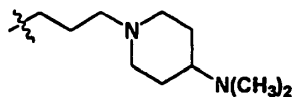
En una realización, R¹ comprende:



En una realización, R¹ comprende:

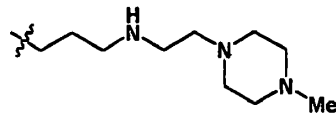


En una realización, R¹ representa:

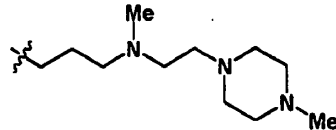


20

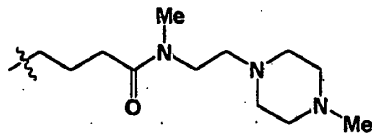
En una realización, R¹ representa:



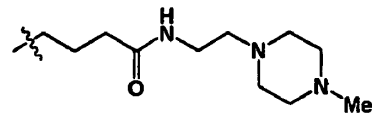
En una realización, R¹ representa:



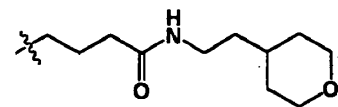
5 En una realización, R¹ representa:



En una realización, R¹ representa:

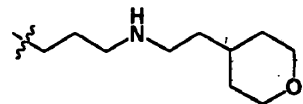


En una realización, R¹ representa:

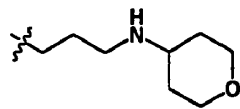


10

En una realización, R¹ representa:

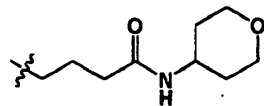


En una realización, R¹ representa:

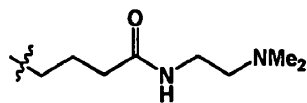


15

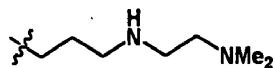
En una realización, R¹ representa:



En una realización, R¹ representa:

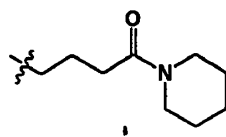


En una realización, R¹ representa:

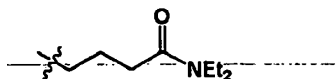


20

En una realización, R¹ representa:



En una realización, R¹ representa:



5 En una realización, R¹ comprende un ácido carboxílico, por ejemplo alquilen C₁₋₃-CO₂H tal como el fragmento -CH₂CH₂CH₂CO₂H o alternativamente -CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂H.

En una realización, R¹ representa -CH₂CH₂CH₂C(O)NHCH(CH₃)₂.

En una realización, R¹ representa -CH₂CH₂CH₂C(O)(CH₃)₂.

En una realización, R¹ representa -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂OCH₃.

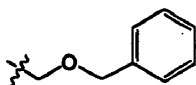
En una realización, R¹ representa -CH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂.

10 En una realización, R¹ representa -CH₂CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₂OCH₃)₂.

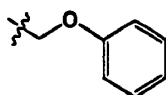
En una realización, R¹ representa -CH₂NHC(O)CH₂NHC(O)CH₃.

En una realización, R¹ representa -CH₂CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂OCH₃.

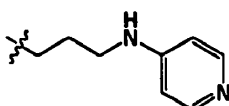
En una realización, R¹ comprende:



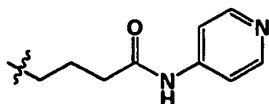
15 En una realización, R¹ comprende:



En una realización, R¹ representa:



En una realización, R¹ representa:



20

En una realización, R^{2a} está localizado en la posición *orto*.

En una realización, R^{2a} está localizado en la posición *meta*.

En una realización, R^{2a} está localizado en la posición *para*.

25 En una realización, R^{2a} es alquilo de C₁₋₃, halo, ciano, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, S(O)_q-alquilo de C₁₋₃, -C(O)O-alquilo de C₁₋₆, -NC(O)N-alquilo de C₁₋₆, -NC(O)-alquilo de C₁₋₆, -C(O)N-alquilo de C₁₋₆, y -C(O)-alquilo de C₁₋₆.

En una realización, R^{2a} se selecciona del grupo que comprende metilo, cloro, fluoro, ciano, metoxi, trifluorometilo y SO₂CH₃.

En una realización, R^{2a} es cloro.

30 En una realización, R^{2a} es fluoro.

En una realización, R^{2a} es ciano.

En una realización, R^{2a} es metoxi.

En una realización, R^{2a} es metilo.

En una realización, R^{2a} es SO₂CH₃.

5 En una realización, R^{2a} es -C(O)OCH₃.

En una realización, R^{2a} es CF₃.

En una realización, R^{2b} es hidrógeno.

En una realización, R^{2b} es cloro.

En una realización, R^{2b} es -OCH₃.

10 En una realización, R^{2a} y R^{2b} están en las posiciones 2,3 ó 2,4 ó 3,4, o 3,5 respectivamente.

En una realización, R^{2a} es CF₃ y R^{2b} es metoxi.

R^{3a} está convenientemente en la posición *orto*, *meta* o *para*, tal como la posición *orto* o *para*.

En una realización, R^{3b} es hidrógeno.

En una realización, R^{3b} es fluoro o cloro, por ejemplo en la posición 4.

15 En una realización, R^{3a} y R^{3b} están en las posiciones 3,4 respectivamente.

En una realización, R⁴ es H.

En una realización, R⁵ es H.

En una realización, p es 2.

En una realización, q es 2.

20 En una realización, se proporciona una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

25 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables como se mencionan aquí anteriormente comprenden las formas salinas de adición de ácidos terapéuticamente activas no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Estas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cicláamico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

30 Ejemplos de sales del compuesto (I) incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, tales como, sin limitación, sales de adición de ácido de ácidos minerales fuertes, tales como sales de HCl y HBr, y sales de adición de ácidos orgánicos fuertes, tales como una sal de ácido metanosulfónico.

35 La descripción también se extiende a los solvatos de los compuestos aquí. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Los compuestos de la descripción incluyen aquellos en los que el átomo especificado es un isótopo de origen natural o de origen no natural. En una realización, el isótopo es un isótopo estable. De este modo, los compuestos de la descripción incluyen, por ejemplo, aquellos que contienen uno o más átomos de deuterio en lugar de átomos de hidrógeno, y similares.

40 Los compuestos descritos aquí pueden incluir uno o más centros quirales, y la descripción se amplía para incluir racematos, ambos enantiómeros (por ejemplo, cada uno sustancialmente libre del otro enantiómero) y todos los estereoisómeros que resultan de ellos. En una realización, una forma enantiomérica está presente en una forma purificada que está sustancialmente libre de la forma enantiómera correspondiente.

La descripción también se extiende a todas las formas polimórficas de los compuestos definidos aquí.

45 En un aspecto, un compuesto de fórmula (I) es:

- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-prop-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 5 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 ácido 6-(((2-((4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)hex-5-inoico;
 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 10 3-(((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)prop-1-in-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)benzonnitrilo;
 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-(ciclopentilamino)pent-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 15 2-(((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-morfolinoetoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluorobencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 20 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluorobencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-metoxibencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-metoxibencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 25 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 30 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 35 3-(((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)benzonnitrilo;
 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(metilsulfonil)bencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-(((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)benzonnitrilo;
 40 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-metoxibencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;

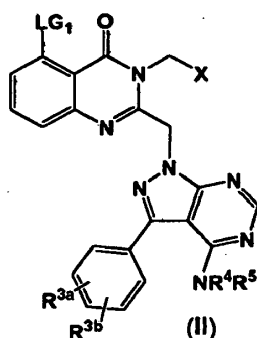
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 5 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-metoxietoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 10 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-cloro-2-fluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2,6-difluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;
- 15 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;
- 20 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)-3-(3-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-fluorobencil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-ciclopentilprop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 25 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-(benciloxi)prop-1-inil)-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-hidroxipent-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 30 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3,4-diclorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-bencil-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-trifluorometilbencil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-metoxibencil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 35 4-(((2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-benzonnitrilo;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 40 1-((3-(2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)prop-2-inil)urea;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluorobencil)-5-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;
- 45 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-5-(3-fenoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona;

- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 6-((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(2-metoxietil)hex-5-inamida;
- 5 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(7-morfolino-7-oxohept-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-morfolino-5-oxopent-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 10 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-((5-metilpirazin-2-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-5-(6-oxo-6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N,N*-dietilhex-6-inamida;
- 15 Ácido 7-((2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)hept-6-inoico;
- 2-Acetamido-*N*-(3-(2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)prop-2-in-1-il)acetamida;
- 20 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-metoxifenetil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 25 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 3-((2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)benzoato de metilo;
- 30 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(benzofuran-5-ilmetil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 35 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-morfolinopiperidin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 40 5-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)-2-((4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- N*-(4-(2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)but-3-in-1-il)morfolin-4-carboxamida;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-(5-(bis(2-metoxietil)amino)pent-1-inil)-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 45 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-ciclopentilhex-5-inamida;

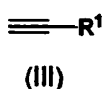
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)hex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(2-morfolinoetil)hex-5-inamida;
- 5 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)hex-5-inamida;
- 10 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(piridin-4-il)hex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(piridin-4-il)hex-5-inamida;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 15 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N,N*-bis(2-metoxietil)hex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hex-5-inamida;
- 20 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-metil-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-isopropilhex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-isopropilhex-5-inamida;
- 25 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N,N*-dimetilhex-5-inamida;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-oxo-6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 30 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(pirrolidin-3-il)hex-5-inamida;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 35 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona,
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona,
- 40 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (II):



o un derivado protegido de los mismos, en los que X, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I), y LG₁ representa un grupo saliente tal como halo, en particular bromo, con un compuesto de fórmula (III):



5

o un derivado protegido del mismo, en el que R¹ es como se define anteriormente para compuestos de fórmula (I), en presencia de un catalizador adecuado, una base orgánica y un disolvente aprótico polar, en una atmósfera inerte; y opcionalmente, desproteger para revelar un compuesto de fórmula (I); y opcionalmente, convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) mediante transformaciones de grupos funcionales estándar.

10

Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de paladio tales como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de yoduro de cobre.

Un disolvente aprótico polar adecuado es DMF.

Una atmósfera inerte adecuada es nitrógeno.

15

La reacción se puede llevar a cabo empleando irradiación, por ejemplo usando irradiación de microondas a 120°C y un ajuste de potencia de 200 vatios.

La desprotección, para revelar un compuesto de fórmula (I) en el que, por ejemplo, R¹ es H, y el grupo protector es un grupo sililo, se puede efectuar mediante tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente aprótico polar tal como DMF. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura reducida, tal como alrededor de 0°C.

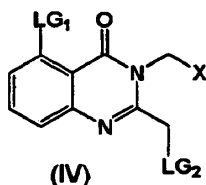
20

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ comprende un resto de ácido carboxílico se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) mediante técnicas habituales, por ejemplo acoplamiento de amida.

Otros ejemplos para convertir un compuesto de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I) se proporcionan mediante aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R¹ comprende un alcohol primario. Tales compuestos se pueden transformar en compuestos de fórmula (I) en los que R¹ comprende un haluro de alquilo primario, y después, mediante reacción subsiguiente con una amina primaria o secundaria, en un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ comprende una alquilamina.

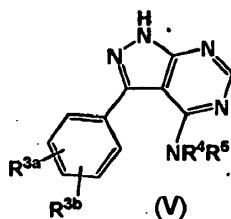
25

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



30

o un derivado protegido del mismo, en el que LG₁ y X son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (II), y LG₂ es un grupo saliente, por ejemplo halo, tal como cloro, con un compuesto de fórmula (V):



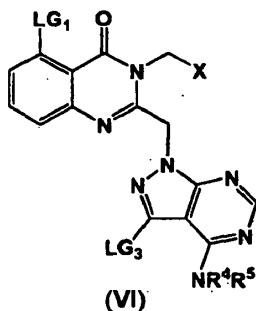
o un derivado protegido del mismo, en el que R^{3a} , R^{3b} , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I), en presencia de una base, en un disolvente aprótico polar.

5 Los grupos protectores adecuados para compuestos de fórmula (V) en la que R^{3a} es hidroxilo incluyen un *terc*butildimetilsililéter.

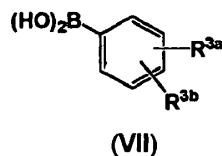
Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio.

Un disolvente aprótico polar adecuado es DMF.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



10 o un derivado protegido del mismo, en el que LG_1 , X, R^4 y R^5 son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (II), y LG_3 representa un grupo saliente tal como halo, en particular yodo, con un compuesto de fórmula (VII):



15 o un derivado protegido del mismo, en el que R^{3a} y R^{3b} son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I), en presencia de un catalizador de metal noble adecuado, una base inorgánica y un disolvente prótico polar, en una atmósfera inerte; seguido, cuando sea apropiado, de la desprotección de los grupos R^{3a} y/o R^{3b} , y/o X.

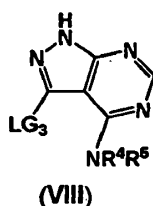
Un catalizador adecuado es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Una base inorgánica adecuada es carbonato de sodio.

20 Un disolvente prótico polar adecuado es etanol.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo a 85°C, durante varios días, por ejemplo 3 días antes de enfriar hasta la RT.

25 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) o un derivado protegido del mismo, en el que LG_1 , LG_2 y X son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula (VIII):



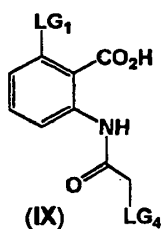
o un derivado protegido del mismo, en el que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I), y LG_3 es un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno, en particular un sustituyente yodo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente aprótico polar y en presencia de una base inorgánica a temperatura ambiente, tal como RT y en la oscuridad.

5 Una base inorgánica adecuada es carbonato de sodio.

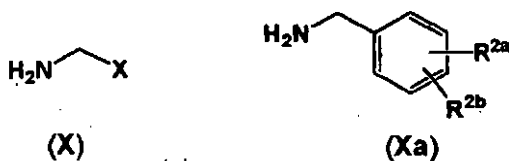
Un disolvente aprótico polar adecuado es DMF.

Los compuestos de fórmula (V) en los que R^{3a} , R^{3b} , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII), en el que LG_3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula (VII) o un derivado protegido del mismo, en el que R^{3a} y R^{3b} son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



o un derivado protegido del mismo, en el que LG_1 es como se define anteriormente para compuestos de fórmula (II), y LG_4 es un grupo saliente, por ejemplo halo, tal como cloro, o hidroxilo, con un compuesto de fórmula (X):



15

o un derivado protegido del mismo, en el que X, R^{2a} y R^{2b} son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (II), en presencia de un reactivo adecuado, tal como un trihaluro de fósforo, una base orgánica y un disolvente no polar.

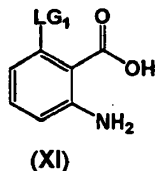
Un trihaluro de fósforo adecuado es tricloruro de fósforo.

20 Un disolvente no polar adecuado es tolueno.

Una base orgánica adecuada es trietilamina.

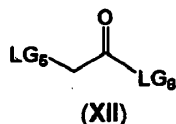
La protección del hidroxilo se puede efectuar, por ejemplo, usando TBDMSCI en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, en presencia de una base adecuada, tal como imidazol.

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



25

o un derivado protegido del mismo, en el que LG_1 es como se define anteriormente para compuestos de fórmula (II), con un compuesto de fórmula (XII):



30

en el que LG_5 y LG_6 son grupos salientes, por ejemplo halo, tal como cloro en presencia de un disolvente adecuado y una base adecuada.

Un disolvente adecuado es tolueno, y una base adecuada es piridina.

Se pueden requerir grupos protectores para proteger grupos químicamente sensibles durante una o más de las reacciones descritas anteriormente, para asegurar que el procedimiento sea eficaz. Así, si se desea o es necesario, los compuestos intermedios se pueden proteger mediante el uso de grupos protectores convencionales. Los grupos protectores y los medios para su eliminación se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc; 4^a Ed. Rev, 2.006, ISBN-10: 0471697540.

Se reivindican nuevos compuestos intermedios como un aspecto de la invención.

Los compuestos de fórmulas (III), (VII), (VIII), (X) y (XI) y (XII) como se definen anteriormente están comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, usando técnicas publicadas habituales (véase, por ejemplo, la Tabla 1).

Se ha identificado una selección de los compuestos de fórmula (I), descritos aquí, mediante HPLC de fase estacionaria quiral en busca de la presencia de isómeros rotacionales no interconvertibles, conocidos de otro modo como atropisómeros. La atropisomería resulta de la rotación impedida alrededor de un enlace sencillo, en el que la barrera de energía torsional a rotación libre es suficientemente elevada para ralentizar significativamente la interconversión de conformeros no superponibles. Clayden J. et al., "The Challenge of Atropisomerism in Drug Discovery" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 6398-6401 destaca las serias barreras al desarrollo que surge de atropisomería molecular, que se describe en este documento como una "amenaza al acecho". LaPlante S.R. et al., "Assessing Atropisomer Axial Chirality in Drug Discovery and Development", *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 7005-7022 exponen de forma similar con detalle las profundas implicaciones de atropisomería en relación con el desarrollo de fármacos (véanse las páginas 7007-9). Los métodos analíticos y preparativos explicados más abajo se han usado para resolver los atropisómeros discretos de un número de inhibidores de PI3K publicados, revelando que normalmente aparecen como mezclas de estereoisómeros que poseen semividas muy largas (meses o años) en condiciones fisiológicas. (Véase la sección experimental para detalles). La aparición de atropisomería representa una carga añadida de complejidad al desarrollo de tales compuestos como agentes terapéuticos, puesto que los estereoisómeros discretos se prefieren enormemente de forma normal con respecto a las mezclas, tales como racematos. El análisis de ejemplos seleccionados usando los métodos cromatográficos descritos aquí no ha revelado pruebas de que los compuestos de fórmula (I) muestran atropisomería. En ausencia de rasgos adicionales que son bien conocidos para dar lugar a estereoisómeros, por ejemplo un centro estereogénico, la actual descripción proporciona compuestos que existen ventajosamente como entidades moleculares discretas individuales. De este modo, los compuestos de la presente descripción son particularmente útiles como agentes terapéuticamente activos en composiciones farmacéuticas y en el tratamiento.

En un aspecto, los compuestos son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, COPD y/o asma.

Los compuestos de PI3K desarrollados hasta la fecha se han destinado típicamente a administración oral. Típicamente, esta estrategia implica la optimización de un perfil farmacocinético del compuesto a fin de lograr una duración adecuada de acción. De esta manera se establece y se mantiene una concentración de fármacos suficientemente elevada entre las dosis para proporcionar un beneficio clínico continuo. Una consecuencia inevitable y frecuentemente indeseada de este enfoque es que los tejidos corporales no seleccionados como dianas, especialmente el hígado y el intestino, probablemente están expuestos a concentraciones farmacológicamente activas del fármaco.

Una estrategia alternativa es diseñar regímenes de tratamiento en que se dosifique directamente el fármaco al órgano inflamado (por ejemplo terapia tópica). Aunque este enfoque no es apropiado para tratar todas las afecciones inflamatorias crónicas, se ha explotado de manera extensa para tratar enfermedades del pulmón (asma, COPD), enfermedades de la piel (dermatitis atópica y soriasis), enfermedades nasales (rinitis alérgica) y enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa).

En terapia tópica, la eficacia deseada se puede conseguir algunas veces asegurándose que el fármaco presente una duración prolongada de acción y se retenga predominantemente en el órgano diana, minimizando así los riesgos de toxicidad sistémica. Como alternativa, se puede usar una formulación apropiada que genere un "depósito" del fármaco activo, que esté disponible entonces para sostener los efectos deseados. El primer enfoque se ejemplifica en el uso del fármaco anticolinérgico bromuro de tiotropio (Spiriva HandiHaler®), que se administra por vía tópica al pulmón como un tratamiento para COPD. Este compuesto tiene una afinidad excepcionalmente alta por su receptor diana, dando como resultado una constante de disociación muy lenta y una consiguiente duración sostenida de la acción.

Según un aspecto de la presente descripción, se proporciona el uso de un compuesto de formulación como inhibidor de PI3K, por ejemplo administrado tópicamente al pulmón.

En un aspecto de la descripción, los compuestos aquí son adecuados en particular para suministro tópico, tal como suministro tópico a los pulmones, en particular para el tratamiento de COPD.

De este modo, en un aspecto, se proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de COPD y/o asma, en particular COPD o asma grave, mediante inhalación, es decir, administración tópica al pulmón. Ventajosamente, la administración al pulmón permite que se obtengan los efectos beneficiosos de los compuestos a la vez que se minimizan los efectos secundarios para los pacientes.

5 En una realización, los compuestos son adecuados para sensibilizar pacientes a tratamiento con un corticosteroide.

Los compuestos aquí también pueden ser útiles para el tratamiento de artritis reumatoide.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la descripción, opcionalmente en asociación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

10 Diluyentes y portadores pueden incluir los adecuados para administración parenteral, oral, tópica, mucosal y rectal, y pueden ser diferentes, dependiendo de la ruta de administración.

15 En una realización, las composiciones se pueden preparar, por ejemplo, para administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-articular o peri-articular, en particular en forma de disoluciones o suspensiones líquidas; para administración oral, en particular en forma de comprimidos o cápsulas; para administración tópica, por ejemplo, pulmonar o intranasal, en particular en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles y administración transdérmica; para administración mucosal, por ejemplo, a mucosa bucal, sublingual o vaginal, y para administración rectal, por ejemplo, en la forma de un supositorio.

Las composiciones se pueden administrar de manera conveniente en forma farmacéutica unitaria, y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1.985).

20 Las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes agua estéril o disolución salina, alquilenglicoles tales como propilenglicol, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares.

25 Las formulaciones para administración nasal pueden ser sólidas, y pueden contener excipientes, por ejemplo lactosa o dextrano, o pueden ser disoluciones acuosas u oleosas para uso en forma de gotas nasales o pulverizaciones medidas. Para administración bucal, los excipientes típicos incluyen azúcares, estearato de calcio, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado y similares.

30 Las composiciones adecuadas para administración oral pueden comprender uno o más portadores y/o excipientes fisiológicamente compatibles, y pueden estar en forma sólida o líquida. Se pueden preparar comprimidos y cápsulas con agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o poli-vinilpirrolidona; cargas, tales como lactosa, sacarosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; y tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de azúcar, gelatina, carboximetilcelulosa o grasas comestibles; agentes emulsionantes tales como lecitina o goma arábiga; aceites vegetales tales como aceite de almendra, aceite de nuez de coco, aceite de hígado de bacalao o aceite de cacahuete; conservantes tales como hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). Las composiciones líquidas pueden estar encapsuladas en, por ejemplo, gelatina para proporcionar una forma farmacéutica unitaria.

35 Las formas farmacéuticas orales sólidas incluyen comprimidos, cápsulas de carcasa dura de dos piezas y cápsulas de gelatina elástica blanda (SEG).

40 Una formulación de carcasa seca comprende típicamente concentración de alrededor de 40% a 60% de gelatina, una concentración de alrededor de 20% a 30% de plastificante (tal como glicerina, sorbitol o propilenglicol) y una concentración de alrededor de 30% a 40% de agua. Otros materiales, tales como conservantes, tintes, opacificantes y saborizantes, también pueden estar presentes. El material de carga líquido comprende un fármaco sólido que se ha disuelto, solubilizado o dispersado (con agentes de suspensión tales como cera de abejas, aceite de ricino hidrogenado o polietilenglicol 4000) o un fármaco líquido en vehículos o asociaciones de vehículos tales como aceite mineral, aceites vegetales, triglicéridos, glicoles, polioles y agentes tensioactivos.

45 Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía tópica al pulmón. Por lo tanto, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción opcionalmente en asociación con uno o más diluyentes o portadores tópicamente aceptables. La administración tópica al pulmón se puede conseguir mediante el uso de una formulación en aerosol. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propelente de aerosol adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC) o un hidrofluorocarbono (HFC). Propelentes de CFC adecuados incluyen tricloromonofluorometano (propelente 11), diclorotetrafluorometano (propelente 114) y diclorodifluorometano (propelente 12). Propelentes de HFC adecuados incluyen tetrafluoroetano (HFC-134a) y heptafluoropropano (HFC-227). El propelente comprende típicamente 40% a 99,5%, por ejemplo 40% a 90% en peso de la composición de inhalación total. La formulación puede comprender excipientes que incluyen co-disolventes (por ejemplo, etanol) y

tensioactivos (por ejemplo, lecitina, trioleato de sorbitán y similares). Las formulaciones en aerosol se envasan en botes, y una dosis adecuada se suministra mediante una válvula medidora (por ejemplo, como se suministra por Bepak, Valois o 3M).

5 La administración tópica al pulmón también se puede conseguir mediante el uso de una formulación no presurizada, tal como una disolución o suspensión acuosa. Esta se puede administrar mediante un nebulizador. La administración
 10 tópica al pulmón también se puede conseguir mediante el uso de una formulación en polvo seco. Una formulación en polvo seco contendrá el compuesto de la descripción en forma finamente dividida, típicamente con un diámetro medio de masa (MMAD) de 1-10 μm . La formulación contendrá típicamente un diluyente tópicamente aceptable, tal como lactosa, normalmente de tamaño de partículas grande, por ejemplo un diámetro medio de masa (MMAD) de 100 μm o más. Los sistemas de suministro de polvo seco de ejemplo incluyen: SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS, SKYEHALER, ACCUHALER y CLICKHALER.

En una realización, un compuesto de la presente se proporciona como una formulación micronizada de polvo seco, por ejemplo que comprende lactosa de un grado adecuado, introducida en un dispositivo tal como DISKUS.

15 Los compuestos según la descripción se destinan a presentar actividad terapéutica. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la descripción para uso como medicamento.

Los compuestos según la descripción también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, incluyendo: COPD (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma pediátrica, fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, especialmente asma, bronquitis crónica y COPD.

20 Los compuestos de la descripción también pueden re-sensibilizar la afección del paciente al tratamiento con un corticosteroide, cuando la afección del paciente ha llegado a ser resistente al mismo.

Uno o más compuestos de la descripción pueden mostrar actividad antiviral y pueden demostrar ser útiles en el tratamiento de exacerbaciones víricas de asma y/o COPD.

Los compuestos de la presente descripción también pueden ser útiles en la profilaxis, tratamiento o mejora del virus de la gripe, rinovirus y/o virus sincitial respiratorio.

25 También se espera que los compuestos de la descripción sean útiles en el tratamiento de ciertas afecciones que se pueden tratar mediante terapia tópica o local, incluyendo conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, soriasis, colitis ulcerosa, articulaciones inflamadas como consecuencia de artritis reumatoide u osteoartritis.

30 En una realización, se piensa que los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de hepatitis C y/o VIH, cuando se administran mediante una vía apropiada. Las vías de administración apropiadas pueden incluir, oral, inyección intravenosa o infusión.

En una realización, un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de hepatitis C se suministra a la sangre antes de la entrada al hígado.

35 También se espera que los compuestos de la descripción sean útiles en el tratamiento de otras ciertas afecciones, incluyendo: artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores, incluyendo carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinomas colorrectales y melanoma maligno.

Así, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto como se describe aquí para uso en el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas anteriormente.

40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se describe aquí para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos descritos aquí también se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de las enfermedades identificadas anteriormente.

El término "tratamiento" se desea que incluya profilaxis así como tratamiento terapéutico.

45 También se puede administrar un compuesto de la descripción en asociación con otro u otros ingredientes activos adicionales, por ejemplo ingredientes activos adecuados para tratar las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, posibles asociaciones para tratamiento de trastornos respiratorios incluyen asociaciones con esteroides (por ejemplo, budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, furoato de fluticasona), agonistas beta (por ejemplo, terbutalina, salbutamol, salmeterol, formoterol, indacaterol) y/o xantinas (por ejemplo, teofilina), antagonistas muscarínicos (por ejemplo, ipratropio) y/o un inhibidor de p38 MAP
 50 cinasa.

En una realización, un compuesto de la descripción se administra en combinación con un agente antivírico, por ejemplo aciclovir, tamiflú, reenza o interferón.

En una realización, la combinación de ingredientes activos se coformula. En una realización, la combinación de ingredientes activos se coadministra simplemente.

5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas

Las abreviaturas usadas aquí tienen los significados definidos en la tabla a continuación. Cualesquiera abreviaturas que aparezcan en el texto que no se hayan definido están destinadas a cubrir su significado generalmente aceptado.

	AcOH	ácido acético glacial
10	ac.	acuoso
	Ac	acetilo
	ATP	adenosin-5'-trifosfato
	BALF	fluido de lavado broncoalveolar
	Boc	<i>terc</i> -butilcarbonilo
15	br	ancho
	BSA	seroalbúmina bovina
	CDI	1,1-carbonil-diimidazol
	COPD	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	d	doblete
20	DCM	diclorometano
	DIAD	azadicarboxilato de diisopropilo
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
25	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno
	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	(ES ⁺)	ionización por electropulverización, modo positivo
	Et	etilo
30	Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	trietilamina
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
	FACS	clasificación celular activada por fluorescencia
35	FCS	suero fetal de ternera
	g	gramo(s)
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de altas prestaciones

HPLC-MS cromatografía de líquidos de altas prestaciones-espectrometría de masas

	h	hora(s)
	HRP	peroxidasa de rábano picante
	i-n	intranasal
5	i-t	intratraqueal
	KHMDS	hexametildisilazano potásico
	μl	microlitro(s)
	LPS	lipopolisacárido
	μM	micromolar
10	μm	micrómetro
	M	molar
	(M+H) ⁺	ion molecular protonado
	Me	metilo
	MeOH	metanol
15	MeOD	metanol deuterado
	mg	miligramo(s)
	MHz	megahercios
	min	minuto(s)
	ml	mililitro(s)
20	mM	milimolar
	mm	milímetro
	mmol	milimol(es)
	MTT	bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
	m/z	relación masa a carga
25	ng	nanogramo
	nM	nanomolar
	nm	nanometro
	NMP	1-metilpirrolidin-2-ona (<i>N</i> -metil-2-pirrolidona)
	RMN	resonancia magnética nuclear (espectroscopia)
30	PBS	disolución salina tamponada con fosfato
	Pd ₂ (dba) ₃	<i>tris</i> (dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Ph	fenilo
	PIP2	fosfatidilinositol 4,5-bifosfato
	PIP3	fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato
35	PMA	miristato acetate de forbol
	po	mediante administración oral

PPh₃ trifenilfosfina

PyBOP® hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

q cuartete

quin quintete

5 R^t tiempo de retención

RT temperatura ambiente

RP HPLC cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa

s singlete

SCX intercambio catiónico soportado sobre sólido (resina)

10 SDS dodecilsulfato de sodio

t triplete

TBAF fluoruro de tetrabutilamonio

TBDMSCI cloruro de terc-butildimetilsililo

TFA ácido trifluoroacético

15 THF tetrahidrofurano

TLC cromatografía de capa fina

TMB 3, 3', 5, 5'-tetrametilbencidina

TNF α factor alfa de necrosis tumoral

TR-FRET transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo

20 vol volumen

VT temperatura variable

W vatios

Procedimientos generales

25 Aquellos intermedios y bloques de construcción química confeccionados a la medida no disponibles de fuentes comerciales se prepararon según los procedimientos descritos aquí o usando los métodos de la bibliografía citada. Todos los otros materiales de partida y disolventes (grado HPLC) se obtuvieron de fuentes comerciales, y se usaron sin purificación adicional. Cuando se indica, las reacciones se desgasificaron haciendo pasar una corriente de nitrógeno a través de ellas durante al menos 10 min. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo usando un aparato de microondas enfocado CEM Discover o Explorer. Las disoluciones orgánicas se secaron usando sulfato de magnesio o sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando un mínimo de 20 equivalentes másicos de sílice con SiliCycle SiliaFlash® P60 (malla 230-400) o una columna Biotage Isolute SPE previamente empaquetada con Flash Si II.

30 Métodos analíticos

35 El análisis mediante cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo con Kieselgel 60 con placas de indicador de fluorescencia UV₂₅₄, y se visualizaron usando luz ultravioleta o se tiñeron con inmersiones de TLC estándar o yodo.

Cromatografía de líquidos de altas prestaciones analítica de fase inversa-espectrometría de masas:

Todas las muestras se analizaron de forma habitual mediante HPLC-MS usando la instrumentación y condiciones descritas más abajo. Excepto que se señale de otro modo, los compuestos finales se sometieron a análisis usando el Método B, y los intermedios se analizaron utilizando el Método A.

40 El *Método A* se llevó a cabo en sistemas Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, usando columnas Atlantis dC18 de fase inversa (5 μ m, 2,1 x 50 mm), gradiente 5-100% de B (A = agua/0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico) durante 3 min., volumen de inyección 3 μ l, caudal = 1,0 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm usando un detector de UV de longitud de onda dual Waters 2487, o el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de

masa se obtuvieron a lo largo del intervalo m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo usando Waters ZMD, o a lo largo de m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 Hz usando ionización por electropulverización, mediante un sistema de LC-MS de Shimadzu 2010.

5 El *Método B* se llevó a cabo en sistemas Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, usando columnas Water Atlantis dC18 de fase inversa (3 μm , 2,1 x 100 mm), gradiente 5-100% de B (A = agua/0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico) durante 7 min., volumen de inyección 3 μl , caudal = 0,6 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm usando un conjunto de fotodiodos de Waters 2996, o en el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masa se obtuvieron a lo largo del intervalo m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo usando Waters ZQ, o a lo largo de m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 Hz usando ionización por electropulverización, mediante un sistema de LC-MS de Shimadzu 2010.

10 El *Método C* se llevó a cabo en sistemas Agilent HP1100 usando columnas Phenomenex Gemini dC18 de fase inversa (3 μm , 2,0 x 50 mm), gradiente 1-100% de B (A = 2 mM de bicarbonato de amonio pH 10, B = acetonitrilo) durante 3,5 min., volumen de inyección 3 μl , caudal = 1,0 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm usando un detector de UV de longitud de onda dual Waters 2487 o un conjunto de fotodiodos Waters 2996. Los espectros de masa se obtuvieron a lo largo del intervalo m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo usando Waters ZMD o un Waters ZQ.

15 *Método D*: se llevó a cabo en sistemas Agilent HP1200 usando columnas Agilent Extend C18 (1,8 μm , 4,6 x 30 mm) a 40°C y a un caudal de 2,5-4,5 ml min^{-1} , eluyendo con un gradiente de H₂O-MeCN que contiene 0,1% v/v de ácido fórmico durante 4 min. Información del gradiente: 0-3,00 min., ascendiendo desde 95% de H₂O-5% de MeCN hasta 5% de H₂O-95% de MeCN; 3,00-3,01 min., mantenido a 5% de H₂O-95% de MeCN, el caudal aumentó hasta 4,5 ml. min^{-1} ; 3,01-3,50 min., mantenido a 5% de H₂O-95% de MeCN; 3,50-3,60 min. vuelta a 95% de H₂O-5% de MeCN; el caudal se redujo a 3,50 ml min^{-1} ; 3,60-3,90 min. se mantiene a 95% de H₂O-5% de MeCN; 3,90-4,00 min. se mantiene a 95% de H₂O-5% de MeCN; el caudal se redujo a 2,5 ml. min^{-1} . La detección de UV se llevó a cabo a 254 nm usando un detector de longitud de onda variable Agilent G1314B. Los espectros de masa se obtuvieron a lo largo del intervalo m/z 60 a 2000 a una velocidad de muestreo de 1,6 s/ciclo usando un Agilent G1956B.

20 La HPLC analítica de fase estacionaria quiral se llevó a cabo usando columnas Daicel (5 μm x 5 cm x 4,6 mm) que contienen una de las siguientes fases estacionarias: Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Chiralcel OJ-H, y Chiralpak AS-H. Se usó un caudal de 1 ml/min. que eluye en condiciones isocráticas durante 6 a 20 min., con una de las siguientes fases móviles: 70:30 heptano:IPA (v/v), 85:15 heptano:EtOH (v/v), 50:50 MeOH:EtOH (v/v), y acetonitrilo; empleando detección UV a 254 nm. Cada una de estas fases móviles son compatibles con los empaquetamientos de columna citados anteriormente, proporcionando dieciséis permutaciones de disolventes y fases estacionarias diferentes. Para mejorar la resolución, se pueden añadir modificadores tales como trietilamina (0,1%), ácido fórmico (0,1%).

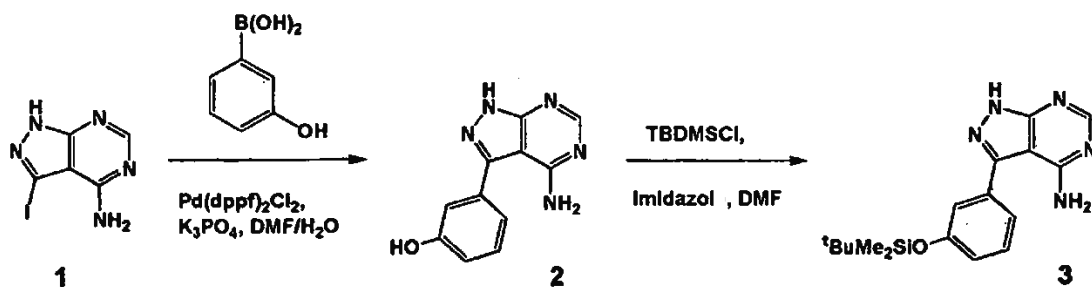
25 LC de fase estacionaria quiral semipreparativa-UV se llevó a cabo en un sistema modular preparativo Gilson usando una columna Daicel Chiralpak AD semi-prep (10 mm, 20 x 250 mm) y un caudal de 18 ml/min., eluyendo con un método isocrático durante 20 min. usando 70:20 heptano:IPA y 0,1% de trietilamina, empleando un volumen de inyección de 1,0 ml. Los espectros de UV se registraron, y las fracciones se analizaron para la recogida a 215 nm con un detector de UV Gilson 119.

30 Los datos se integraron y se dieron a conocer usando el software OpenLynx y OpenLynx Browser, o vía el software Shimadzu PsiPort.

35 Espectroscopía de RMN ¹H: los espectros se adquirieron en un espectrómetro DPX 250 MHz, un Bruker Avance III 400 MHz o un Bruker DRX 500 MHz, usando resonancias protonadas residuales del disolvente deuterado como patrón interno.

Preparación de los Intermedios no comerciales

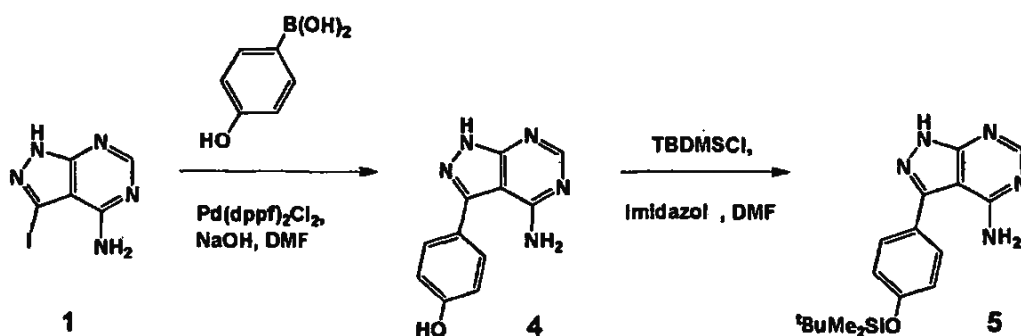
45 3-(3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (3)



A una suspensión agitada de 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**1**) (8,22 g, 31,5 mmoles), ácido 3-fenolborónico (13,0 g, 94,5 mmoles) y fosfato de potasio (10,0 g, 47,3 mmoles) en DMF desgasificada/agua (3:2, 140 ml) se añadió dicloruro de [dppf] paladio (II) (13,0 g, 15,7 mmoles). La mezcla de reacción se inundó con nitrógeno, se calentó a 120°C durante 2 horas, y después se dejó enfriar hasta RT. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y ácido clorhídrico ac. (2 M, 500 ml), y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (2 M, 2 x 500 ml). Los extractos acuosos combinados se basificaron con una disolución ac. saturada de carbonato de sodio hasta pH 10. El precipitado formado se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, y el disolvente se eliminó *a vacío* para producir un sólido gris. Todos los materiales sólidos generados durante el procedimiento de tratamiento se combinaron y se trituraron con DCM para producir 3-(4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)fenol (**2**) (6,04 g, 84%) como un sólido gris: *m/z* 228 (M+H)⁺ (ES⁺).

A una disolución agitada del compuesto (**2**) (4,69 g, 20,66 mmoles) e imidazol (2,10 g, 30,99 mmoles) en DMF seca (100 ml) se añadió TBDMSCI (4,70 g, 30,99 mmoles). Después de 16 h, se añadieron alícuotas adicionales de imidazol (2,10 g, 30,99 mmoles) y TBDMSCI (4,70 g, 30,99 mmoles), y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (120 ml), y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 ml), se secaron, se filtraron, y el volumen se redujo hasta aproximadamente 100 ml mediante evaporación *a vacío*. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con heptano (50 ml) para producir el compuesto del título (**3**) (6,05 g, 85%) como un sólido blanquecino: *m/z* 343 (M+H)⁺ (ES⁺).

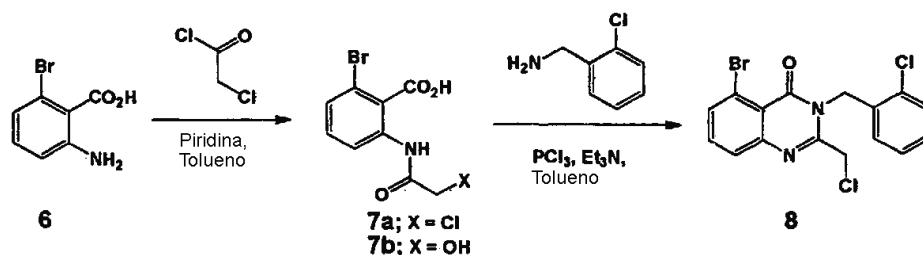
3-(4-(*tert*-Butildimetilsililo)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**5**)



A una suspensión agitada de 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**1**) (10,0 g, 38,4 mmoles), dicloruro de [dppf] paladio (II) (1,37 g, 1,92 mmoles) y ácido 4-fenolborónico (15,8 g, 115,2 mmoles) en DMF (90 ml) se añadió hidróxido de sodio ac. (1 M, 76,0 ml, 76,8 mmoles). La reacción se inundó con nitrógeno, y se calentó a 120°C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT y se diluyó con agua (200 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (200 ml), y después con DCM, hasta que el filtrado se volvió incoloro, para producir 4-(4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)fenol (**4**) (5,25 g, 60%) como un sólido marrón: *m/z* 228 (M+H)⁺ (ES⁺).

A una disolución agitada del compuesto (**4**) (5,25 g, 23,1 mmoles) e imidazol (3,85 g, 57,8 mmoles) en DMF seca (70 ml) se añadió TBDMSCI (4,19 g, 27,7 mmoles). Después de 16 h, se añadieron alícuotas adicionales de imidazol (1,93 g, 28,9 mmoles) y TBDMSCI (2,10 g, 13,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (200 ml) y con heptano (300 ml) para producir el compuesto del título (**5**) (7,31 g, 93%) como un sólido marrón: *m/z* 344 (M+H)⁺ (ES⁺).

5-Bromo-3-(2-clorobencil)-2-(clorometil)quinazolin-4(3*H*)-ona (**8**)



A una disolución agitada de ácido 2-amino-6-bromo-benzoico (**6**) (3,06 g, 14,2 mmoles) en tolueno (75 ml) enfiada hasta 0°C en un baño de hielo se añadió gota a gota piridina (0,60 ml, 7,10 mmoles) seguido de una disolución de cloruro de cloroacetilo (2,26 ml, 28,4 mmoles) en tolueno (75 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a RT, y se calentó a 115°C durante 3 horas y después se dejó enfriar a RT. El volumen del disolvente se redujo a la

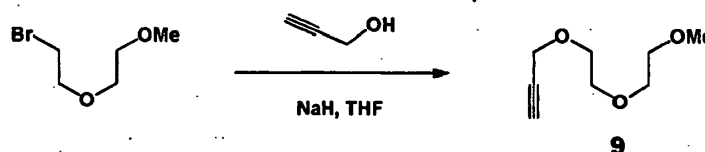
mitad mediante evaporación *a vacío*. Al dejar reposar toda la noche, el producto precipitó y se recogió mediante filtración para producir ácido 2-bromo-6-(2-cloroacetamido)benzoico (**7a**) (1,44 g) como un sólido blanco: *m/z* 290/292 (M+H)⁺ (ES⁺). El filtrado se concentró *a vacío*, y el residuo se trituró con etanol/heptano para producir ácido 2-bromo-6-(2-hidroxiaacetamido)benzoico (**7b**) (1,02 g, rendimiento combinado, 59%): *m/z* 274/276 (M+H)⁺ (ES⁺). Tanto **7a** como **7b** se pueden utilizar sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5

A una mezcla agitada del compuesto (**7a**) (7,50 g, 27,4 mmoles), 2-clorobencilamina (5,00 ml, 41,05 mmoles) y trietilamina (5,70 ml, 41,1 mmoles) en tolueno (250 ml) se añadió gota a gota una disolución de tricloruro de fósforo (2,60 ml, 30,1 mmoles) en tolueno (250 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C durante 24 h, con lo cual la disolución caliente se decantó y se concentró *a vacío*. El residuo se trituró con propan-2-ol (50 ml) para producir el compuesto del título (**8**) (6,41 g, 59%) como un sólido amarillo: *m/z* 397/399 (M+H)⁺ (ES⁺).

10

3-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)prop-1-ino (**9**)

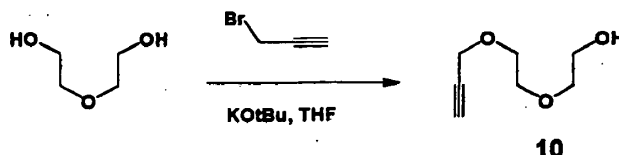


A una suspensión agitada de hidruro de sodio (3,12 g, 78,0 mmoles) en THF (100 ml) enfriada hasta 5°C en un baño de hielo se añadió gota a gota una disolución de alcohol propargílico (4,60 g, 78,0 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min., y después se dejó calentar hasta RT y se trató gota a gota con 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (7,00 ml, 52,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h y después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 30% de EtOAc en heptano, para producir el compuesto del título (**9**) (250 mg, 9%) como un aceite incoloro: RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ : 4,18 (2H, d), 3,66-3,69 (2H, m), 3,60-3,66 (4H, m), 3,52-3,56 (2H, m), 3,36 (3H, s), 2,84 (1H, t).

15

20

2-(2-(Prop-2-iniloxi)etoxi)etanol (**10**)

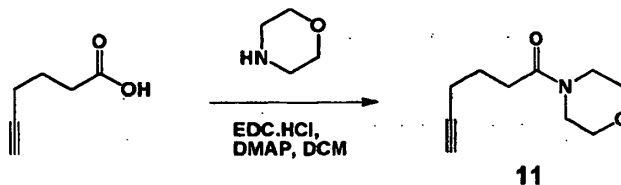


A una suspensión agitada de *tert*-butóxido de potasio (1,06 g, 9,42 mmoles) en THF (300 ml) enfriada hasta 0°C en un baño de hielo se añadió una disolución de 2,2'-oxidietanol (4,60 g, 78,0 mmoles) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min., y después se dejó calentar hasta RT y se trató gota a gota con bromuro de propargilo (1,68 ml de una disolución al 80% en tolueno, 11,30 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h y se diluyó con salmuera y agua (5:1, 50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 25 hasta 60% de EtOAc en heptano, para producir el compuesto del título (**10**) (410 mg, 30%) como un aceite amarillo: RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 2,22 (1H, s), 2,45 (1H, t), 3,58-3,66 (2H, m), 3,67-3,79 (6H, m), 4,22 (2H, d).

25

30

1-Morfolinohex-5-in-1-ona (**11**)

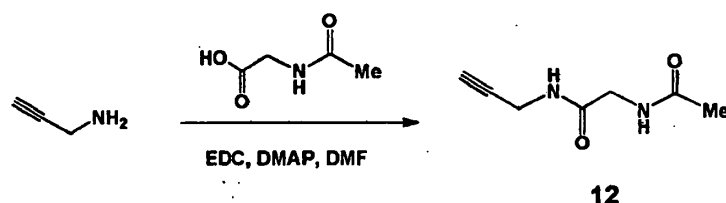


A una disolución de ácido hex-5-inoico (500 mg, 4,46 mmoles), DMAP (27 mg, 0,23 mmoles) e hidrocloreto de EDC (940 mg, 4,90 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió morfolina (391 μ l, 4,46 mmoles). La reacción se agitó a RT durante toda la noche, y después se diluyó con DCM (50 ml). La disolución resultante se lavó con agua (3 x 10 ml), con salmuera (10 ml) y con ácido clorhídrico ac. (2 M, 2 x 20 ml) y después se secó, se filtró y se evaporó *a vacío* para producir el compuesto del título (**11**) (808 mg, 100%) como un aceite amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 3,65-3,71 (4H, m), 3,63 (2H, d), 3,45-3,54 (2H, m), 2,46 (2H, t), 2,26-2,33 (2H, m), 1,98 (1 H, t), 1,88 (2H, quin).

35

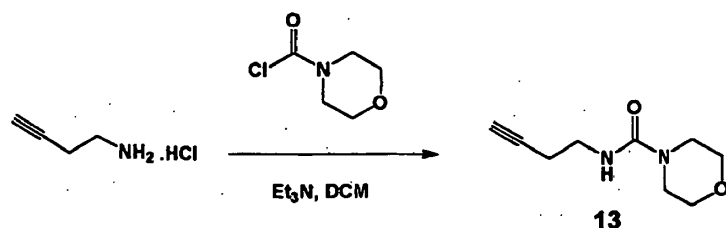
40

2-Acetamido-N-(prop-2-inil)acetamida (**12**)



5 A una disolución de *N*-acetilglicina (200 mg, 1,71 mmoles), DMAP (11 mg, 0,09 mmoles) e hidrocloreto de EDC (360 mg, 1,88 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió propargilamina (109 μ l, 1,71 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche, y después se evaporó a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0 hasta 5% de metanol en DCM, para producir el compuesto del título (**12**) (218 mg, 83%) como un sólido blanco: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2,07 (3H, s), 2,25 (1 H, t), 3,95 (2H, d), 4,07 (2H, dd), 6,34 (1H, br s), 6,49 (1H, b s).

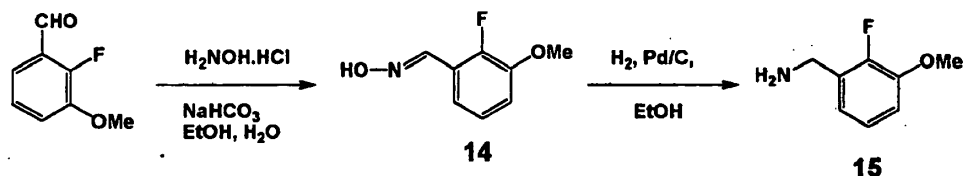
N-(But-3-inil)morfolina-4-carboxamida (**13**)



10 A una suspensión de but-3-in-1-amina (200 mg, 1,89 mmoles) y trietilamina (425 μ l, 3,78 mmoles) en DCM (60 ml) se añadió cloruro de morfolina-4-carbonilo (218 μ l, 1,89 mmoles). La reacción se agitó a RT toda la noche, y después se lavó con ácido clorhídrico ac. (2 M, 2 x 20 ml), bicarbonato de sodio ac. saturado (2 x 20 ml), se secó, se filtró y se evaporó a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano, para producir el compuesto del título (**13**) (164 mg, 48%) como un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,28 (2H, td), 2,82 (1 H, t), 3,09-3,18 (2H, m), 3,20-3,27 (4H, m), 3,48-3,57 (4H, m), 6,74 (1H, t).

15

(2-Fluoro-3-metoxifenil)metanamina (**15**)

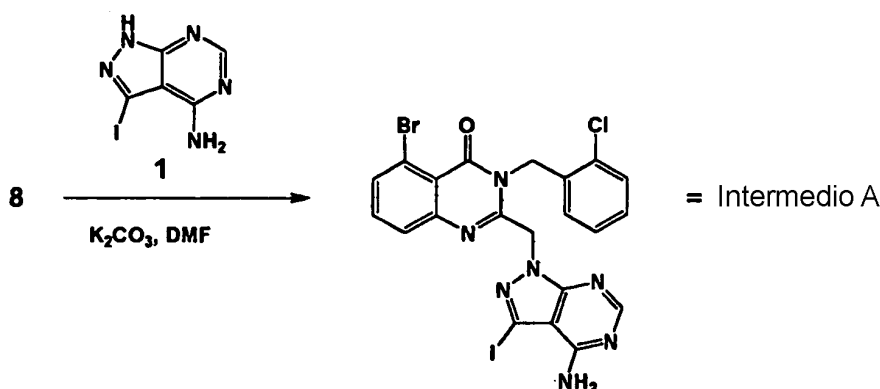


20 A una disolución agitada de hidrogenocarbonato de sodio (2,73 g, 32,5 mmoles) en agua (50 ml) se añadió en porciones hidrocloreto de hidroxilamina (2,30 g, 33,2 mmoles) durante 30 min. La disolución resultante se añadió a una suspensión vigorosamente agitada de 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (5,00 g, 32,5 mmoles) en etanol (45 ml), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. El precipitado resultante se separó mediante filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml) y después se dejó secar al aire para producir oxima de 2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (**14**) (4,69 g, 85%) como un sólido cristalino blanco: m/z 170 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

25 A una disolución agitada de la oxima (**14**) (1,50 g, 8,86 mmoles) en etanol (70 ml) en nitrógeno se añadió paladio al 10% sobre carbono (100 mg). La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CeliteTM, y después se evaporó a *vacío* para eliminar el etanol. El residuo bruto resultante se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico ac. (2 M, 50 ml). La capa ac. se separó y se neutralizó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se volvió a extraer con acetato de etilo (70 ml) seguido de una mezcla de 2-propanol y cloroformo (1:1, 2 x 70 ml). Los extractos de propanol/cloroformo se secaron, se filtraron y se evaporaron a *vacío* separadamente para producir el compuesto del título (**15**) en dos lotes (lote 1: 346 mg, 25%; lote 2: 370 mg, 27%) como sólidos blancos: m/z 156 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+) (método C).

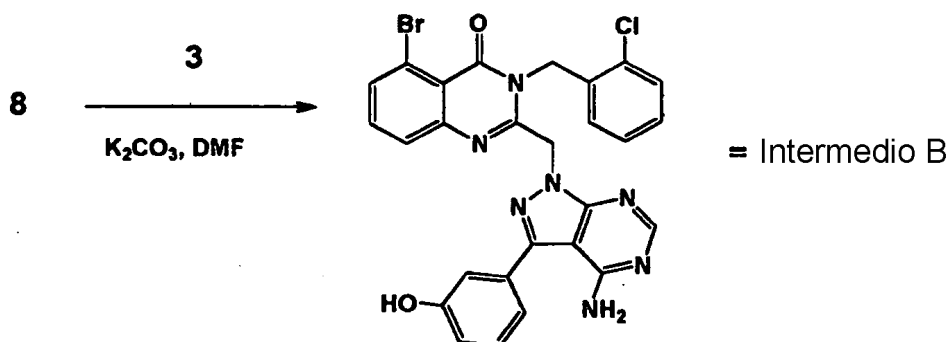
30

35 2-((4-Amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-bromo-3-(2-cloro-bencil)quinazolin-4(3*H*)ona: Intermedio A



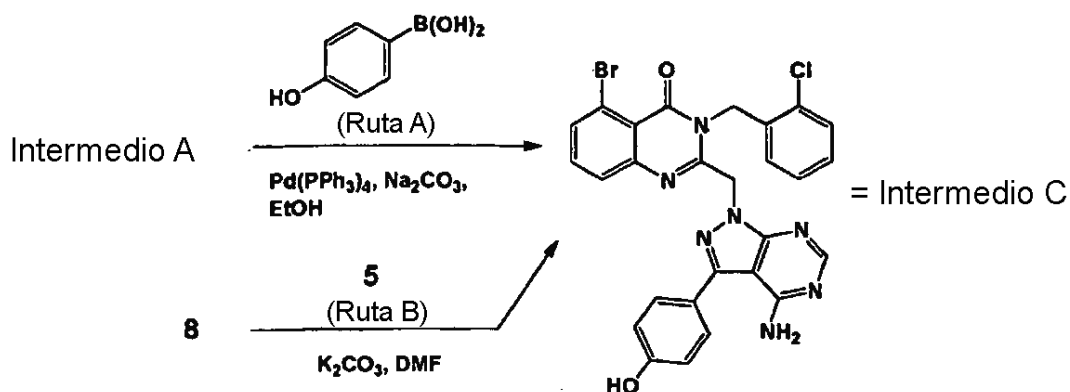
5 A una mezcla agitada de 5-bromo-3-(2-clorobencil)-2-(clorometil)quinazolin-4(3H)-ona, (8), (13,6 g, 30,7 mmoles) y 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1) (8,09 g, 30,7 mmoles) en DMF (300 ml) se añadió carbonato de potasio (6,36 g, 46,0 mmoles), y la reacción se mantuvo a RT en la oscuridad durante 24 h. La mezcla se vertió en agua (4,0 l), y la suspensión resultante se agitó a RT durante 1 h. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título, **Intermedio A**, como un sólido incoloro (18,0 g, 94%): m/z 622/624 [M+H]⁺ (ES⁺).

2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-bromo-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona: Intermedio B



10 A una mezcla agitada del compuesto (8) (100 mg, 0,25 mmoles) y carbonato de potasio (42 mg, 0,30 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió una disolución del compuesto (3) (94 mg, 0,28 mmoles) en DMF (2,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. Se añadió carbonato de potasio (3 x 35 mg, 0,75 mmoles) en tres porciones durante 30 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 4,5% de metanol en DCM, para producir el compuesto del título (**Intermedio B**) (94 mg, 64%) como un sólido blancuzco: m/z 588/590 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método B).

2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-bromo-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona: Intermedio C



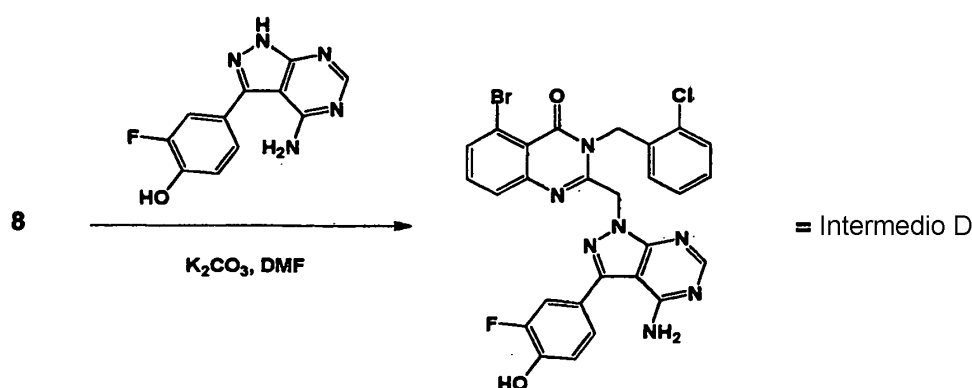
20 Ruta A:

Una mezcla triturada a conciencia de **Intermedio A** (10,0 g, 15,3 mmoles), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (9,60 g, 33,6 mmoles), ácido 4-hidroxifenilborónico (4,21 g, 30,5 mmoles), y $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (1,32 g, 1,14 mmoles) en EtOH (300 ml) se purgó con nitrógeno, y después se agitó a 85°C durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta RT, y el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con EtOH (100 ml). El sólido se resuspendió en agua (100 ml) y se agitó durante otros 30 min., y después se aisló mediante filtración, se lavó con EtOH (50 ml), y se secó *a vacío* para producir el compuesto del título, **Intermedio C** como un sólido blanquecino (4,86 g, 51%); m/z 588/590 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

Ruta B:

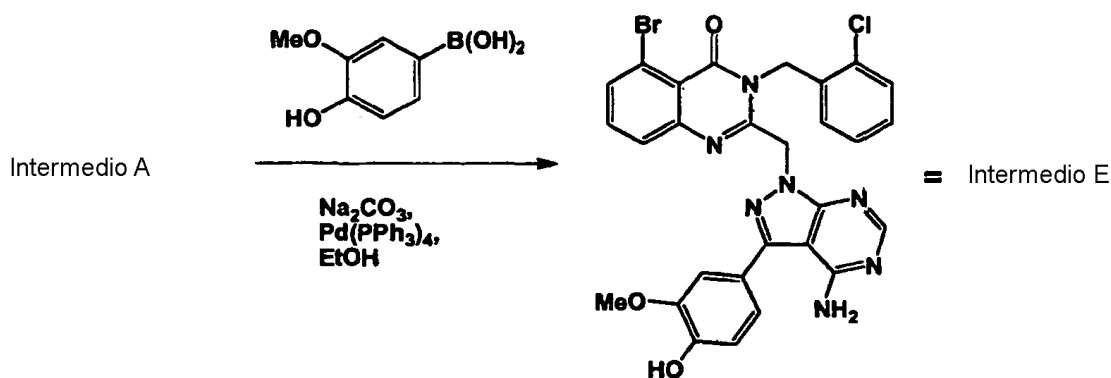
A una mezcla agitada del compuesto (8) (100 mg, 0,25 mmoles) y carbonato de potasio (42 mg, 0,30 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió una disolución del compuesto (5) (94 mg, 0,28 mmoles) en DMF (2,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 4,5% de metanol en DCM, para producir el compuesto del título, **Intermedio C** (82 mg, 55%) como un sólido crema: m/z 588/590 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+) (Método B).

2-((4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-bromo-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona: Intermedio D.



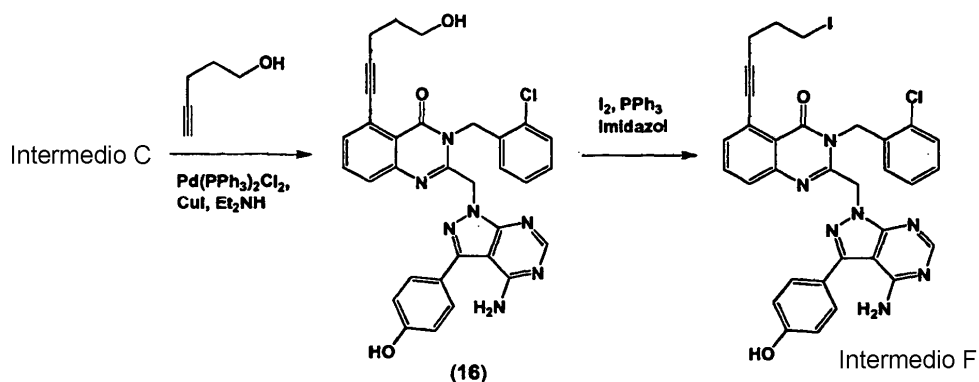
A una mezcla agitada del compuesto (8) (200 mg, 0,502 mmoles) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmoles) en DMF (2,0 ml) se añadió una disolución de 4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenol (véase la **Tabla 1**, más abajo) (148 mg, 0,602 mmoles) en DMF (2,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para producir el compuesto del título, **Intermedio D** (81 mg, 27%) como un sólido blancuzco: m/z 606/608 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+) (Método B).

2-((4-Amino-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-bromo-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona: Intermedio E.



Una mezcla de **Intermedio A** (400 mg, 0,630 mmoles), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (189 mg, 0,755 mmoles), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (396 mg, 1,39 mmoles) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (55 mg, 0,047 mmoles) en EtOH (12 ml) se purgó con nitrógeno, y después se agitó a 85°C durante 24 h. La mezcla se enfrió y se evaporó *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 80 g, MeOH en CH_2Cl_2 , 0-10%, gradiente de elución) para producir el compuesto del título, **Intermedio E**, como un sólido marrón pálido (225 mg, 56%); m/z 618/620 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-yodopent-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona: Intermedio F.



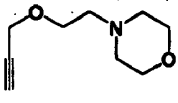
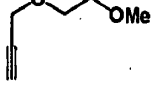
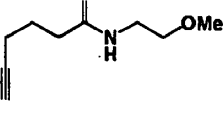
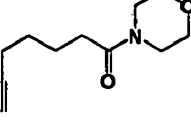
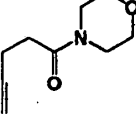
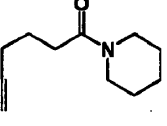
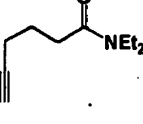
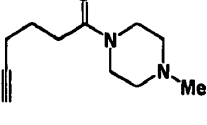
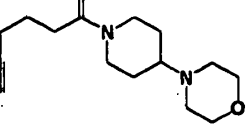
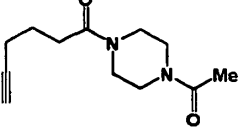
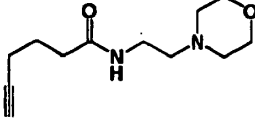
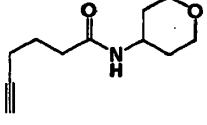
A una mezcla de **Intermedio C** (503 mg, 0,854 mmoles), yoduro de cobre (I) (17 mg, 0,089 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (64 mg, 0,089 mmoles) en dietilamina (3,2 ml, 31 mmoles) se añadió pent-4-in-1-ol (157 μ l, 1,70 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 , y se calentó a 60°C durante 2,5 horas y después se enfrió hasta RT. La mezcla resultante se evaporó a *vacío*, y el residuo se trituró con EtOAc (5,0 ml) y se secó a *vacío* para producir 2-((4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-hidroxipent-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona (**16**) como un sólido marrón (488 mg, 92% puro, 89%); m/z 590/592 (M+H)⁺ (ES⁺) (Procedimiento D).

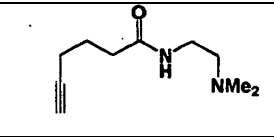
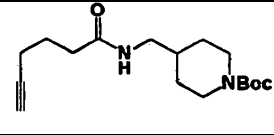
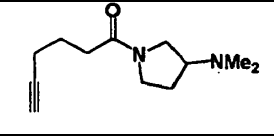
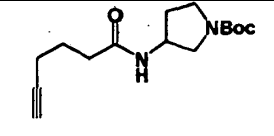
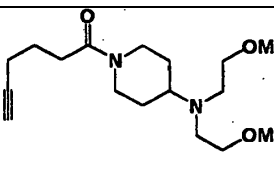
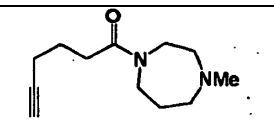
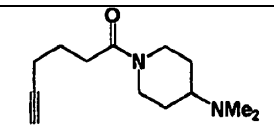
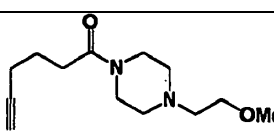
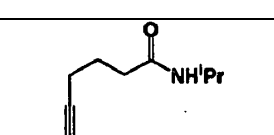
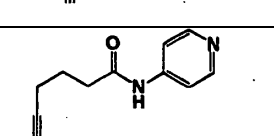
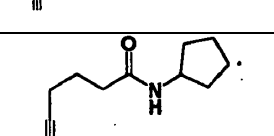
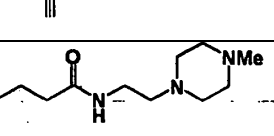
A una suspensión agitada del alcohol (**16**) (162 mg, 92% puro, 0,252 mmoles) en DCM (8,0 ml) se añadió yodo (121 mg, 0,477 mmoles), trifenilfosfina (115 mg, 0,438 mmoles) e imidazol (35 mg, 0,51 mmoles), y la mezcla se mantuvo a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a *vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 40 g, MeOH en DCM, 0-10%, gradiente de elución) para producir el **Intermedio F** (109 mg, 73% de pureza, 45,0%) como un sólido amarillo m/z 702/704 (M+H)⁺ (ES⁺) (Procedimiento D), que se usó sin purificación adicional en transformaciones posteriores.

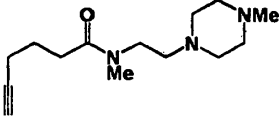
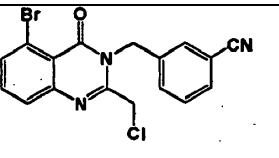
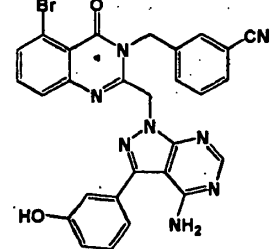
Los intermedios y bloques de construcción no comerciales adicionales, que aparecen en los esquemas de reacción que siguen, se prepararon utilizando los procedimientos descritos anteriormente para los derivados análogos o mediante los métodos descritos en las referencias bibliográficas citadas (**Tabla 1**).

Tabla 1: Compuestos no comerciales

Estructura	Nombre de compuesto	Cita bibliográfica o procedimiento análogo
	4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenol	Preparado usando los procedimientos para (1)→(4) a partir del ácido 3-fluoro-4-fenolborónico
	3-(3-(<i>tert</i> -butildimetilsililo)-4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina	Preparada usando la metodología para (1)→(2)→(3) a partir del ácido 4-fluoro-3-fenolborónico
	2-((4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-bromo-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona	Preparada usando la metodología para (Intermedio D) a partir de 3-(3-(<i>tert</i> -butildimetilsililo)-4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

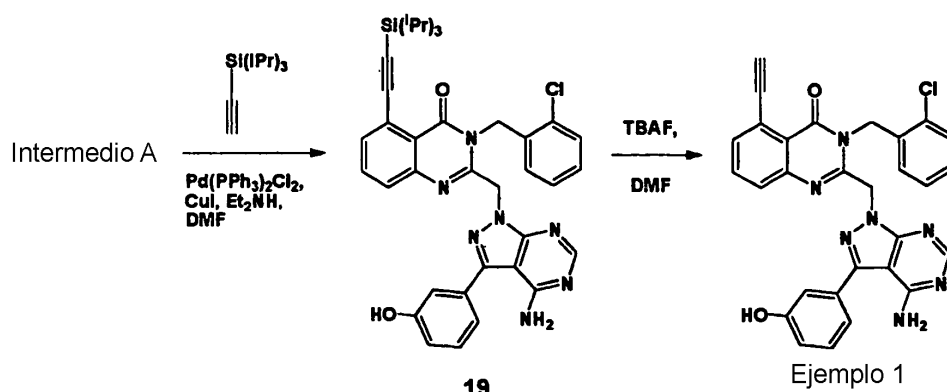
Estructura	Nombre de compuesto	Cita bibliográfica o procedimiento análogo
	4-(2-(prop-2-in-1-iloxi)etil)morfolina	Gautier <i>et al.</i> , <i>Annales Pharmaceutiques Francaises</i> , 1971, 29, 39-50
	3-(2-metoxietoxi)prop-1-ino	Preparado usando el procedimiento para el compuesto (9) a partir de éter metílico de 2-bromoetilol
	<i>N</i> -(2-metoxietil)hex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 2-metoxietanamina
	1-morfolinohept-6-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) del ácido hept-6-inoico
	1-morfolinopent-4-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) del ácido pent-4-inoico
	1-(piperidin-1-il)hex-5-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo piperidina
	<i>N,N</i> -dietilhex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo dietilamina
	1-(4-metilpiperazin-1-il)hex-5-en-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 4-metilpiperazina
	1-(4-morfolinopiperidin-1-il)hex-5-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 4-morfolinopiperidina
	1-(4-acetilpiperazin-1-il)hex-5-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 4-acetilpiperazina
	<i>N</i> -(2-morfolinoetil)hex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 2-morfolinoetanamina
	<i>N</i> -(tetrahidro-2H-piran-4-il)hex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo tetrahidro-2H-piran-4-amina

Estructura	Nombre de compuesto	Cita bibliográfica o procedimiento análogo
	<i>N</i> -(2-(dimetilamino)etil)hex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo <i>N,N</i> -dimetiletano-1,2-diamina
	4-(hex-5-inamidometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Preparado usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
	<i>(R)</i> -1-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)hex-5-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo <i>(R)</i> - <i>N,N</i> -dimetilpirrolidin-3-amina
	3-(hex-5-inamido)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Preparado usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
	1-(4-(bis(2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)hex-5-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo bis(2-metoxietil)amina
	1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)hex-5-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 1-metil-1,4-diazepano
	1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-5-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 4-dimetilaminopiperidina
	1-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)hex-5-in-1-ona	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 1-(2-metoxietil)piperazina
	<i>N</i> -isopropilhex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo propan-2-amina
	<i>N</i> -(piridin-4-il)hex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo piridin-4-amina
	<i>N</i> -ciclopentilhex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo ciclopentanamina
	<i>N</i> -(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo 2-(4-metil piperazin-1-il)etanamina

Estructura	Nombre de compuesto	Cita bibliográfica o procedimiento análogo
	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hex-5-inamida	Preparada usando el procedimiento para el compuesto (11) sustituyendo <i>N</i> -metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina
	3-((5-bromo-2-(clorometil)-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> -il)metil)benzonitrilo, Compuesto (17)	Preparado usando la metodología empleada para (8) sustituyendo hidrocloreuro de 3-cianobencilamina en la segunda etapa
	3-(((2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-5-bromo-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> -il)metil)benzonitrilo; Compuesto (18)	Preparado usando la metodología empleada para generar el Intermedio B, sustituyendo el compuesto (17)

EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Ejemplo 1: 2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona.



5

10

15

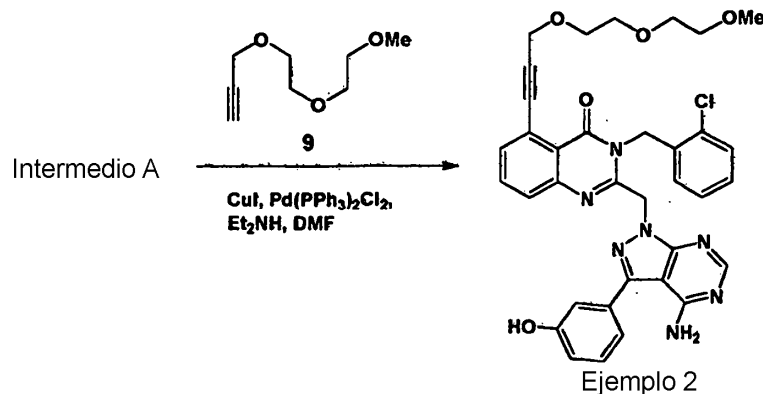
A una mezcla de Intermedio A (91 mg, 0,15 mmoles), (triisopropilsilil)acetileno (87 μl , 0,39 mmoles), yoduro de cobre (I) (1,8 mg, 0,01 mmoles) y dietilamina (242 μl , 2,31 mmoles) en DMF desgasificada (2,0 ml) se añadió dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (6,5 mg, 0,01 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y después se calentó con irradiación de microondas (120°C, 200 W, CEM: microondas Discover) durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con EtOAc (3 ml) y se lavó con agua (1 ml). La fase ac. se volvió a extraer con EtOAc (1,0 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1,0 ml). La fase ac. se volvió a extraer con EtOAc (1,0 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1,0 ml). La fase ac. se volvió a extraer con EtOAc (1,0 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución saturada de cloruro de amonio ac. (2 x 2,0 ml) y después se secaron, se filtraron y se evaporaron *a vacío*. El material bruto se trituroó con metanol (1,0 ml), y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0 hasta 50% de metanol en DCM, para producir 2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-((triisopropilsilil)etinil)quinazolin-4(3*H*)-ona (**19**) (107 mg, 100%) como un sólido blanco: m/z 690/692 (M+H)⁺ (ES⁺).

20

A una disolución agitada del compuesto (**19**) (107 mg, 0,15 mmoles) en DMF (0,50 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (190 μl de una disolución 1,0 M en THF, 0,19 mmoles). Después de 10 min., la mezcla de reacción se diluyó con agua (3,0 ml) y se enfrió hasta 0°C durante 30 min. El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 4,5% de metanol en DCM, para producir el compuesto del título, **Ejemplo 1**, (70 mg, 85%) como un sólido blanco: m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺); R_t 3,73 min.; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 4,42 (1H, s), 5,30 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,16 (1H, d), 6,79 (1H, t), 6,84 (1H, dd), 6,89-6,96

(2H, m), 7,04 (1 H, t), 7,14 (1H, d), 7,30 (1 H, t), 7,70 (1 H, d), 7,75 (1H, d), 7,80-7,87 (1H, m), 8,18 (1 H, s), 9,67 (1 H, s).

Ejemplo 2: 2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)prop-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.



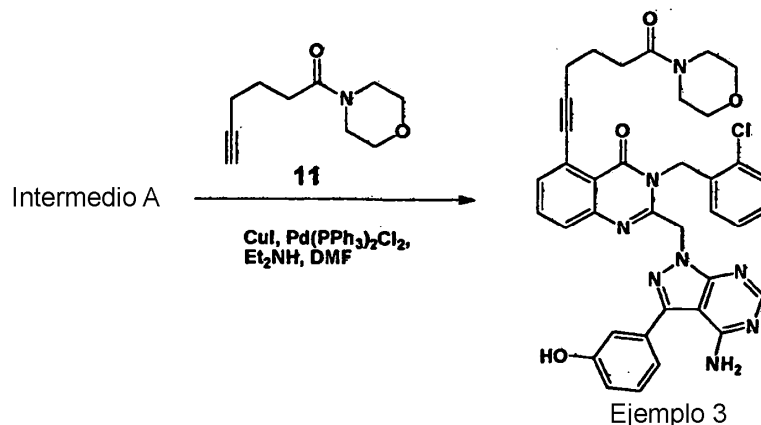
5

A una mezcla del **Intermedio A** (50 mg, 84,9 μ moles), el acetileno (9) (20 mg, 0,13 mmoles), yoduro de cobre (1,0 mg, 5,09 μ moles) y dietilamina (133 μ l, 1,27 mmoles) en DMF desgasificada (1,0 ml) se añadió dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (3,6 mg, 5,09 μ moles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente, y después se calentó con irradiación de microondas (120°C, 200 W, CEM: microondas Discover) durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta RT, y se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0-8% de MeOH en DCM, para producir el compuesto del título, **Ejemplo 2**, (21 mg, 36%) como un sólido naranja: m/z 667 (M+H)⁺ (ES⁺); R^t 3,68 min.; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3,19 (3H, s), 3,37 (2H, dd), 3,46 (2H, dd), 3,48-3,52 (2H, m), 3,59-3,64 (2H, m), 4,38 (2H, s), 5,30 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,16 (1H, d), 6,76-6,81 (1H, m), 6,84 (1 H, dd), 6,89-6,95 (2H, m), 7,01-7,07 (1H, m), 7,13 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,67 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,84 (1H, t), 8,17 (1 H, s), 9,66 (1 H, s).

10

15

Ejemplo 3: 2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.



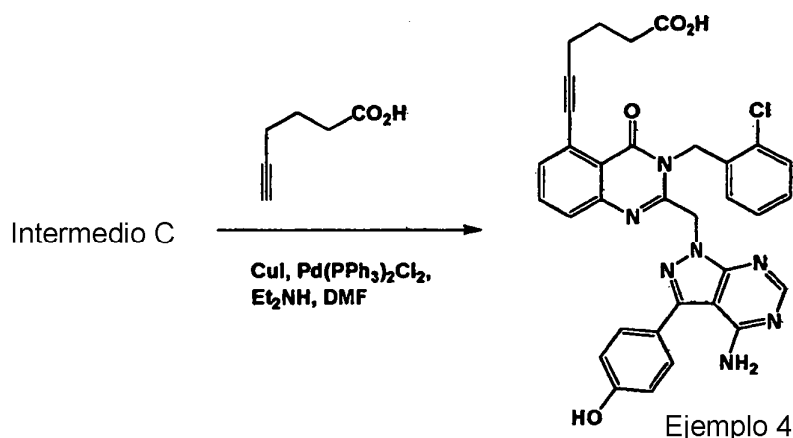
20

A una mezcla del **Intermedio A** (50 mg, 85 μ moles), compuesto (11) (38 mg, 212 μ moles), yoduro de cobre (1,0 mg, 5,1 μ moles) y dietilamina (133 μ l, 1,27 mmoles) en DMF desgasificada (2,0 ml) se añadió dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (4,0 mg, 5,1 μ moles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente, y después se calentó con irradiación de microondas (120°C, 200 W, CEM: microondas Discover) durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0-50% de metanol en DCM, para producir el compuesto del título, **Ejemplo 3**, (31 mg, 53%) como un sólido blanco: m/z 689/691 (M+H)⁺ (ES⁺), R^t 3,63 min.; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,66-1,76 (2H, m), 2,45-2,55 (4H, m), 3,19-3,26 (2H, m), 3,28-3,36 (4H, m), 3,41-3,47 (2H, m), 5,29 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,14 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,84 (1H, d), 6,89-6,94 (2H, m), 7,03 (1 H, t), 7,11 (1H, d), 7,26-7,33 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,77-7,83 (1H, m), 8,18 (1 H, s), 9,68 (1 H, s).

25

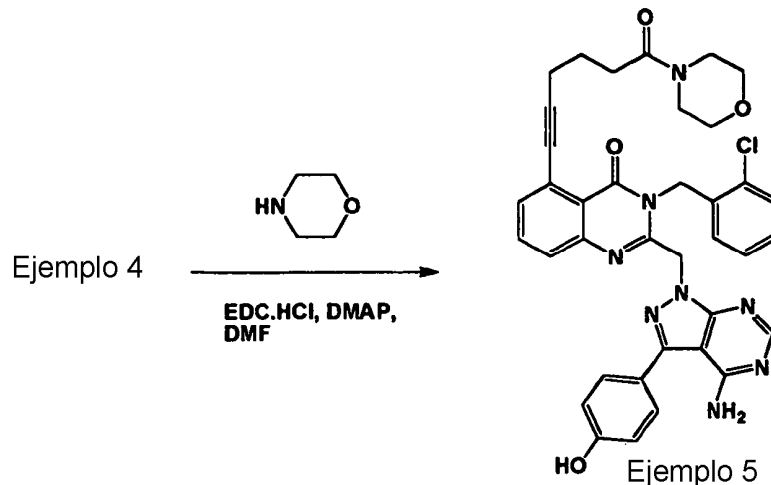
30

Ejemplo 4: Acido 6-(2-((4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-hex-5-inoico.



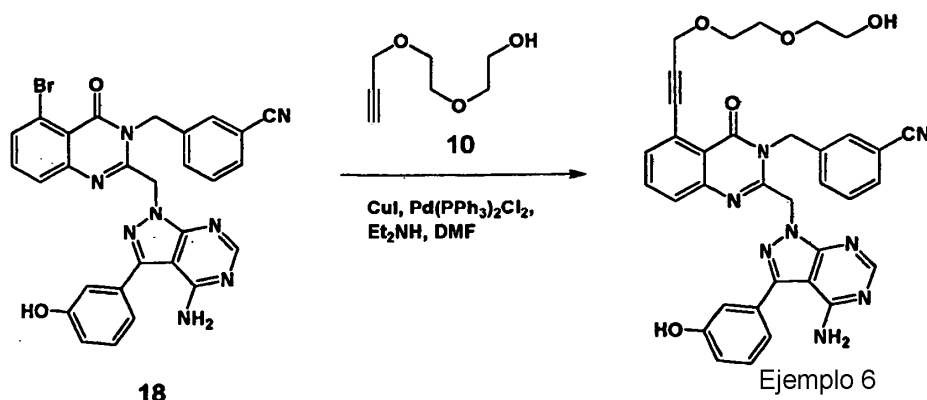
5 A una mezcla del **Intermedio C** (150 mg, 0,25 mmoles), ácido hex-5-inoico (69 μl , 0,63 mmoles), yoduro de cobre (3,0 mg, 0,02 mmoles) y dietilamina (400 μl , 3,75 mmoles) en DMF desgasificada (1,5 ml) se añadió dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (11,0 mg, 0,02 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente, y después se calentó con irradiación de microondas (120°C, 200 W, CEM: microondas Discover) durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con agua (2,0 ml) y EtOAc (2,0 ml), y se neutralizó con ácido clorhídrico ac. 1 M hasta pH 7. La suspensión se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con 0-50% de metanol en DCM para producir el compuesto del título, **Ejemplo 4**, (22 mg, 14%) como un sólido amarillo: m/z 620/622 (M+H)⁺ (ES⁺); R^t 3,47 min.; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,68-1,78 (2H, m), 2,29-2,41 (2H, m), 2,42-2,47 (2H, m), 5,29 (2H, s), 5,72 (2H, s), 6,19 (1H, d), 6,79 (1H, t), 6,88 (2H, d), 7,03 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,60 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,78 (1H, t), 8,16 (1H, s), 9,73 (1H, s), 12,04 (1H, s).

Ejemplo 5: 2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.



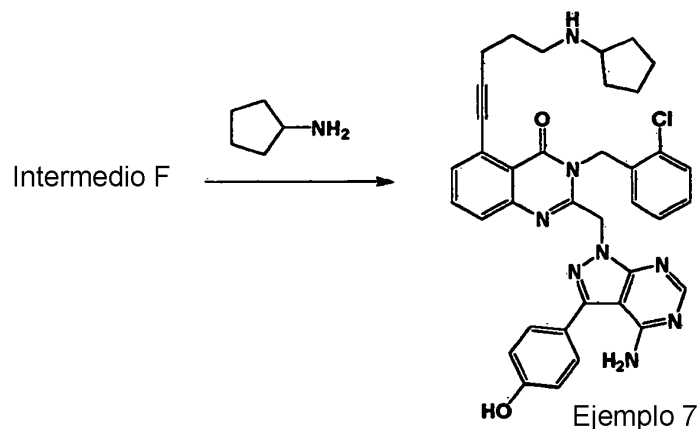
15 A una disolución del **Ejemplo 4** (16,0 mg, 26 μmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,6 mg, 5,2 μmoles), e hidrocioruro de EDC (5,3 mg, 28 μmoles) en DMF (0,5 ml) se añadió morfolina (2,3 μl , 26 μmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche, y después se diluyó con agua (5,0 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0-7% de metanol en DCM para producir el compuesto del título, **Ejemplo 5**, (7,0 mg, 57%) como un sólido amarillo: m/z 689/691 (M+H)⁺ (ES⁺); R^t 3,54 min.; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,71 (2H, quin), 2,43-2,49 (2H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 3,28-3,33 (4H, m), 3,44 (2H, t), 5,28 (2H, s), 5,72 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,10 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,60 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,79 (1H, t), 8,16 (1H, s), 9,75 (1H, s).

Ejemplo 6: 3-((2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)prop-1-in-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)benzonitrilo.



A una mezcla del bromuro de arilo (**18**), (véase la **Tabla 1**, más arriba) (50 mg, 86 μ moles), el acetileno (**10**) (31 mg, 216 μ moles), yoduro de cobre (1,0 mg, 5,1 μ moles) y dietilamina (135 μ l, 1,29 mmoles) en DMF desgasificada (1,0 ml) se añadió dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (3,6 mg, 5,2 μ moles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente, y después se calentó en el microondas (120°C, 200 W, CEM: microondas Discover) durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 5,5% de metanol en DCM, para producir el compuesto del título, **Ejemplo 6**, (21 mg, 38%) como un sólido blanco: m/z 643 ($M+H$)⁺ (ES^+), R_t (min.) 3,22; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3,37-3,40 (2H, m), 3,41-3,47 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,62-3,67 (2H, m), 4,40 (2H, s), 4,59 (1H, t), 5,37 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,81-6,86 (1H, m), 6,89-6,97 (3H, m), 7,18 (1 H, t), 7,22 (1 H, s), 7,29 (1 H, t), 7,51 (1H, d), 7,63-7,68 (2H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 8,27 (1 H, br s), 9,68 (1 H, s).

Ejemplo 7: 2-((4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-(ciclopentilamino)pent-1-inil) quinazolin-4(3H)-ona.



A una suspensión del **Intermedio F** (100 mg, 73% puro, 0,142 mmoles) en DCM (10 ml) a RT se añadió ciclopentanamina (0,100 ml, 1,01 mmoles). La suspensión se disolvió rápidamente, y la disolución resultante se agitó a RT durante 3 días y después se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 12 g, MeOH en EtOAc, 0-100%, gradiente de elución), y el producto bruto así obtenido se trituró con MeCN para producir el **Ejemplo 7** como un sólido amarillo (16 mg, 17%); R_t 1,39 min.; m/z 659/661 ($M+H$)⁺ (ES^+) (Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,22 (2H, m), 1,38 (2H, m), 1,50-1,64 (6H, m que solapa), 2,46 (2H, t), 2,60 (2H, t), 2,89 (1H, quin), 5,29 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,15 (1H, d), 6,77 (1 H, td), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,58 (1H, dd), 7,67 (1 H, dd), 7,78 (1 H, m), 8,16 (1 H, s), 9,77 (1 H, br s).

Otros ejemplos, expuestos a continuación (**Tabla 2**), se prepararon utilizando las mismas metodologías sintéticas como las descritas anteriormente.

Tabla 2

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
------------	------------	---------------------------

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
8		2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-morfolinoetoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona. R^t 2,89 min; m/z 677 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 2,31 (4H, br s), 2,43 (2H, br s), 3,45 (4H, t), 3,63 (2H, t), 4,37 (2H, s), 5,29 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,15 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,81-6,87 (1H, m), 6,89-6,95 (2H, m), 7,03 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,70-7,77 (1H, m), 7,80-7,89 (1H, m), 8,18 (1H, s), 9,67 (1H, s).
9		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R^t 3,64 min; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4,41 (1H, s), 5,28 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,16 (1H, d), 6,77 (1H, t), 6,87 (2H, d), 6,99-7,06 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,70 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,80-7,87 (1H, m), 8,15 (1H, s), 9,76 (1H, s).
10		2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R^t 3,73 min; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4,45 (1H, s), 5,36 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,70 (1H, d), 6,81-6,87 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m), 7,07 (1H, t), 7,11-7,19 (1H, m), 7,30 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,66-7,70 (1H, m), 7,75-7,81 (1H, m), 8,23 (1H, s), 9,66 (1H, s).
11		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R^t 3,65 min; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4,44 (1H, s), 5,35 (2H, s), 5,71 (2H, s), 6,69 (1H, d), 6,82 (1H, s), 6,87 (2H, d), 7,06 (1H, t), 7,11-7,17 (1H, m), 7,33 (2H, d), 7,58-7,64 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,75-7,82 (1H, m), 8,21 (1H, s), 9,80 (1H, br s).
12		2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluorobencil)quinazolin-4(3H)-ona. R^t 3,63 min; m/z 518 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4,42 (1H, s), 5,35 (2H, s), 5,78 (2H, s), 6,35 (1H, t), 6,74 (1H, t), 6,81-6,87 (1H, m), 6,87-6,97 (3H, m), 7,10 (1H, q), 7,21-7,36 (1H, m), 7,62-7,73 (2H, m), 7,76-7,85 (1H, m), 8,19 (1H, s), 9,67 (1H, s).

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
13		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluorobencil)quinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,54 min; m/z 518 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,42 (1H, s), 5,34 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,35 (1H, t), 6,72 (1H, t), 6,84-6,93 (3H, m), 7,09 (1H, q), 7,33 (2H, d), 7,64-7,74 (2H, m), 7,76-7,85 (1H, m), 8,17 (1H, s), 9,76 (1H, s).</p>
14		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-metoxi bencil)quinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,37 min; m/z 530 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3,60 (3H, s), 4,44 (1H, s), 5,35 (2H, s), 5,70 (2H, s), 6,34 (1H, d), 6,40 (1H, s), 6,84-6,91 (1H, m), 6,88 (2H, m), 7,00 (1H, t), 7,31-7,38 (2H, m), 7,55 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,75 (1H, t), 8,20 (1H, s), 9,75 (1H, s).</p>
15		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-metoxi bencil)quinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,48 min; m/z 530 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3,61 (3H, s), 4,44 (1H, s), 5,36 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,34 (1H, d), 6,40 (1H, s), 6,68 (1H, dd), 6,82-6,86 (1H, m), 6,93-6,97 (2H, m), 7,00 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,76 (1H, t), 8,22 (1H, s), 9,67 (1H, s).</p>
16		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,67 min; m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,43 (1H, s), 5,44 (2H, s), 5,72 (2H, s), 6,82-6,94 (3H, m), 7,18-7,27 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,67-7,71 (1H, m), 7,75-7,84 (1H, m), 8,17 (1H, s), 9,75 (1H, s).</p>
17		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,76 min; m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,44 (1H, s), 5,45 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,82-6,86 (1H, m), 6,89-6,94 (3H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 7,30 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,79 (1H, t), 8,20 (1H, s), 9,67 (1H, s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
18		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,56 min; m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,44 (1H, s), 5,32 (2H, s), 5,70 (2H, s), 6,73 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,75-7,84 (1H, m), 8,21 (1H, s), 9,78 (1H, br s).</p>
19		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,27 min; m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 2,99 (3H, s), 4,43 (1H, s), 5,43 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,84 (1H, d), 6,89-6,99 (4H, m), 7,29 (1H, t), 7,56 (2H, d), 7,64-7,72 (2H, m), 7,77-7,85 (1H, m), 8,23 (1H, s), 9,66 (1H, s).</p>
20		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,46 min; m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 2,99 (3H, s), 4,42 (1H, s), 5,41 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,81-6,92 (4H, m), 7,30 (2H, d), 7,52 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,78-7,85 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,77 (1H, br s).</p>
21		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)ona.</p> <p>R^t 3,67 min; m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,44 (1H, s), 5,42 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,81-6,86 (1H, m), 6,86-6,90 (3H, m), 6,91 (1H, s), 7,29 (1H, t), 7,32 (2H, d), 7,68 (2H, dd), 7,78-7,85 (1H, m), 8,23 (1H, s), 9,65 (1H, s).</p>
22		<p>3-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)benzocitrilo.</p> <p>R^t 3,30 min; m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,43 (1H, s), 5,35 (2H, s), 5,72 (2H, s), 6,87 (2H, d), 6,95 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,19 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,64-7,72 (2H, m), 7,77-7,84 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,76 (1H, br s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
23		2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(metilsulfonyl)encil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,2 min; m/z 578 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,16 (3H, s), 4,43 (1H, s), 5,47 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,81-6,88 (2H, m), 6,91-6,97 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,30 (1H, t), 7,51 (1H, s), 7,62-7,67 (2H, m), 7,69 (1H, d), 7,77-7,85 (1H, m), 8,21 (1H, s), 9,68 (1H, s).
24		3-((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)benzonitrilo. R ^t 3,57 min; m/z 525 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 4,43 (1H, s), 5,37 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,84 (1H, dd), 6,89-6,94 (2H, m), 6,97 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,23 (1H, s), 7,29 (1H, t), 7,52 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,77-7,83 (1H, m), 8,24 (1H, s), 9,67 (1H, br s).
25		2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)ona. R ^t 3,81 min; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 4,44 (1H, s), 5,34 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,78 (2H, d), 6,85 (1H, dd), 6,90-6,97 (2H, m), 7,08 (2H, d), 7,31 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,65-7,70 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,65 (1H, br s).
26		2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,78 min; m/z 578/580 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,34 (3H, s), 4,34 (2H, s), 5,35 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,76 (2H, d), 6,85 (1H, dd), 6,90-6,98 (2H, m), 7,07 (2H, d), 7,31 (1H, t), 7,59 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,73-7,82 (1H, m), 8,30 (1H, br s), 9,67 (1H, s).
27		2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-metoxibencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,50 min; m/z 574 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,60 (3H, s), 4,34 (2H, s), 5,36 (2H, s), 5,70 (2H, s), 6,32 (1H, d), 6,39 (1H, s), 6,67 (1H, dd), 6,88 (2H, d), 6,99 (1H, t), 7,34 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,76 (1H, t), 8,26 (1H, br s), 9,75 (1H, s).

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
28		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,63 min; m/z 578/580 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3,30 (3H, s), 4,30 (2H, s), 5,29 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,77 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,67 (1H, d), 7,71-7,75 (1H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 8,16 (1H, br s), 9,76 (1H, s).</p>
29		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,70 min; m/z 568 ((M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,42 (1H, s), 5,40 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,79-6,90 (4H, m), 7,29 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,67-7,72 (2H, m), 7,82 (1H, t), 8,22 (1H, s), 9,76 (1H, s).</p>
30		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-metoxietoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,64 min; m/z 623/625 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3,18 (3H, s), 3,42 (2H, dd), 3,62 (2H, dd), 4,37 (2H, s), 5,29 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,16 (1H, d), 6,74-6,80 (1H, m), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,66 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,83 (1H, t), 8,16 (1H, br s), 9,75 (1H, s).</p>
31		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,33 min; m/z 505 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 2,26 (3H, s), 4,46 (1H, s), 5,37 (2H, s), 5,83 (2H, s), 5,92 (1H, s), 6,86 (1H, dd), 6,98-7,07 (2H, m), 7,33 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,61-7,68 (1H, m), 7,74 (1H, t), 8,25 (1H, s), 9,69 (1H, s).</p>
32		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,25 min; m/z 505 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 2,25 (3H, s), 4,45 (1H, s), 5,37 (2H, s), 5,80 (2H, s), 5,92 (1H, s), 6,90 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,50 (1H, d), 7,62-7,68 (1H, m), 7,70-7,80 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,77 (1H, br s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
33		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-cloro-2-fluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,60 min; m/z 552/554 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4,42 (1H, s), 5,34 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,24 (1H, t), 6,61-6,74 (1H, m), 6,87 (2H, d), 7,22 (1H, t), 7,32 (2H, d), 7,66-7,75 (2H, m), 7,81-7,89 (1H, m), 8,19 (1H, s), 9,76 (1H, br s).
34		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2,6-difluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,52 min; m/z 536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4,42 (1H, s), 5,41 (2H, s), 5,86 (2H, s), 6,84-6,92 (4H, m), 7,20-7,31 (1H, m), 7,39 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,72 (1H, t), 8,21 (1H, s), 9,79 (1H, br s).
35		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,59 min; m/z 552/554 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4,44 (1H, s), 5,32 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,33-6,39 (1H, m), 6,87 (2H, d), 6,97 (1H, t), 7,11-7,19 (1H, m), 7,35 (2H, d), 7,67-7,73 (2H, m), 7,82 (1H, t), 8,18 (1H, s), 9,77 (1H, br s).
36		2-((4-Amino-3-(3-fluoro-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,72 min; m/z 552/554 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4,46 (1H, s), 5,35 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,88 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,35-7,43 (3H, m), 7,51 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,85 (1H, t), 8,21 (1H, s), 13,57 (1H, br s).
37		2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)-3-(3-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 4,22 min; m/z 612 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3,32 (3H, s), 4,33 (2H, s), 5,45 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,81-6,86 (1H, m), 6,87-6,94 (3H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,29 (1H, t), 7,43 (1H, d), 7,64 (2H, t), 7,79 (1H, t), 8,24 (1H, br s), 9,68 (1H, s).

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
38		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-fluorobencil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,47 min; m/z 518 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4,45 (1H, s), 5,34 (2H, s), 5,71 (2H, s), 6,80-6,90 (6H, m), 7,34 (2H, d), 7,55-7,62 (1H, m), 7,67 (1H, dd), 7,77 (1H, t), 8,21 (1H, s), 9,79 (1H, s).
39		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-ciclopentilprop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 4,66 min; m/z 616/618 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,21-1,34 (2H, m), 1,41-1,50 (2H, m), 1,51-1,61 (2H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,41 (2H, d), 5,27 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,15 (1H, d), 6,77 (1H, t), 6,87 (2H, d), 6,99-7,05 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,58 (1H, d), 7,64-7,70 (1H, m), 7,75-7,82 (1H, m), 8,16 (1H, br s), 9,77 (1H, s).
40		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-(benciloxi)prop-1-inil)-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 4,25 min; m/z 654/656 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4,41 (2H, s), 4,60 (2H, s), 5,31 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,76 (1H, t), 6,87 (2H, d), 6,99-7,05 (1H, m), 7,13 (1H, d), 7,25 (5H, s), 7,32 (2H, d), 7,67 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,81-7,87 (1H, m), 8,16 (1H, s), 9,77 (1H, s).
41		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-hidroxipent-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,37 min; m/z 592/594 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,65 (2H, quin), 2,44 (2H, t), 3,48 (2H, q), 4,48 (1H, t), 5,28 (2H, s), 5,72 (2H, s), 6,14 (1H, d), 6,77 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,59 (1H, d), 7,64-7,69 (1H, m), 7,79 (1H, t), 8,16 (1H, s), 9,77 (1H, s).
42		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,47 min; m/z 548 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3,38 (3H, s), 4,44 (1H, s), 5,31 (2H, s), 5,76 (2H, s), 5,78 (1H, dd), 6,59-6,64 (1H, m), 6,83 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,31 (2H, m), 7,65-7,71 (2H, m), 7,77-7,84 (1H, m), 8,17 (1H, s), 9,77 (1H, s).

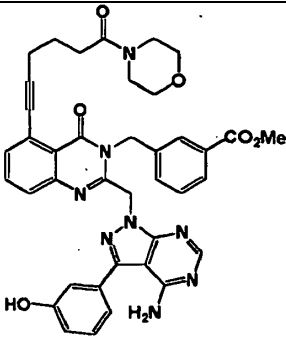
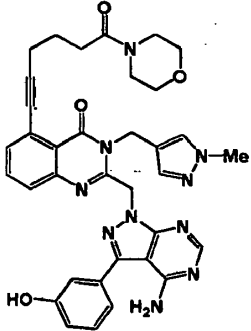
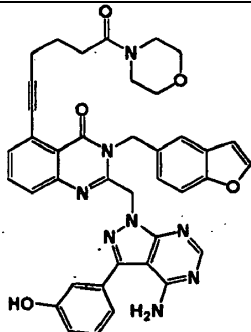
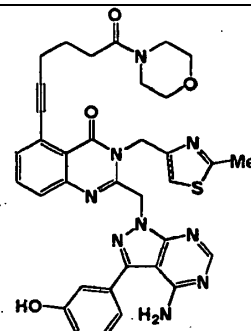
Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
43		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3,4-diclorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,73 min; m/z 568/570 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 4,45 (1H, s), 5,30 (2H, s), 5,72 (2H, s), 6,61 (1H, dd), 6,87 (2H, d), 6,90-6,95 (1H, m), 7,19 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,65-7,72 (2H, m), 7,77-7,84 (1H, m), 8,23 (1H, s), 9,78 (1H, br s).
44		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-bencil-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,39 min; m/z 500 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 4,45 (1H, s), 5,38 (2H, s), 5,70 (2H, s), 6,83 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,06-7,14 (3H, m), 7,34 (2H, d), 7,55 (1H, d), 7,64-7,68 (1H, m), 7,73-7,79 (1H, m), 8,19 (1H, s), 9,77 (1H, s).
45		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-trifluorometil bencil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,74 min; m/z 568 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 4,42 (1H, s), 5,47 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,37 (1H, d), 6,88 (2H, d), 7,11 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,34 (2H, d), 7,50 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,71-7,75 (1H, m), 7,83 (1H, t), 8,09 (1H, s), 9,80 (1H, br s).
46		2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-metoxibencil)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 3,39 min; m/z 530 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,65 (3H, s), 4,46 (1H, s), 5,31 (2H, s), 5,71 (2H, s), 6,68 (2H, d), 6,81 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,48-7,55 (1H, m), 7,63-7,68 (1H, m), 7,71-7,78 (1H, m), 8,21 (1H, s), 9,78 (1H, s).
47		4-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)benzoniitrilo. R ^t 3,37 min; m/z 525 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 4,44 (1H, s), 5,38 (2H, s), 5,71 (2H, s), 6,79 (2H, d), 6,87 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,64-7,75 (2H, m), 7,78-7,88 (1H, m), 8,21 (1H, s), 9,80 (1H, br s).

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
48		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,50 min; m/z 548 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3,62 (3H, s) 4,44 (1H, s) 5,25 (2H, s) 5,75 (2H, s) 6,27-6,35 (2H, m) 6,49-6,56 (1H, m) 6,88 (2H, d) 7,33 (2H, d) 7,60-7,70 (2H, m) 7,75-7,83 (1H, m) 8,19 (1H, s) 9,80 (1H, br s).</p>
49		<p>1-(3-(2-((4-amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)prop-2-inil)urea.</p> <p>R^t 3,02 min; m/z 606/608 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,02 (2H, d), 5,28 (2H, s), 5,58 (2H, s), 5,74 (2H, br s), 6,13 (1H, d), 6,27-6,33 (1H, m), 6,72-6,79 (1H, m), 6,87 (2H, d), 6,99-7,05 (1H, m), 7,08-7,13 (1H, m), 7,31 (2H, d), 7,59-7,64 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,82 (1H, t), 8,16 (1H, br s), 9,77 (1H, s).</p>
50		<p>2-((4-amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluorobencil)-5-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,58 min; m/z 650 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3,19 (3H, s), 3,37-3,39 (2H, m), 3,46 (2H, dd), 3,51 (2H, dd), 3,63 (2H, dd), 4,39 (2H, s), 5,35 (2H, s), 5,78 (2H, s), 6,29-6,36 (1H, m), 6,69-6,75 (1H, m), 6,82-6,86 (1H, m), 6,86-6,95 (3H, m), 7,05-7,12 (1H, m), 7,30 (1H, t), 7,64-7,69 (2H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 8,20 (1H, s), 9,68 (1H, s).</p>
51		<p>2-((4-Amino-3-(4-fluoro-3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,79 min; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4,46 (1H, s), 5,35 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,89 (1H, d), 7,13-7,35 (4H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,67-7,73 (2H, d), 7,78-7,85 (1H, m), 8,21 (1H, s), 13,59 (1H, s).</p>
52		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-fenoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 4,25 min; m/z 640/642 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 5,00 (2H, s), 5,30 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,15 (1H, d), 6,76 (1H, t), 6,87 (2H, d), 6,92 (1H, t), 7,00-7,06 (3H, m), 7,12 (1H, d), 7,21-7,27 (2H, m), 7,32 (2H, d), 7,62 (1H, d), 7,71-7,78 (1H, m), 7,83 (1H, t), 8,15 (1H, s), 9,78 (1H, br s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
53		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,60 min; m/z 673 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,68-1,76 (2H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 3,27 (2H, d), 3,30-3,33 (4H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 5,34 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,30 (1H, t), 6,70 (1H, t), 6,82-6,91 (3H, m), 7,07 (1H, q), 7,32 (2H, d), 7,62 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,74-7,81 (1H, m), 8,18 (1H, s), 9,76 (1H, s).</p>
54		<p>6-(2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-(2-metoxietil)hex-5-inamida.</p> <p>R^t 3,59 min; m/z 677/679 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,71 (2H, quin), 2,21 (2H, t), 2,39 (2H, t), 3,13 (2H, q), 3,18 (3H, s), 3,23-3,27 (2H, m), 5,29 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,14 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,81-6,86 (1H, m), 6,89-6,94 (2H, m), 7,03 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,26-7,33 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,76-7,86 (2H, m), 8,18 (1H, br s), 9,69 (1H, s).</p>
55		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(7-morfolino-7-oxohept-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,75 min; m/z 703/705 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,49-1,56 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 2,29 (2H, t), 2,42 (2H, t), 3,37-3,43 (4 H, m), 3,45-3,53 (4 H, m), 5,28 (2H, s), 5,75 (2H, br s), 6,13 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,81-6,87 (1H, m), 6,89-6,95 (2H, m), 7,03 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,79 (1H, t), 8,21 (1H, br s), 9,68 (1H, s).</p>
56		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-morfolino-5-oxopent-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,54 min; m/z 675/677 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 2,56-2,67 (4 H, m), 3,37-3,41 (4 H, m), 3,43-3,50 (4 H, m), 5,28 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,12 (1H, d), 6,77 (1H, t), 6,81-6,86 (1H, m), 6,89-6,95 (2H, m), 7,03 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,57 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,80 (1H, t), 8,18 (1H, br s), 9,68 (1H, s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
57		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-((5-metilpirazin-2-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 3,31 min; m/z 671 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,72 (2H, quin), 2,35 (3H, s), 2,45-2,48 (2H, m), 2,54 (2H, br s), 3,25-3,29 (2H, m), 3,31-3,36 (4 H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 5,46 (2H, s), 5,81 (2H, s), 6,86 (1H, dd), 6,91-6,98 (2H, m), 7,32 (1H, t), 7,53-7,57 (2H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, br s), 9,71 (1H, s).</p>
58		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-oxo-6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 4,08 min; m/z 687/689 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,14-1,23 (2H, m), 1,25-1,34 (2H, m), 1,37-1,46 (2H, m), 1,67 (2H, quin), 2,43-2,47 (2H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 3,07-3,15 (2H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 5,27 (2H, s), 5,72 (2H, s), 6,14 (1H, d), 6,76 (1H, t), 6,86 (2H, d), 7,01 (1H, t), 7,09 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,59 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,79 (1H, t), 8,16 (1H, s), 9,76 (1H, s).</p>
59		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N,N-diethylhex-5-inamida.</p> <p>R^t 4,01 min; m/z 675/677 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 0,85 (3H, t), 0,89 (3H, t), 1,69 (2H, quin), 2,44-2,48 (2H, m), 2,52-2,53 (2H, m), 3,04 (2H, q), 3,14 (2H, q), 5,27 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,14 (1H, d), 6,75 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,01 (1H, t), 7,09 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,80 (1H, t), 8,15 (1H, s), 9,77 (1H, br s).</p>
60		<p>Ácido 7-(2-((4-amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)hept-6-inoico.</p> <p>R^t 3,80 min; m/z 634/636 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,47-1,56 (2H, m), 1,60 (2H, quin), 2,20 (2H, t), 2,41 (2H, t), 5,28 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,13 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,83 (1H, dd), 6,90-6,94 (2H, m), 7,03 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,59 (1H, d), 7,64-7,69 (1H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 8,17 (1H, s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
61		<p>2-Acetamido-<i>N</i>-(3-(2-((4-amino-3-(3-hidroxiifenil)-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)prop-2-in-1-il)acetamida.</p> <p>R^t 3,25 min; m/z 663/665 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,82 (3H, s), 3,65 (2H, d), 4,11 (2H, d), 5,29 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,12 (1H, d), 6,77 (1H, t), 6,81-6,86 (1H, m), 6,89-6,94 (2H, m), 7,03 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,26-7,32 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,83 (1H, t), 8,11 (1H, t), 8,17 (1H, s), 8,37 (1H, t), 9,69 (1H, br s).</p>
62		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxiifenil)-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3<i>H</i>)-ona.</p> <p>R^t 3,74 min; m/z 753/755 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,73 (2H, quin), 2,47-2,49 (2H, m), 2,53-2,56 (2H, m), 3,22-3,28 (2H, m), 3,28-3,31 (2H, m), 3,33-3,34 (2H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 3,58 (3H, s), 5,39 (2H, br s), 5,71 (2H, br s), 6,36 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,86 (2H, d), 6,91 (1H, s), 7,27 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,72-7,82 (1H, m), 8,21 (1H, br s), 9,77 (1H, s).</p>
63		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxiifenil)-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(benzo[<i>b</i>]tiofen-2-ilmetil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3<i>H</i>)-ona.</p> <p>R^t 3,68 min; m/z 711 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,78 (2H, quin), 2,54-2,56 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 3,43-3,59 (8H, m), 5,62 (2H, s), 5,83 (2H, s), 6,82 (2H, d), 7,05 (1H, s), 7,20 (2H, d), 7,27-7,32 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,61-7,66 (1H, m), 7,67-7,73 (1H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 8,24 (1H, br s), 9,76 (1H, s).</p>
64		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxiifenil)-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3<i>H</i>)-ona.</p> <p>R^t 3,47 min; m/z 703 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,71 (2H, quin), 2,44-2,49 (2H, m), 2,54 (2H, t), 3,20-3,35 (6H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,73 (3H, s), 5,33 (2H, br s), 5,69-5,76 (2H, m), 5,80 (1H, t), 6,61 (1H, t), 6,82 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,61 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,71-7,81 (1H, m), 8,26 (1H, brs), 9,78 (1H, s).</p>

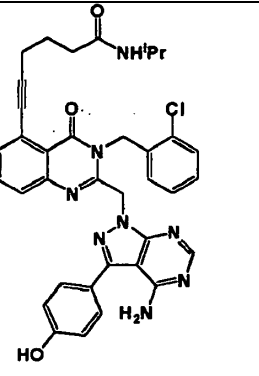
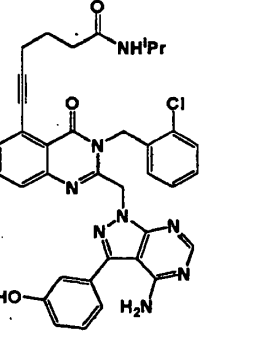
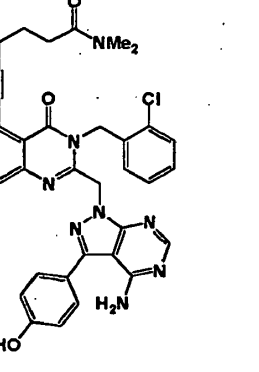
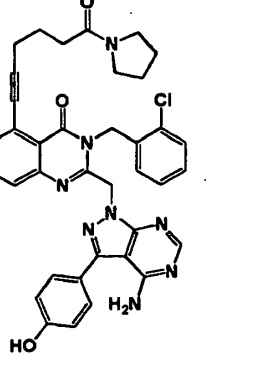
Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
65		3-((2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> -il)metil)benzoato de metilo. R^t 4,44 min; m/z 713 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1,73 (2H, quin), 2,44-2,59 (4H, m), 3,25 (4H, s), 3,30-3,34 (2H, m), 3,40-3,43 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,39 (2H, br s), 5,73 (2H, br s), 6,79-6,86 (3H, m), 6,90 (1H, d), 7,11 (1H, t), 7,19 (1H, s), 7,26 (1H, t), 7,57-7,66 (3H, m), 7,75-7,82 (1H, m), 8,22 (1H, br s), 9,67 (1H, s).
66		2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona. R^t 4,47 min; m/z 659 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1,80 (2H, quin), 2,54-2,57 (2H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 3,38-3,43 (4H, m), 3,47-3,55 (4H, m), 3,71 (3H, s), 5,18 (2H, s), 5,81 (2H, s), 6,86 (1H, dd), 7,00-7,07 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,29-7,36 (2H, m), 7,49-7,54 (2H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 8,26 (1H, s), 9,70 (1H, s).
67		2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(benzofuran-5-ilmetil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona. R^t 4,46 min; m/z 695 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1,75 (2H, quin), 2,51-2,55 (2H, m), 2,58 (2H, t), 3,29 (4H, dd), 3,40-3,58 (4H, m), 5,49 (2H, br s), 5,73 (2H, s), 6,74-6,78 (1H, m), 6,80-6,87 (2H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,27 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,68-7,74 (1H, m), 7,89 (1H, d), 8,21 (1H, s), 9,68 (1H, br s).
68		2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona. R^t 4,42 min; m/z 676 (M+H) ⁺ (ES ⁺); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1,75 (2H, quin), 2,46 (3H, s), 2,57-2,62 (4H, m), 3,37-3,60 (8H, m), 5,36 (2H, s), 5,87 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,82-6,87 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,53-7,57 (1H, m), 7,68-7,73 (1H, m), 8,26 (1H, br s), 9,69 (1H, s).

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
69		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3<i>H</i>)-ona.</p> <p>R^t 4,38 min; m/z 702/704 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,71 (2H, quin), 1,91-2,34 (7H, m), 2,44-2,48 (2H, m), 2,48-2,49 (2H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,32-3,34 (2H, m), 5,30 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,80 (1H, t), 6,84 (1H, dd), 6,90-6,95 (2H, m), 7,05 (1 H, t), 7,12 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,80 (1H, t), 8,18 (1H, s), 9,68 (1H, s).</p>
70		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-morfolinopiperidin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3<i>H</i>)-ona.</p> <p>R^t 4,43 min; m/z 772/774 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,13 (2H, br s), 1,52 (1H, br s), 1,63-1,76 (3H, m), 2,04-2,80 (11H, m), 3,56 (4H, br s), 3,79 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,29 (2H, s), 5,76 (2H, br s), 6,16 (1H, d), 6,79 (1H, t), 6,82-6,87 (1H, m), 6,89-6,94 (2H, m), 7,05 (1H, t), 7,13 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,80 (1H, t), 8,21 (1H, br s), 9,69 (1H, s).</p>
71		<p>5-(6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)-2-((4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-quinazolin-4(3<i>H</i>)-ona.</p> <p>R^t 4,32 min; m/z 730/732 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,72 (2H, t), 1,99 (3H, d), 2,53-2,54 (2H, m), 2,55-2,59 (2H, m), 3,16-3,33 (8H, m), 5,28 (2H, d), 5,73 (2H, br s), 6,09-6,21 (1H, m), 6,77 (1H, dt), 6,87 (2H, d), 6,96-7,05 (1H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 7,32 (2H, d), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,77-7,85 (1H, m), 8,18 (1H, br s), 9,78 (1H, s).</p>
72		<p><i>N</i>-(4-(2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)but-3-in-1-il)morfolin-4-carboxamida.</p> <p>R^t 4,92 min; m/z 690/692 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 2,52-2,56 (2H, m), 3,09-3,19 (4H, m), 3,21-3,28 (2H, m), 3,40-3,45 (4H, m), 5,30 (2H, s), 5,76 (2H, br s), 6,16 (1H, d), 6,60 (1H, t), 6,79 (1H, t), 6,84 (1H, dd), 6,90-6,95 (2H, m), 7,05 (1H, t), 7,13 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,63 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,82 (1H, t), 8,18 (1H, s), 9,69 (1H, s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
73		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-(5-(bis(2-metoxietil)amino)pent-1-inil)-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 1,42 min; m/z 707/709 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,59 (2H, quin), 2,42 (2H, t), 2,53-2,59 (6H, m que solapa), 3,15 (6H, s), 3,30 (4H, m), 5,29 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,78 (1H, m), 6,88 (2H, d), 7,03 (1H, m), 7,12 (1H, dd), 7,33 (2H, d), 7,56 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,79 (1H, m), 8,16 (1H, s), 9,78 (1H, s).</p>
74		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-ciclopentilhex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,99 min; m/z 687/689 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,25 (2H, m), 1,44 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,69-1,76 (4H, m que solapa), 2,17 (2H, t), 2,39 (2H, t), 3,93 (1H, m), 5,29 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,15 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,88 (2H, d), 7,03 (1H, t), 7,12 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,62 (1H, dd), 7,67-7,70 (2H, m que solapa), 7,81 (1H, t), 8,16 (1H, s), 9,78 (1H, br s).</p>
75		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)hex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,76 min; m/z 703/705 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,22-1,32 (2H, m que solapa), 1,58-1,62 (2H, m que solapa), 1,73 (2H, quin), 2,19 (2H, t), 2,40 (2H, t), 3,24-3,28 (2H, m que solapa), 3,66-3,77 (3H, m que solapa), 5,29 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,11 (1H, dd), 7,33 (2H, d), 7,69 (1H, dd), 7,67-7,70 (2H, m que solapa), 7,80 (1H, t), 8,15 (1H, s), 9,74 (1H, s).</p>
76		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-(2-morfolinoetil)hex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,45 min; m/z 732/734 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,72 (2H, m), 2,18-2,24 (4H, m que solapa), 2,29 (4H, m), 2,42 (2H, t), 3,08 (2H, q), 3,49 (4H, t), 5,28 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,15 (1H, d), 6,76 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,61 (1H, dd), 7,65-7,69 (2H, m que solapa), 7,80 (1H, t), 8,15 (1H, s), 9,77 (1H, s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
77		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 1,33 min; m/z 746/748 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,78 (2H, quin), 2,31 (4H, m), 2,45-2,50 (6H, m), 3,26 (3H, s), 3,36 (4H, m), 3,43 (2H, t), 5,41 (2H, s), 5,67 (2H, s), 6,27 (2H, br s), 6,48 (1H, d), 6,90-6,97 (3H, m que solapa), 7,12 (1H, m), 7,24 (1H, dd), 7,37 (2H, d), 7,54-7,57 (2H, m que solapa), 7,73 (1H, t), 8,17 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p>
78		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)etil) hex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,37 min; m/z 690/692 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,70 (2H, quin), 2,07 (6H, s), 2,16-2,21 (4H, m que solapa), 2,39 (2H, t), 3,05 (2H, q), 5,28 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,15 (1H, d), 6,77 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,01 (1H, t), 7,11 (1H, m), 7,31 (2H, d), 7,60-7,69 (3H, m que solapa), 7,79 (1H, t), 8,15 (1H, s), 9,79 (1H, s).</p>
79		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-(piridin-4-il)hex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,40 min; m/z 696/698 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,83 (2H, m), 2,50-2,53 (4H, m que solapa), 5,29 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,77 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,00 (1H, t), 7,10 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,51 (2H, br s), 7,60 (1H, dd), 7,67 (1H, dd), 7,77 (1H, t), 8,15 (1H, s), 8,37 (2H, br s), 9,75 (1H, s), 10,22 (1H, s).</p>
80		<p>6-(2-((4-Amino-3-(3-hidroxfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-(piridin-4-il)hex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,42 min; m/z 696/698 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,84 (2H, quintet), 5,31 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,79 (2H, dt), 6,85 (1H ddd), 6,92-6,94 (2H, m que solapa), 7,03 (1H, td), 7,12 (1H, dd), 7,31 (1H, t), 7,51 (2H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,67 (1H, dd), 7,78 (1H dd), 8,18 (1H, br s), 8,37 (2 H dd), 9,66 (1H, br s), 10,22 (1H, br s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
81		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 1,34 min; m/z 730/732 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,01-1,09 (2H, m que solapa), 1,14-1,24 (3H, m que solapa), 1,61-1,66 (2H, m que solapa), 1,78 (2H, quin), 2,15 (6H, s), 2,17-2,25 (2H, m que solapa), 2,48-2,55 (4H, m que solapa), 5,41 (2H, s), 5,67 (2H, s), 6,27 (2H, br s), 6,48 (1H, d), 6,90-6,97 (3H, m que solapa), 7,12 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,54-7,57 (2H, m que solapa), 7,73 (1H, t), 8,17 (1H, s), 9,37 (1H, br s).</p>
82		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N,N-bis(2-metoxietil)hex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,89 min; m/z 735/737 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,70 (2H, quin), 2,45 (2H, t), 2,55 (2H, t), 3,11 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,24-3,35 (8H, m que solapa), 5,28 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,20 (1H, d), 6,79 (1H, t), 6,88 (2H, d), 7,03 (1H, t), 7,13 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,60 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,80 (1H, t), 8,19 (1H, s), 9,75 (1H, s).</p>
84		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,34 min; m/z 745/747 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H VT (400 MHz, 100°C, DMSO-d₆) δ: 1,79 (2H, quin), 2,12 (3H, s), 2,22-2,35 (10H, m que solapa), 2,44-2,50 (4H, m que solapa), 3,12 (2H, q), 5,42 (2H, s), 5,68 (2H, s), 6,28 (2H, s), 6,49 (1H, d), 6,90-6,97 (3H, m que solapa), 7,13 (1H, m), 7,18 (1H, br s), 7,24 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,55-7,58 (2H, m que solapa), 7,74 (1H, t), 8,17 (1H, s), 9,37 (1H, br s).</p>
85		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,40 min; m/z 759/761 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H VT (400 MHz, 100°C, DMSO-d₆) δ: 1,79 (2H, quin), 2,12 (3H, s), 2,25 (4H, bs), 2,33-2,36 (6H, m que solapa), 2,79 (3H, s), 3,29 (2H, t), 5,41 (2H, s), 5,68 (2H, s), 6,27 (2H, s), 6,46 (1H, d), 6,89-6,96 (3H, m que solapa), 7,02 (1H, m), 7,11 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 7,37 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,73 (1H, t), 8,17 (1H, s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
86		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-isopropilhex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,87 min; m/z 661/663 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 0,94-0,95 (6H, d), 1,72 (2H, m), 2,16 (2H, t), 2,39 (2H, t), 3,78 (1H, m), 5,29 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,78 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,55 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,67 (1H, dd), 7,80 (1H, t), 8,15 (1H, s),</p>
87		<p>6-(2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-isopropilhex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,91 min; m/z 661/663 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96 (6H, d), 1,72 (2H, quin), 2,17 (2H, t), 2,40 (2H, t), 3,79 (1H, septuplete), 5,31 (2H, s), 5,76 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,80 (1H, dt), 6,83 (1H ddd), 6,92-6,94 (2H, m), 7,04 (1H, td), 7,14 (1H, dd), 7,31 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,69 (1H, dd), 7,81 (1H dd), 8,18 (1H, br s), 9,66 (1H, br s).</p>
88		<p>6-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N,N-dimetilhex-5-inamida.</p> <p>R^t 1,80 min; m/z 647/649 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,75 (2H, quin), 2,47-2,50 (4H, m que solapa), 2,75 (6H, br s), 5,36 (2H, s), 5,71 (2H, s), 6,33-6,37 (3H, m que solapa), 6,86-6,92 (3H, m que solapa), 7,08 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,57-7,62 (2H, m que solapa), 7,77 (1H, t), 8,17 (1H, s), 9,53 (1H, s).</p>
89		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-oxo-6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 1,86 min; m/z 673/675 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,70-1,79 (6H, m que solapa), 2,43-2,50 (4H, m, parcialmente oscurecido por el pico de DMSO), 3,23-3,4 (4H, m, parcialmente oscurecido por el pico de HOD), 5,37 (2H, s), 5,71 (2H, s), 6,38 (1H, m), 6,55 (2H, br s), 6,90-6,92 (3H, m que solapa), 7,09 (1H, t), 7,21 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,59 (2H, t), 7,76 (1H, t), 8,20 (1H, s).</p>

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
90		6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N-(pirrolidin-3-il)hex-5-inamida. R ^t 1,28 min; m/z 688/690 (M+H) ⁺ (ES ⁺) (Método D); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ: 1,41 (1H, m), 1,72 (2H, quin), 1,83 (1H, m), 1,94 (1H, m), 2,16-2,20 (2H, m que solapa), 2,38-2,50 (4H, m que solapa), 2,69-2,88 (2H, m que solapa), 4,02 (1H, m), 5,29 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,17 (1H, d), 6,78 (1H, m), 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,32 (2H, d), 7,61 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,76-7,81 (2H, m que solapa), 8,15 (1H, s).
91		2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-oxohex-1-il)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 1,41 min; m/z 716/718 (M+H) ⁺ (ES ⁺) (Método D); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ: 1,72 (2H, quin), 2,11 (6H, d), 2,37-2,47 (4H, m que solapa), 2,86-2,96 (2H, m que solapa), 3,11-3,17 (2H, m que solapa), 3,41-3,58 (3H, m que solapa), 5,30 (2H, s), 5,71 (2H, s), 6,24 (1H, m), 6,82 (1H, m), 6,88 (2H, d), 7,04 (1 H, m), 7,14 (1H, m), 7,33 (2H, d), 7,52 (2H, m que solapa), 7,78 (1H, m), 8,16 (1H, s), 9,69 (1H, s).
92		2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-oxohex-1-il)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 1,34 min; m/z 716/718 (M+H) ⁺ (ES ⁺) (Método D); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,55 (2H, br m), 1,72 (2H, m), 1,82 (1H, br m), 1,93 (1H, br m), 2,13 (6H, br s), 2,19 (1H, br s), 2,93 (2H, q), 3,15 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,55 (1H, m), 5,31 (2H, d), 5,75 (2H, s), 6,19 (1H, dd), 6,81 (1H, br t), 6,85 (1H, m), 6,92-6,95 (2H, m que solapa), 7,05 (1H, td), 7,13 (1H, dd), 7,31 (1H, t), 7,62 (1H, m), 7,67 (1H, m), 7,80 (1H, dt), 8,18 (1H, s), 9,66 (1H, br s).
93		2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-oxohex-1-il)quinazolin-4(3H)-ona. R ^t 1,35 min; m/z 716/718 (M+H) ⁺ (ES ⁺) (Método D); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ: 1,66 (2H, br s), 1,80 (2H, quin), 2,21 (3H, s), 2,42-2,53 (8H, m que solapa), 3,41 (4H, br s), 5,41 (2H, s), 5,67 (2H, s), 6,26 (2H, br s), 6,47 (1H, d), 6,90-6,97 (3H, m que solapa), 7,11 (1H, m), 7,24 (1H, dd), 7,37 (2H, d), 7,55-7,57 (2H, m que solapa), 7,73 (1H, t), 8,17 (1H, s), 9,37 (1H, br s).

Ejemplo nº	Estructura	Nombre y datos analíticos
94		<p>2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 1,36 min; m/z 716/718 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,57 (1H, m), 1,61-1,75 (3H, m que solapa), 2,15 (3H, d), 2,27-2,45 (5H, m que solapa), 3,26 (2H, m), 3,37 (2H, m), 5,29 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,15 (1H, d), 6,79 (1 H, dt), 6,83 (1H ddd), 6,92-6,93 (2H, m que solapa), 7,04 (1H, td), 7,12 (1H, dd), 7,30 (1H, t), 7,62 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,81 (1H dd), 8,18 (1H, br s), 9,69 (1H, br s).</p>
95		<p>2-((4-Amino-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona.</p> <p>R^t 1,78 min; m/z 719/721 (M+H)⁺ (ES⁺) (Método D);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,71 (2H, quin), 2,46-2,55 (4H, m que solapa, parcialmente oscurecido por la señal de DMSO), 3,23 (2H, m), 3,33 (4H, m, parcialmente oscurecido por la señal de HOD), 3,45 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,30 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,18 (1H, dd), 6,81 (1H, td), 6,86-6,92 (2H, m que solapa), 6,97 (1H, d), 7,05 (1H, td), 7,14 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 8,17 (1H, br s), 9,35 (1H, br s).</p>

Análisis estereoquímico de ejemplos de compuestos mediante HPLC de fase estacionaria, quiral

Un rasgo estructural común compartido por muchos compuestos a base de quinazolinona que se han dado a conocer previamente como inhibidores potentes de PI3K es la presencia de un núcleo aromático enlazado directamente a *N*-3 del sistema bicíclico (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2001/081346 y WO 2008/127226). Dependiendo de la naturaleza exacta del sustituyente arílico, este motivo puede dar lugar a biarilos estéricamente comprimidos, en los que el grado de libertad rotacional alrededor del enlace sencillo *N*-3 a C-arilo está drásticamente reducido. Se han obtenido pruebas convincentes de que, en el caso de compuestos que incorporan un anillo bencénico sustituido en *orto*, la rotación del enlace también puede estar igualmente impedida para dar lugar a conformeros discretos. Por ejemplo, el análisis de HPLC de fase estacionaria quiral de PIK294 (Ejemplo "S3" del documento WO 2008/127226) indica que el compuesto existe como esteroisómeros no superponibles, fácilmente separables, y que es una mezcla 1:1 de atropisómeros enantioméricos (Fig. 1).

Esta asignación se confirmó mediante la separación de una muestra de PIK294, usando HPLC preparativa de fase estacionaria quiral, en sus atropisómeros discretos (Fig. 2). Como se esperaba, estos compuestos enantioméricos mostraron espectros de RMN protónica idénticos (datos no mostrados), y, a temperatura tanto ambiente como elevada, no mostraron signos detectables de interconversión a lo largo de varios días, indicando que los isómeros rotacionales discretos tienen semividas infinitamente largas en condiciones fisiológicas. La presencia de atropisómeros estables también se demostró para dos quinazolinonas arílicas *N*-3 adicionales: el derivado mercaptopurínico **20** (Ejemplo D-026 del documento WO 2001/081346), y una segunda pirazolopirimidina, análogo **21**, que revela que esto es un rasgo estructural genérico de este quimiotipo (Fig. 3).

Por el contrario, se identificaron alrededor de 20 compuestos, seleccionados de las estructuras ejemplificadas descritas más arriba (Ejemplos 1, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 31, 32, 33, 34, y 38), usando HPLC de fase estacionaria quiral (16 condiciones diferentes), y no se observaron pruebas de atropisomería. Las implicaciones estereoquímicas de la atropisomería se han descrito recientemente como "una amenaza latente con el potencial para aumentar significativamente el coste de la investigación farmacéutica y el desarrollo si se ignora". (Claydon, J. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 6398-6401).

La complejidad adicional y las consecuencias para el desarrollo farmacéutico que resultan de la atropisomería son análogas a las que surgen de otras fuentes de isomería molecular, tal como la presencia de un centro estereogénico. Esta propiedad hace a las moléculas tales como **20** y **21** (Fig. 3) ambas quirales, y excepto que se resuelvan, una mezcla racémica; los componentes que podrían poseer diferentes propiedades farmacológicas y toxicológicas. Probablemente, este rasgo incrementa significativamente los costes de desarrollo aguas abajo para

tales moléculas, y la ausencia de atropisomería en los compuestos descritos aquí es por lo tanto una propiedad muy deseable y ventajosa.

Ensayo de inhibición enzimática

5 Las PI3 cinasas catalizan la fosforilación de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) a fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) en presencia de ATP e iones Mg^{2+} . El producto PIP3 se puede detectar mediante desplazamiento de biotina-PIP3 a partir de complejos de transferencia de energía que consisten en anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio, un dominio de homología de Pleckstrina (PH) marcado con GST, PIP3 biotilado y estreptavidina-aloficocianina (APC) mediante transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ensayo enzimático HTRF@PI3K, Millipore). La excitación (330 nm) de europio en el complejo da como resultado una transferencia de energía a la APC y una emisión fluorescente a 665 nm aunque el propio europio emite a sus 620 nm característicos. El producto PIP3 formado mediante actividad de PI3K desplaza a biotina-PIP3 del complejo y da como resultado una pérdida de la transferencia de energía (señal decreciente).

15 El compuesto a ensayar se añadió, a las concentraciones finales deseadas, a una mezcla de sustrato PIP2 y enzimas PI3 cinasa α , δ o γ recombinantes (Millipore), y la mezcla se incubó durante 2 h a RT. Tras este período de incubación, se añadió ATP (20 μ M) a la mezcla de enzima/compuesto/sustrato PIP2, y la mezcla resultante se incubó durante 30 min. a RT. Entonces se añadió una disolución de parada que contiene PIP3 biotilado y la mezcla de detección que contiene el dominio de homología de pleckstrina (PH) GRP1 marcado con GST y los fluoróforos, y la mezcla se incubó a RT durante 15-18 h, antes de la detección en un lector de microplacas de fluorescencia (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific).

20 Los resultados se calcularon según la fórmula: señal de APC (emisión a 665 nm)/señal de europio:(emisión a 620 nm) $\times 10^4$. El porcentaje de inhibición de cada reacción se calculó con respecto al control tratado con DMSO, y entonces se calculó la concentración inhibidora al 50% (valor IC_{50}) a partir de la curva de respuesta frente a la concentración (Tabla 3 y Tabla 4).

Ensayo a base de células de PI3K δ

25 Como medio para evaluar la activación de PI3K δ en respuesta a estímulos, se determinó el estado de fosforilación de la proteína, Akt, un producto aguas abajo de la señalización de PI3K δ .

30 Se diferenciaron células monocíticas humanas (células U937) en células de tipo macrófago mediante incubación con miristato-acetato de forbol (PMA; 100 ng/ml) durante 48 a 72 h. Las células se incubaron entonces previamente con el compuesto de ensayo o con vehículo durante 2 h y se estimularon entonces brevemente mediante exposición a H_2O_2 (10 mM; 5-7 min.), y la reacción se detuvo sustituyendo los medios por disolución de formaldehído al 4%. La actividad de peróxido endógena y el formaldehído se inactivaron incubando con tampón de parada (azida sódica al 0,1%, H_2O_2 al 1% en PBS con 0,1% de Triton X-100) durante 20 min. Las células se lavaron con tampón (PBS que contiene 0,1% de Triton X-100) y se incubaron con disolución de bloqueo (BSA al 1% en PBS) durante 1 h, y entonces se lavaron nuevamente con tampón y se incubaron toda la noche con anticuerpo anti-pAkt o anticuerpo anti-pan-Akt (ambos procedentes de Cell Signaling Technology). Tras el lavado con el tampón (PBS que contiene 0,1% de Triton X-100), las células se incubaron con un anticuerpo secundario conjugado con HRP (Dako), y la señal resultante se determinó colorimétricamente (OD: 450 nm con una longitud de onda de referencia de 655 nm) usando el sustrato TMB (paquete de sustrato reactivo suministrado por R&D Systems, Inc.).

40 Esta reacción se detuvo mediante adición de 100 μ l de disolución 1N de H_2SO_4 . Las células se lavaron entonces con tampón (PBS que contiene 0,1% de Triton X-100), y se aplicaron 100 μ l de disolución al 5% de violeta de cristal durante 30 min. Después de lavar con tampón (PBS que contiene 0,1% de Triton X-100), se añadieron 100 μ l de SDS al 1% a cada pocillo, y las placas se agitaron ligeramente durante 1 h antes de medir la absorbancia a 595 nm (Varioskan® Flash, Thermo-Fisher Scientific). Las lecturas de $OD_{450-655}$ medidas se corrigieron para el número de células dividiendo la $OD_{450-655}$ entre las lecturas de OD_{595} . La relación de señal de pAkt a señal de Akt total se usó para cuantificar el grado de activación de PI3K δ . El porcentaje de inhibición para cada pocillo se calculó con respecto a un control estándar 10 μ g/ml (LY294002) ajustado a 100% de inhibición frente a controles solamente de H_2O_2 como 0% de inhibición. Los valores de IC_{50} se calcularon a partir de las curvas de respuesta frente a concentración generadas mediante las diluciones en serie de los compuestos de ensayo (Tabla 3 y Tabla 4).

Ensayo de MTT

50 Células U937 diferenciadas mediante PMA se preincubaron con compuesto durante 4 h en 5% de FCS o 10% de FCS durante 24 h. El sobrenadante se sustituyó con 200 μ l de nuevos medios, y se añadieron 10 μ l de disolución madre de MTT (5 mg/ml) a cada pocillo. Después de 1 h de incubación, los medios se eliminaron, se añadieron 200 μ l de DMSO a cada pocillo, y las placas se agitaron ligeramente durante 1 h antes de leer la absorbancia a 550 nm. El porcentaje de pérdida de viabilidad celular se calculó para cada pocillo con respecto a tratamiento con vehículo (DMSO al 0,5%) (Tabla 3).

Tabla 3: Datos de identificación *in vitro*: Isozimas cinasas e intervalos de actividad celular de compuestos ejemplificados

Compuesto de ensayo	Inhibición de PI3 Cinasa Valores de IC ₅₀ a la isozima señalada ^a			Actividad celular Valores de IC ₅₀ (pAkt inducida por H ₂ O ₂ ^b)	Viabilidad celular Ensayo de MTT en células D-U937 ^c	
	δ	γ	α	células D-U937	a 4 h	a 24 h
1	++	+	+	++	-	-
2	++	+	-	++	-	-
3	++	++	++	++	-	-
4	++	++	++	++	-	-
5	++	++	++	++	-	-
6	++	+	+	++	-	-
7	++	+	+	++	-	-
8	++	+	+	++	-	-
9	++	+	+	++	-	-
10	++	+	+	++	-	-
11	++	+	+	++	-	-
12	++	+	+	++	+	-
13	++	+	+	++	-	-
14	++	+	+	++	-	-
15	++	+	-	++	-	-
16	++	+	+	++	-	-
17	++	-	+	++	-	-
18	++	+	+	++	-	-
19	++	+	+	++	-	-
20	++	+	+	++	-	-
21	++	+	+	++	-	-
22	++	+	+	++	-	-
23	++	+	+	++	-	-
24	++	+	+	++	-	-
25	++	+	+	++	-	-
26	++	+	+	++	-	-
27	++	+	+	++	-	-
28	++	+	+	++	-	-
29	++	+	+	++	-	-
30	++	+	+	++	-	-

ES 2 477 270 T3

Compuesto de ensayo	Inhibición de PI3 Cinasa Valores de IC ₅₀ a la isozima señalada ^a			Actividad celular Valores de IC ₅₀ (pAkt inducida por H ₂ O ₂ ^b)	Viabilidad celular Ensayo de MTT en células D-U937 ^c	
	Ejemplo	δ	γ	α	células D-U937	a 4 h
31	++	+	+	++	-	-
32	++	+	+	++	-	-
33	++	+	+	++	-	-
34	++	+	+	++	-	-
35	++	+	+	++	-	-
36	++	-	+	++	-	-
37	++	-	+	++	-	-
38	++	+	+	++	-	-
39	++	+	++	++	-	-
40	++	+	+	++	-	-
41	++	+	+	++	-	-
42	++	+	+	++	-	-
43	++	+	+	++	-	-
44	++	+	-	++	-	-
45	++	+	+	++	-	-
46	++	+	+	++	-	-
47	++	+	+	++	-	-
48	++	+	+	++	-	-
49	++	+	+	++	-	-
50	++	+	+	++	-	-
51	++	+	+	++	-	-
52	++	++	+	++	-	-
53	++	++	++	++	-	-
54	++	++	++	++	-	-
55	++	++	+	++	-	-
56	++	++	++	++	-	-
57	++	++	+	++	-	-
58	++	++	+	++	-	-
59	++	++	+	++	-	-
60	++	++	+	++	-	-
61	++	++	+	++	-	-
62	++	++	+	++	-	-

ES 2 477 270 T3

Compuesto de ensayo	Inhibición de PI3 Cinasa Valores de IC ₅₀ a la isozima señalada ^a			Actividad celular Valores de IC ₅₀ (pAkt inducida por H ₂ O ₂ ^b)	Viabilidad celular Ensayo de MTT en células D-U937 ^c	
	δ	γ	α	células D-U937	a 4 h	a 24 h
63	++	++	+	++	-	-
64	++	++	+	++	-	-
65	++	++	+	++	-	-
66	++	++	+	++	-	+
67	++	++	+	++	-	-
68	++	++	+	++	-	-
69	++	++	+	++	+	-
70	++	++	+	++	-	-
71	++	++	+	++	-	-
72	++	++	+	++	-	-
73	++	++	+	++	-	-
74	++	ND	ND	ND	-	-
75	++	++	+	++	-	-
76	++	++	+	++	-	-
77	++	++	+	++	-	-
78	++	++	+	++	-	-
79	++	+	+	++	-	-
80	++	ND	ND	+	-	-
81	++	+	+	++	-	-
82	++	++	+	++	-	-
84	++	ND	ND	++	-	-
85	++	ND	ND	++	-	-
86	++	++	++	++	-	-
87	++	ND	ND	++	-	-
88	++	++	+	++	-	-
89	++	++	-	++	-	-
90	++	++	+	++	-	-
91	++	++	+	++	-	-
92	++	ND	ND	+	-	-
93	++	++	+	++	-	-
94	+	ND	ND	+	-	-
95	++	++	+	++	-	-

Compuesto de ensayo	Inhibición de PI3 Cinasa			Actividad celular	Viabilidad celular	
	Valores de IC ₅₀ a la isozima señalada ^a			Valores de IC ₅₀ (pAkt inducida por H ₂ O ₂ ^b)	Ensayo de MTT en células D-U937 ^c	
Ejemplo	δ	γ	α	células D-U937	a 4 h	a 24 h
a) ++ IC ₅₀ <50 nM, + IC ₅₀ <1000 nM, - >1000 nM. b) ++ IC ₅₀ <10 nM; + IC ₅₀ <1000 nM; c) - <30%; + >30%. ND: no realizado						

Tabla 4: Datos de identificación *in vitro*: Isozima cinasa y valores de actividad celular para compuestos ejemplificados seleccionados

Compuesto de ensayo	Inhibición de PI3 cinasa			Actividad celular
	Valores de IC ₅₀ a la isozima señalada (nM)			Valores de IC ₅₀ (pAkt inducida por H ₂ O ₂ ^b) (nM)
Ejemplo	δ	γ	α	Células D-U937
1	7	234	199	1,1
4	12	20	17	1,8
5	20	16	20	0,58
15	4	289	1966	0,57
37	12	1613	474	0,33
86	36	22	27	0,41
89	3	47	1486	0,2

5 Neutrofilia inducida por LPS en el ratón: determinación del efecto y duración de acción

A ratones que no estaban en ayunas se les dosificó mediante la vía intratraqueal vehículo o la sustancia de ensayo en los mismos puntos de tiempo ("predosis") indicados con respecto al comienzo del tratamiento con LPS. A T = 0, los ratones se colocaron en una cámara de exposición y se expusieron a LPS. Ocho h después de la exposición a LPS, los animales se anestesiaron, se canuló la tráquea y se extrajo BALF mediante infusión y extracción de 1 ml de PBS en los pulmones vía un catéter traqueal. Los recuentos de glóbulos blancos totales y diferenciales en las muestras de BALF se midieron usando un hemocitómetro Neubaur. Se prepararon frotis Cytospin de las muestras de BALF mediante centrifugación a 200 rpm durante 5 min. a RT, y se tiñeron usando el sistema de tinción DiffQuik (Dade Behring). Las células se contaron usando microscopía de inmersión en aceite.

15 Los resultados del compuesto del Ejemplo 1 se muestran en la Fig. 4. El panel superior revela el efecto sobre los números de neutrófilos BAL tras la administración del Ejemplo 1 cuando el compuesto se dosificó 2 h antes de la exposición a LPS. El panel inferior muestra los resultados de un experimento a lo largo del tiempo sobre la inhibición de neutrófilos BAL por el Ejemplo 1 cuando el compuesto se administra a diferentes puntos de tiempo antes de la exposición a la endotoxina. Los datos para los números de neutrófilos se dan como número total y diferencial de células (sustancia de ensayo con respecto a vehículo) por ml de BALF, media ± S.E.M. (n = 8).

20 En este modelo de inflamación pulmonar, se determinaron los perfiles de dos compuestos adicionales: el derivado de ácido carboxílico, Ejemplo 4, y la morfolinamida, Ejemplo 5. El tratamiento de los animales con los compuestos de ensayo 2h antes de la exposición a endotoxina produjo una inhibición comparable y dependiente de la dosis de la respuesta inflamatoria suscitada como se determina por la medición de flujo de neutrófilos en el pulmón (Tabla 5).

25 Tabla 5: Efecto de dosis aumentadas en escala del compuesto del Ejemplo 4 y del Ejemplo 5 sobre la inhibición de neutrofilia inducida por LPS en pulmón de ratón

Compuesto de ensayo	% de Inhibición de neutrófilos en BAL a la dosis indicada (mg/ml)		
	(0,05)	(0,2)	(1,0)
Ejemplo nº	(0,05)	(0,2)	(1,0)

4	3,2	47,2	64,6
5	4,8	37,7	58,5

5 Sin embargo, incrementando el período entre el tratamiento farmacéutico y la exposición subsiguiente a LPS de 2 a 8 h, fue posible distinguir una diferencia en la duración de acción de los dos compuestos cuando se administraron a la misma dosis. En estas condiciones de ensayo, el nivel de actividad antiinflamatoria del compuesto del Ejemplo 5 fue todavía alrededor de la mitad de su valor original, como se determina 2 h después del tratamiento farmacéutico, en el punto de tiempo de 8 h (Tabla 6). Por el contrario, en las mismas condiciones, el efecto antiinflamatorio restante del compuesto del Ejemplo 4 se redujo en 90%, hasta un nivel insignificante (inhibición <5%), demostrando que su actividad farmacológica es mucho menos sostenida.

10 Tabla 6: Comparación de las actividades de los compuestos del Ejemplo 4 y del Ejemplo 5 para inhibir una respuesta inflamatoria provocada (LPS) en pulmón de ratón 2 y 8 h tras la administración

Compuesto de ensayo	% de inhibición a una dosis de 0,2 mg/ml en el tiempo indicado (h)		% de reducción de la inhibición a 8 h en comparación con 2 h
	(2)	(8)	
Ejemplo n°			
4	47,2	12,9	73
5	37,7	21,2	44

Modelo de humo de cigarrillo

15 Ratones A/J (machos, 5 semanas) se expusieron a humo de cigarrillo (humo de cigarrillo al 4%, diluido con aire comprimido) durante 30 min./día durante 11 días usando un sistema de experimento de inhalación de humo de tabaco para pequeños animales (Modelo SIS-CS; Sibata Scientific Technology, Tokio, Japón). Las sustancias de ensayo se administraron intranasalmente (35 µl de disolución en 50% de DMSO/PBS) y terapéuticamente dos veces al día durante 3 días tras la exposición final al humo de cigarrillo. Doce h después de la última dosificación, los animales se anestesiaron, la tráquea se canuló, y se recogió fluido de lavado broncoalveolar (BALF). El número de macrófagos y neutrófilos alveolares se determinó mediante análisis FACS (EPICS® ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA) usando anticuerpo anti-MOMA2 de ratón (macrófago) o anticuerpo anti-7/4 de ratón (neutrófilo).

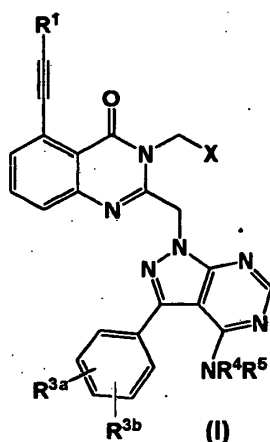
25 Los resultados para el compuesto del Ejemplo 1 se muestran en la Fig. 5 para neutrófilos (panel superior) y para macrófagos alveolares activados (panel inferior). Se afirma que el modelo de humo de cigarrillo usado para este estudio es un sistema resistente a corticosteroides [To, Y. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182:897-904; Medicherla, S. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 324:921-9], y los datos revelan que la dexametasona (0,3-10 mg/kg, p.o.) fue inactiva. Los resultados obtenidos para el Ejemplo 1 demuestran que el compuesto posee actividad antiinflamatoria cuando se administra como una monoterapia. Además, cuando el Ejemplo 1 se coadministró con propionato de fluticasona, a una dosis que carece de efecto como monoterapia, se detectó una potenciación notable de la actividad antiinflamatoria. Los datos para números de células se muestran como la media ± SEM.

30 A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, excepto que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra “comprende”, y variaciones tales como “comprender” y “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupos de etapas señalados, pero no la exclusión de ningún otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

35 La solicitud de la que forman parte esta descripción y las reivindicaciones se puede usar como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud subsiguiente. Las reivindicaciones de tal solicitud subsiguiente se pueden dirigir a cualquier característica o combinaciones de características descritas aquí. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, procedimiento, o de uso, y pueden incluir, a título de ejemplo y sin limitación, las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es H, una cadena de alquilo C_{1-15} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que opcionalmente uno o más carbonos se sustituye o sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo,
- 10 teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:
- 15 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -hidroxilo, -alquilo de C_{1-6} , -alcoxi de C_{1-6} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -alquil C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -haloalquilo de C_{1-6} , amino, -mono-alquilo de C_{1-4} o -dialquil C_{2-8} -amino, -mono-acil C_{1-4} o -diacil C_{2-8} -amino, -alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸-alquil C_{0-6} S(O)_palquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{0-6} , -NR⁸alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸alquil C_{0-6} -C(O)alquilo de C_{0-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C_{0-6} -C(O)alquilo de C_{1-6} ; y/o un arilo, heterociclilo o carbociclilo;
- 20 X es arilo de C_{6-10} o heteroarilo de C_{5-9} , cada uno sustituido con R^{2a} y con R^{2b} , en los que R^{2a} se selecciona de hidrógeno, -alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -alquil C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_qalquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸alquil C_{0-6} -S(O)_palquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)OH, -alquil C_{0-6} -C(O)O-alquilo de C_{1-6} , -NR⁸alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸-alquil C_{0-6} -C(O)alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷ y -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} ; y
- 25 R^{2b} se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , y -alquil C_{0-6} -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} ;
- R^{3a} es hidroxilo;
- R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , y -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} ;
- R^4 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;
- R^5 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;
- 30 R^6 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;
- R^7 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;
- R^8 es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;
- p es 0 o un número entero de 1 ó 2;
- q es 0 o un número entero de 1 ó 2;
- 35 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea 6-(2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N,N-bis(2-metoxietil)hex-5-inamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que:

5 R^1 es H, una cadena de alquilo de C_{1-10} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que opcionalmente uno o más carbonos se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo carbociclilo o un grupo heterociclilo,

teniendo cada grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo:

10 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -alquilo de C_{1-6} , -alcoxi de C_{1-6} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -haloalquilo de C_{1-6} , amino, -mono-alquil C_{1-4} o -dialquil C_{2-8} -amino, -mono-acil C_{1-4} o -di-acil C_{2-8} -amino, -alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸-alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{0-6} , -N-alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, -N-alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{0-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, y -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} ; y/o arilo, heterociclilo o carbociclilo;

15 X es arilo de C_{6-10} o heteroarilo de C_{5-9} , cada uno sustituido con R^{2a} y opcionalmente con R^{2b}, en los que R^{2a} es hidrógeno, -alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , -alcoxi C_{2-3} -O-alquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_pNR⁶R⁷, -alquil C_{0-6} -NR⁸-alquil C_{0-6} -S(O)_p-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)OH, -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} , -N-alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸-alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} , -alquil C_{0-6} -C(O)NR⁶R⁷ y -alquil C_{0-6} -C(O)-alquilo de C_{1-6} ; y

20 R^{2b} se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , halo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , -alquil C_{0-6} -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} ;

R^{3a} es hidroxilo;

R^{3b} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, -haloalquilo de C_{1-3} , -hidroxialquilo de C_{1-3} , -alcoxi de C_{1-3} , -S(O)_q-alquilo de C_{1-3} ;

R⁴ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;

25 R⁵ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-3} ;

R⁶ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

R⁷ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

R⁸ es hidrógeno o -alquilo de C_{1-6} ;

p es 0 o un número entero de 1 ó 2;

30 q es 0 o un número entero de 1 ó 2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es -CH₂CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₂OCH₃)₂.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃.

5. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{2a} se selecciona del grupo que comprende cloro, fluoro, ciano, metoxi, trifluorometilo y SO₂CH₃.

6. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{2a} está localizado en la posición orto.

7. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁴ es hidrógeno.

40 8. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁵ es hidrógeno

9. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^{3a} está en la posición *meta*.

10. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el carbociclilo es un sistema anular carbocíclico de C_{3-10} saturado o parcialmente saturado; y

en el que el heteroarilo es un sistema anular carbocíclico o anular bicíclico aromático de C₅₋₉ miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; y

5 en el que el heterocíclico se refiere a un sistema anular de 5 a 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que no es aromático, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; y

en el que el arilo es un grupo mono- o policíclico de C₆₋₁₄ que tiene de 1 a 3 anillos en el que al menos un anillo es aromático.

11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;

10 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)prop-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

15 ácido 6-(((2-(((4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)hex-5-inoico);

2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(((2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-(2-(2-hidroxi)etoxi)prop-1-in-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)benzocitrilo);

20 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-(ciclopentilamino)pent-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-morfolino)etoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;

25 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluorobencil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluorobencil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-metoxibencil)quinazolin-4(3H)-ona;

30 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-metoxibencil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona;

35 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona;

40 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(((2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)benzocitrilo);

45 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(3-(metilsulfonil)bencil)quinazolin-4(3H)-ona;

- 3-(((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)benzonitrilo;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-metoxibencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 10 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-(2-metoxietoksi)prop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 15 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-cloro-2-fluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 20 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2,6-difluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 25 2-(((4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-metoxiprop-1-inil)-3-(3-(trifluorometil)bencil)-quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-fluorobencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 30 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(3-ciclopentilprop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-(3-(benciloksi)prop-1-inil)-3-(2-clorobencil)-quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-hidroxipent-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 35 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(3,4-diclorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-bencil-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 40 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-trifluorometilbencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(4-metoxibencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 4-(((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)-benzonitrilo;
- 45 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-etinil-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;

- 1-((3-(2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)prop-2-inil)urea;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluorobencil)-5-(3-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)prop-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5 2-(((4-Amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-etinilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-5-(3-fenoxiprop-1-inil)-quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 10 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 6-((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(2-metoxietil)hex-5-inamida;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(7-morfolino-7-oxohept-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 15 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(5-morfolino-5-oxopent-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-((5-metilpirazin-2-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 20 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-5-(6-oxo-6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N,N*-dietilhex-6-inamida;
- Ácido 7-((2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)hept-6-inoico;
- 25 2-Acetamido-*N*-(3-(2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)prop-2-in-1-il)acetamida;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 30 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-metoxifenetil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 35 3-((2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)benzoato de metilo;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 40 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(benzofuran-5-ilmetil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 45 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-morfolinopiperidin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;

- 5-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-oxohex-1-in-1-il)-2-((4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- N*-(4-(2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)but-3-in-1-il)morfolin-4-carboxamida;
- 5 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-5-(5-(bis(2-metoxietil)amino)pent-1-inil)-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-ciclopentilhex-5-inamida;
- 10 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)hex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(2-morfolinoetil)hex-5-inamida;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 15 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)hex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(piridin-4-il)hex-5-inamida;
- 20 6-((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(piridin-4-il)hex-5-inamida;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N,N*-bis(2-metoxietil)hex-5-inamida;
- 25 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-metil-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hex-5-inamida;
- 30 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-isopropilhex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-isopropilhex-5-inamida;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N,N*-dimetilhex-5-inamida;
- 35 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-oxo-6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 6-((2-((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-*N*-(pirrolidin-3-il)hex-5-inamida;
- 40 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 2-(((4-Amino-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 45 2-(((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;

2-(((4-Amino-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-5-(6-morfolino-6-oxohex-1-inil)quinazolin-4(3*H*)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en asociación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como un medicamento.

10 14. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento o prevención de una afección seleccionada de:

15 COPD, asma, asma pediátrica, fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, soriasis, colitis ulcerosa, articulaciones inflamadas como consecuencia de artritis reumatoide u osteoarthritis, artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores, incluyendo carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinomas colorrectales y melanoma maligno.

15. Un compuesto para uso según la reivindicación 13, en asociación con uno o más ingredientes activos adicionales.

20 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de un trastorno respiratorio en asociación con uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de:

esteroides;

agonistas beta;

xantinas;

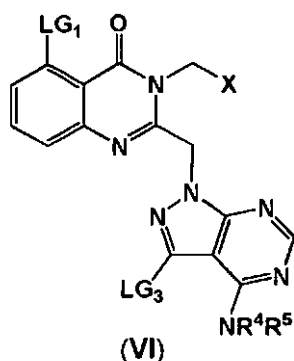
antagonistas muscarínicos; e

25 inhibidores de p38 MAP cinasa;

o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en asociación con un agente antiviral.

30 17. Un compuesto para uso según la reivindicación 16, en el que el uno o más ingredientes activos adicionales se seleccionan de budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, furoato de fluticasona, terbutalina, salbutamol, salmeterol, formoterol, indacaterol, teofilina, e ipratropio.

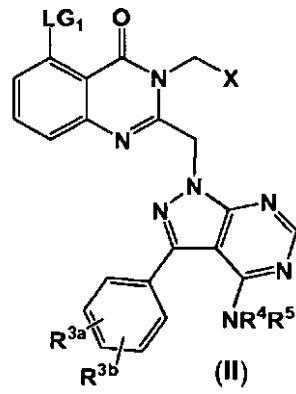
18. Un intermedio de fórmula (VI):



en la que LG₁ y LG₃ representan independientemente halo; y

X, R⁴ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 1.

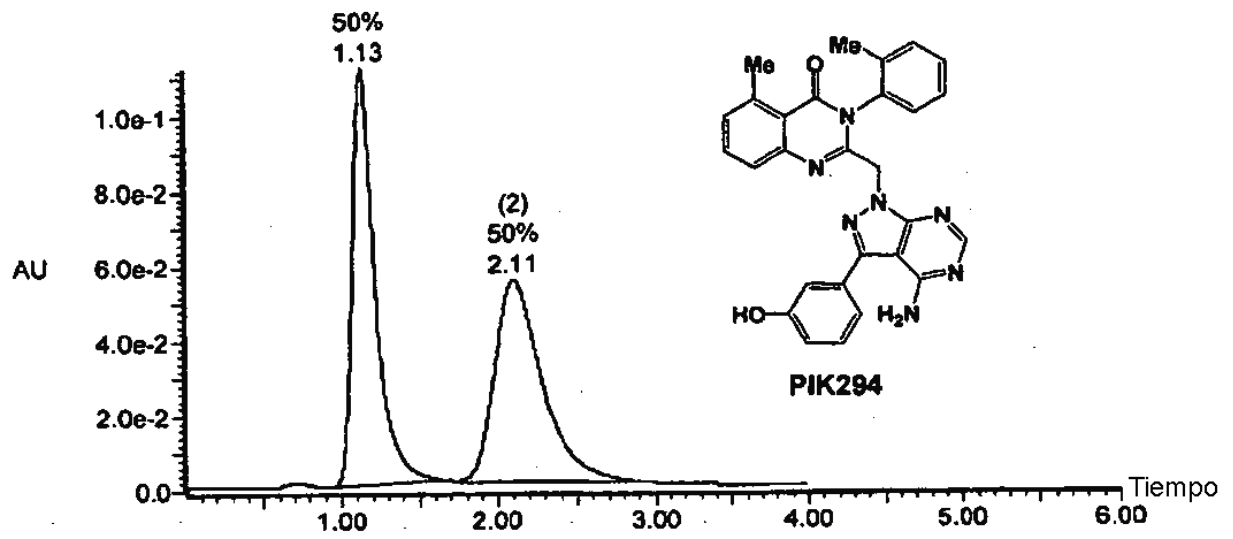
35 19. Un intermedio de fórmula (II):



en la que LG₁ representa halo; y

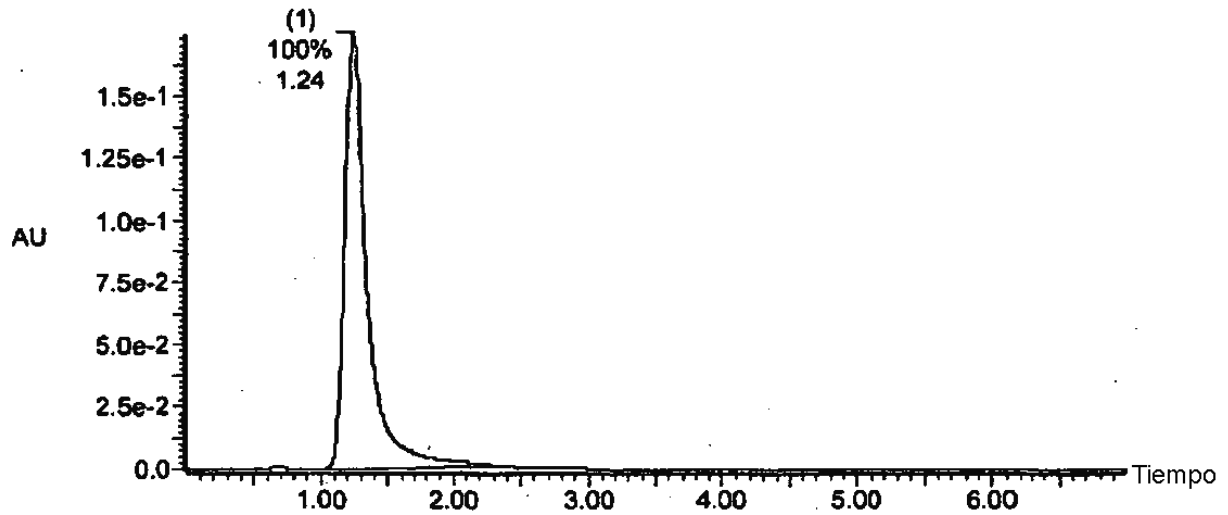
X, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 1.

Figura 1: Análisis de HPLC de fase estacionaria quiral de PIK294:

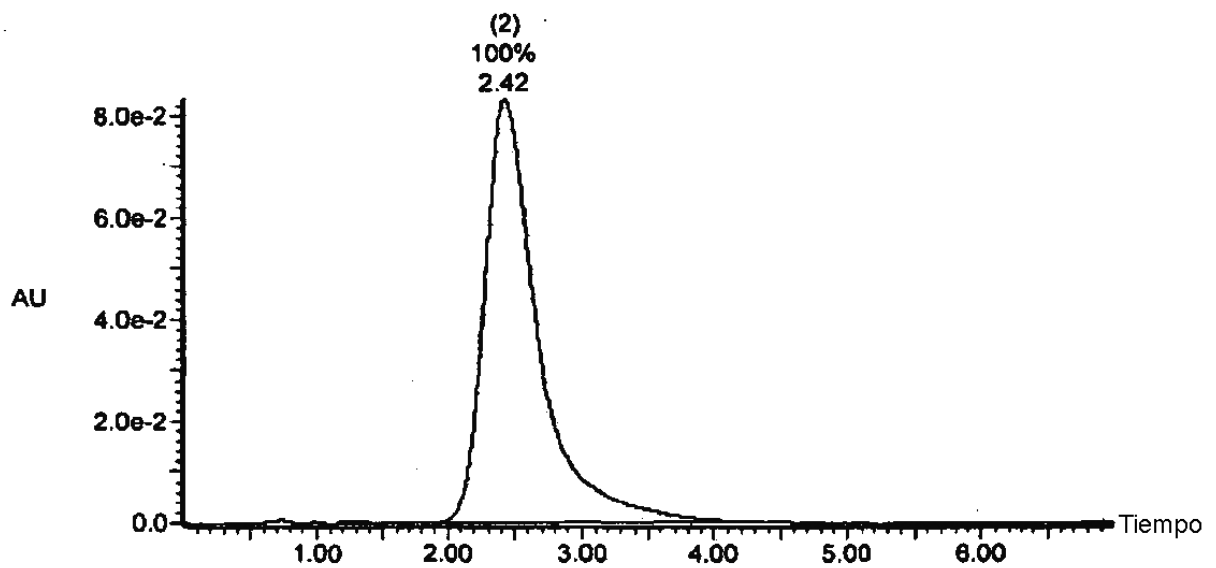


Condiciones: Chiralpak AD-H que luye con 70:30 Heptano: IPA, detección UV a 254 nm.

Figura 2: Separación mediante HPLC quiral preparativa de los atropisómeros de PIK294



Condiciones:- Columna Chiralpak AD-H, 70:30 Heptano:IPA: isómero 1: $R^t = 1,24$ min.



Condiciones: Columna Chiralpak AD-H, 70:30 heptano:tPA: Isómero 2: $R^t = 2,42$ min;

Figura 3: N-3 Aril Quinazolinonas Separadas en Atropisómeros mediante HPLC Quiral

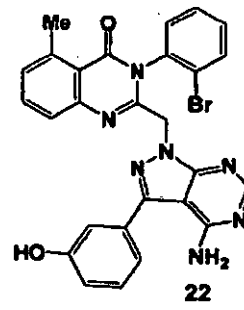
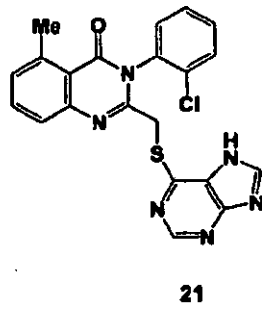


Figura 4: Inhibición de neutrofilia inducida por LPS en el ratón por el compuesto del Ejemplo 1
 Tiempo entre tratamiento con compuesto y exposición a LPS (h)

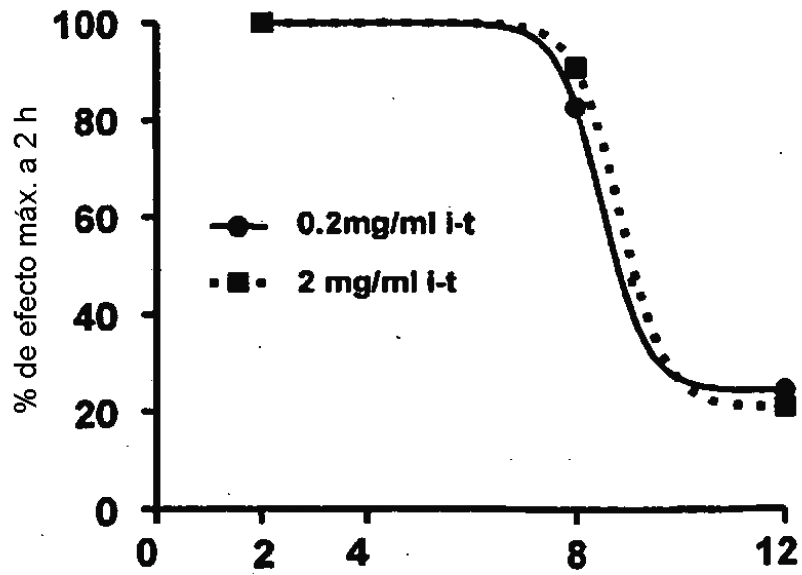
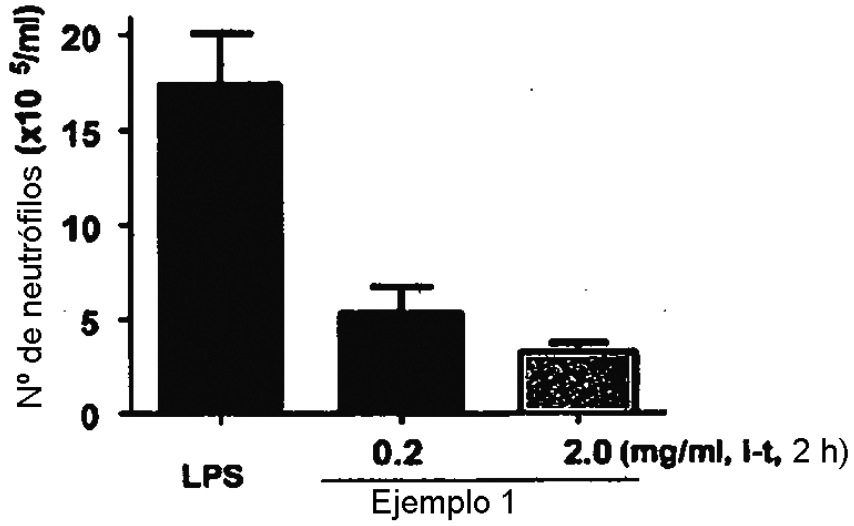


Figura 5: Inhibición por el compuesto del Ejemplo 1 de flujo de macrófagos y neutrófilos pulmonares inducido por humo de cigarrillo en el ratón

