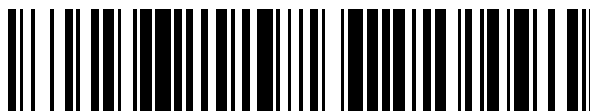


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 715**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10729035 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.05.2014 EP 2448938**

54 Título: **Pirimidinonas como inhibidores de PI3K**

30 Prioridad:

29.06.2009 US 221160 P

10.11.2009 US 259765 P

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

19.08.2014

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)
Experimental Station Route 141 & Henry Clay
Road Building 336
Wilmington, DE 19880, US**

72 Inventor/es:

**LI, YUN-LONG;
METCALF, BRIAN W. y
COMBS, ANDREW P.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 486 715 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).

Pirimidinonas como inhibidores de PI3K**DESCRIPCIÓN****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona pirimidinonas que modulan la actividad de fosfoinositida-3-cinasas (PI3K) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3K que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos inmunitarios, cáncer y otras enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las fosfoinositida-3-cinasas (PI3K) pertenecen a una gran familia de cinasas de señalización de lípidos que fosforilan fosfoinositidas en la posición D3 del anillo de inositol (Cantley, *Science*, 2002, 296(5573):1655-7). Las PI3K se dividen en tres clases (clase I, II y III) según su estructura, regulación y especificidad por sustrato. Las PI3K de clase I, que incluyen PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ , son una familia de lípidos y proteínas cinasas de especificidad dual que catalizan la fosforilación de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂) que da lugar a fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP₃). Los PIP₃ funcionan como segundo mensajero que controla varios procesos celulares, que incluyen crecimiento, supervivencia, adhesión y migración. Las cuatro isoformas de PI3K de clase I existen como heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica (p110) y una subunidad reguladora estrechamente asociada que controla su expresión, activación y localización subcelular. PI3K α , PI3K β y PI3K δ se asocian con una subunidad reguladora conocida como p85 y se activan por factores de crecimiento y citocinas mediante un mecanismo dependiente de tirosina cinasa (Jimenez y col., *J Biol Chem.*, 2002, 277(44):41556-62) mientras que PI3K γ se asocia con dos subunidades reguladoras (p101 y p84) y su activación está accionada por la activación de receptores acoplados a proteína G (Brock y col., *J Cell Biol.*, 2003, 160(1):89-99). PI3K α y PI3K β se expresan ubicuamente. A diferencia, PI3K γ y PI3K δ se expresan predominantemente en leucocitos (Vanhaesebroeck y col., *Trends Biochem Sci.*, 2005, 30(4):194-204).

La distribución en tejido diferencial de las isoformas de PI3K tiene que ver con sus distintas funciones biológicas. La ablación genética de tanto PI3K α como PI3K β produce letalidad embrionaria, que indica que PI3K α y PI3K β tienen funciones esenciales y no redundantes, al menos durante el desarrollo (Vanhaesebroeck y col., 2005). A diferencia, los ratones que carecen de PI3K γ y PI3K δ son viables, fértiles y tienen una vida normal aunque muestren un sistema inmunitario alterado. La deficiencia de PI3K γ conduce a reclutamiento alterado de macrófagos y neutrófilos a sitios de inflamación, además de activación de linfocitos T alterada (Sasaki y col., *Science*, 2000, 287(5455):1040-6). Los ratones mutantes para PI3K δ tienen defectos específicos en la señalización de linfocitos B que conducen al desarrollo de linfocitos B alterado y respuestas reducidas de anticuerpos después de la estimulación de antígenos (Clayton y col., *J. Exp. Med.* 2002, 196(6):753-63; Jou y col., *Mol. Cell Biol.* 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug y col., *Science*, 2002, 297(5583):1031-4).

Los fenotipos de los ratones mutantes para PI3K γ y PI3K δ sugieren que estas enzimas pueden desempeñar una función en inflamación y otras enfermedades inmunitarias y esto se muestra en modelos preclínicos. Los ratones mutantes para PI3K γ están muy protegidos de enfermedad en modelos de ratón de artritis reumatoide (AR) y asma (Camps y col., *Nat Med.* 2005, 11(9):936-43; Thomas y col., *Eur. J. Immunol.*, 2005, 35(4):1283-91). Además, se mostró que el tratamiento de ratones naturales con un inhibidor selectivo de PI3K γ reducía la glomerulonefritis y prolongaba la supervivencia en el modelo de MRL-1pr de nefritis lúpica sistémica (NLS) y suprimía la inflamación y lesión de articulaciones en modelos de AR (Barber y col., *Nat Med.* 2005, 11(9):933-5; Camps y col., 2005). Similarmente, se ha mostrado que tanto los ratones mutantes para PI3K δ como los ratones naturales tratados con un inhibidor selectivo de PI3K δ tienen inflamación de las vías respiratorias alérgica atenuada e hiperreactividad en un modelo de ratón de asma (Ali y col., *Nature.* 2004, 431(7011):1007-11; Lee y col., *FASEB J.* 2006, 20(3):455-65) y tienen enfermedad atenuada en un modelo de AR (Randis y col., *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38(5):1215-24).

Además de su posible función en enfermedades inflamatorias, las cuatro isoformas de PI3K de clase I pueden desempeñar una función en cáncer. El gen que codifica p 110 α se muta frecuentemente en cánceres comunes, que incluyen mama, próstata, colon y endometrio (Samuels y col., *Science*, 2004, 304(5670):554; Samuels y col., *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18(1):77-82). El ochenta por ciento de estas mutaciones están representadas por una de tres sustituciones de aminoácidos en los dominios helicoidales o de cinasa de la enzima y conducen a una regulación por incremento significativa de la actividad de cinasa que produce transformación oncogénica en el cultivo celular y en modelos animales (Kang y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102(3):802-7; Bader y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103(5):1475-9). Ninguna de tales mutaciones se ha identificado en las otras isoformas de PI3K, aunque hay pruebas de que pueden contribuir al desarrollo y progresión de tumores malignos. La coherente expresión en exceso de PI3K δ se observa en leucemia mieloblástica aguda (Sujobert y col., *Blood*, 2005, 106(3):1063-6) e inhibidores de PI3K δ pueden prevenir el crecimiento de células leucémicas (Billotet y col., *Oncogene.* 2006, 25(50):6648-59). Se observa elevada expresión de PI3K γ en leucemia mieloide crónica (Hickey y col., *J. Biol. Chem.* 2006, 281(5):2441-50). También se han observado alteraciones en la expresión de PI3K β , PI3K γ y PI3K δ en

cánceres de cerebro, colon y vejiga (Benistant y col., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi y col., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe y col., Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Además, se ha mostrado que todas estas isoformas son oncógenas en cultivo celular (Kang y col., 2006).

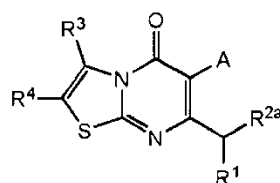
5 El documento WO2006/008523 describe compuestos que poseen actividad inhibidora de Eg5 y son útiles para su actividad anti-proliferación celular (tal como anticancerígena) y en procedimientos de tratamiento del cuerpo humano o animal. El documento WO2008/064018 describe compuestos que son inhibidores de PI3K-delta. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de afecciones mediadas por PI3K-delta, tales como cánceres hematopoyéticos, trastornos inmunitarios y trastornos de resorción ósea.

10 Así, se necesitan continuamente agentes nuevos o mejorados que inhiban cinasas tales como PI3K para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más eficaces que tienen como objetivo el aumento o la supresión de las rutas inmunitarias e inflamatorias (tales como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), además de agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, trastornos tiroideos autoinmunitarios, enfermedad de Alzheimer, nefritis), enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eccema), alergias, enfermedades pulmonares, cáncer (por ejemplo, próstata, mama, leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunitarias (por ejemplo, erupción cutánea o dermatitis de contacto o diarrea) producidas por otros terapéuticos. Los compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento se refieren a estas necesidades y otros fines.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de fórmula IId:

25



30

IId

35 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los miembros constituyentes se definen en el presente documento.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula IId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 La presente invención proporciona además procedimientos de modulación de una actividad de una o más cinasas (tales como una PI3K) que comprende poner en contacto la cinasa con un compuesto de fórmula IId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula IId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado a expresión o actividad de cinasas anormal en un paciente.

50 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula IId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inmunitarias, cáncer y enfermedades pulmonares en un paciente.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula IId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

55 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula IId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un medicamento para su uso en terapia.

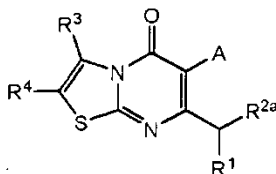
BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

60 **Figura 1.** Estructura cristalina de rayos X del Ejemplo 15, Etapa 5.
Figura 2. Red cristalina de rayos X del Ejemplo 15, Etapa 5.

DESCRIPCION DETALLADA

65 La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos que modulan la actividad de una o más PI3K y son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de diversas enfermedades tales como aquellas asociadas a expresión o

actividad de una o más PI3K. Los compuestos de la invención incluyen aquellos de fórmula IId:



IId

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;

R¹ es NR^AR^B;

R^{2a} es H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R³ y R⁴ están independientemente seleccionados de H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R^A es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R^B está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

Cy¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R^a, R^b, R^c y R^d están independientemente seleccionados de H, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente

con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; en el que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; en el que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, R¹ es NR^aR^b.

En algunas realizaciones, R^{2a} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d1}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, R^{2a} es distinto de H.

En algunas realizaciones, R³ y R⁴ están independientemente seleccionados de H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

En algunas realizaciones, R⁴ es H.

En algunas realizaciones, R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

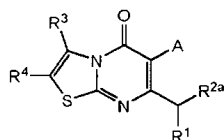
En algunas realizaciones, R^B está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, A es distinto de fenilo sustituido en la posición 4 con halógeno.

En algunas realizaciones, r es 0.

En algunas realizaciones, r es 1.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IId:



IId.

10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId:

15 A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; en el que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; R¹ es NR^AR^B;

20 R^{2a} es H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

25 R³ y R⁴ están independientemente seleccionados de H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}-S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

30 R^A es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

35 R^B está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en el que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}-S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

40 Cy¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

45 R^a, R^b, R^c y R^d están independientemente seleccionados de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

S(O)₂NR^cR^d; en el que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, A es piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, A es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; en el que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R¹ es NR^AR^B.

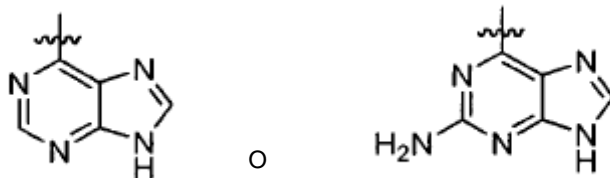
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)_r-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{e1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(P)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)_r-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

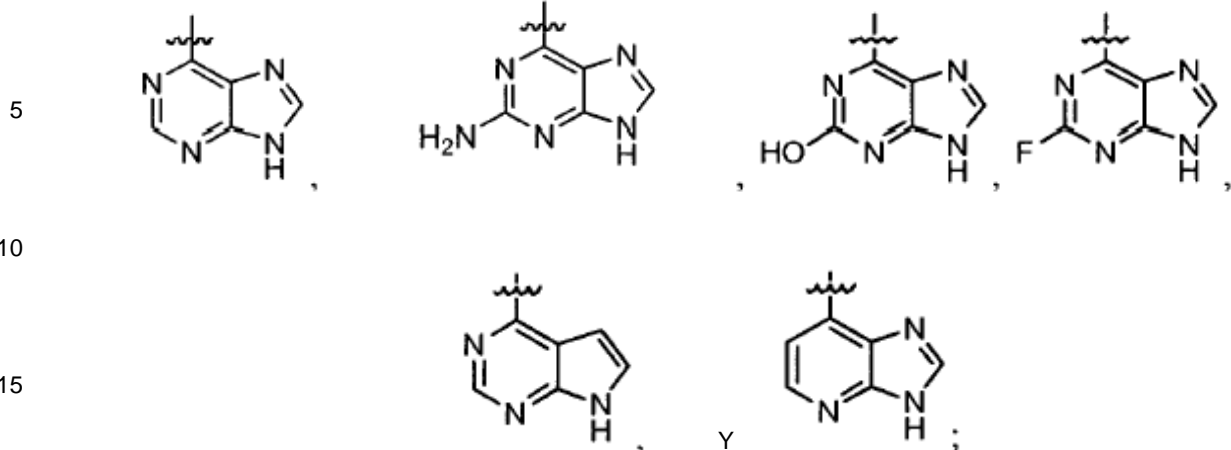
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)_r-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^A es:



En algunas realizaciones, R^A está seleccionado de:



20 En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas IId, R^A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquilo C₁₋₄)-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

25 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^B está seleccionado de H y alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^B es H.

30 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^{2a} es H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

35

40 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^{2a} es halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

45 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^{2a} es H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^{2a} es alquilo C₁₋₆.

50 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^{2a} es metilo o etilo.

55 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R³ es halógeno, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en el que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

60

65 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R³ es H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.



En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^3 es H o alquilo C_{1-6} .

5 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^3 es alquilo C_{1-6} .

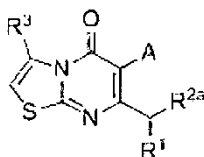
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^3 es metilo.

10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^4 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IId, R^4 es H.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIe:

15



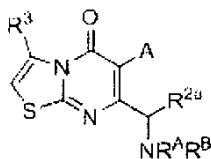
20

IIe.

25 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IIe, R^1 es según cualquiera de las realizaciones previamente citadas para R^1 .

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIf:

30



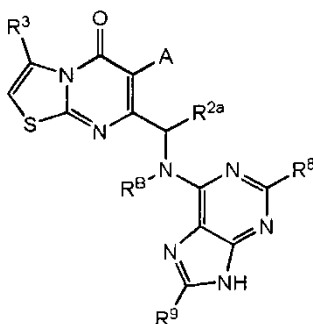
35

IIf.

40 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IIf, R^A es según cualquiera de las realizaciones previamente citadas para R^A .

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIg:

45



50

55

IIg.

60 en los que R^8 y R^9 están independientemente seleccionados de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2R^{c5}R^{d5}$.

65 En algunas realizaciones, R^8 y R^9 están independientemente seleccionados de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $R^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)R^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ y $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ están independientemente seleccionados de H y alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas IIe-IIg, A es según cualquiera de las realizaciones previamente citadas para A.

5 En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas IIe-IIg, R³ es según cualquiera de las realizaciones previamente citadas para R³.

10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas IIe-IIg, R^{2a} es según cualquiera de las realizaciones previamente citadas para R².

En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas IIe-IIg, R^B es según cualquiera de las realizaciones previamente citadas para R^B.

15 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IIc:

A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN y OR^a;

20 R¹ es NR^AR^B

R^{2a} es alquilo C₁₋₆;

R³ y R⁴ están independientemente seleccionados de H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3} y alquilo C₁₋₆; en los que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo;

25 R^A es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a1} y NR^{c1}R^{d1};

R^B es H;

cada R^a está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en los que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo; y

30 cada R^{a3} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IIc o IIe:

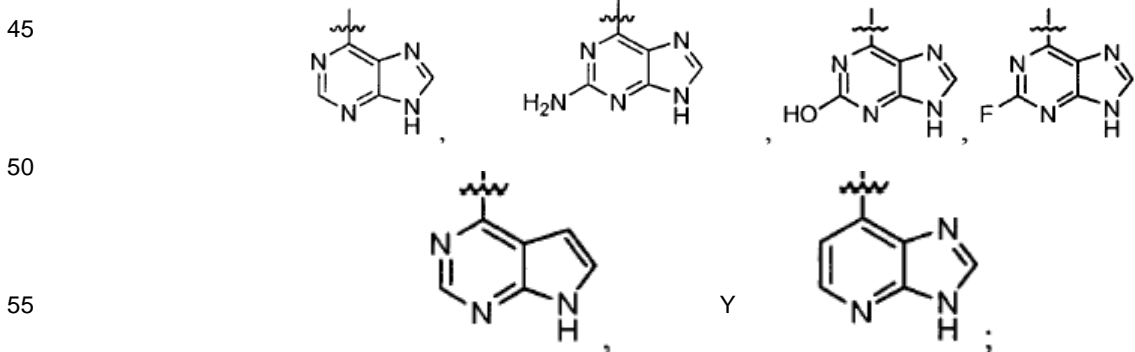
35 A es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN y OR^a;

R¹ es NR^AR^B;

R^{2a} es alquilo C₁₋₆;

40 R³ y R⁴ están independientemente seleccionados de H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3} y alquilo C₁₋₆; en los que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo;

R^A está seleccionado de:



R^B es H;

cada R^a está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆; y

60 cada R^{a3} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

65 Se aprecia adicionalmente que ciertas características de la invención que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. En cambio, diversas características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

- 5 En diversos sitios en la presente memoria descriptiva se describen sustituyentes de enlace. Se prevé específicamente que cada sustituyente de enlace incluya tanto las formas hacia adelante como hacia atrás del sustituyente de enlace. Por ejemplo, $-NR(CR'R'')_n-$ incluye tanto $-NR(CR'R'')_n-$ como $-(CR'R'')_nNR-$. Si la estructura requiere claramente un grupo de enlace, las variables de Markush enumeradas para ese grupo se entiende que son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición del grupo de Markush para esa variable enumera “alquilo” o “arilo”, entonces se entiende que “alquilo” o “arilo” representa un grupo alquileno o grupo arileno de enlace, respectivamente.
- 10 El término “de n miembros” en el que n es un número entero normalmente describe el número de átomos formadores de anillo en un resto en el que el número de átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, piperidino es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.
- 15 Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” pretende referirse a un grupo de hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificado. Grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.
- 20 Como se usa en el presente documento, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Grupos alquenilo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares.
- 25 Como se usa en el presente documento, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo y similares.
- 30 Como se usa en el presente documento, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 y similares.
- 35 Como se usa en el presente documento, “halosulfanilo” se refiere a un grupo de azufre que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Grupos halosulfanilo de ejemplo incluyen grupos pentahalosulfanilo tales como SF_5 .
- 40 Como se usa en el presente documento, “arilo” se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.
- 45 Como se usa en el presente documento, “cicloalquilo” se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos y espirociclos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados). Los átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En la definición de cicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse mediante cualquier átomo formador de anillo que incluye un átomo formador de anillo del anillo aromático condensado.
- 50 Como se usa en el presente documento, “heteroarilo” se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, sin limitación, purinilo, indolilo y similares. En algunas realizaciones, cualquier N formador de anillo en un resto heteroarilo puede estar sustituido con oxo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 4 a aproximadamente 14, 9 a aproximadamente 10, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.
- 55 Como se usa en el presente documento, “heterocicloalquilo” se refiere a heterociclos no aromáticos que tienen uno o
- 60
- 65

más heteroátomos formadores de anillo tales como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), además de espirociclos. Grupos "heterocicloalquilo" de ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobencofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos formadores de anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, ftalimidilo, naftalimidilo y benzoderivados de heterociclos. El grupo heterocicloalquilo puede unirse mediante un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. El grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse mediante cualquier átomo formador de anillo que incluye un átomo formador de anillo del anillo aromático condensado. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 14, 4 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles o triples enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 dobles o triples enlaces.

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo. Un grupo arilalquilo de ejemplo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterocicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere a NH_2 .

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi), t-butoxi y similares.

Como se usa en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo).

Como se usa en el presente documento, "alquiltio" se refiere a un grupo -S-alquilo. Grupos alquiltio de ejemplo incluyen metiltio, etiltio, propiltio (por ejemplo, n-propiltio e isopropiltio) y similares.

Como se usa en el presente documento, "alquilamino" se refiere a un grupo -NH-alquilo. Grupos alquilamino de ejemplo incluyen metilamino, etilamino, propilamino (por ejemplo, n-propilamino e isopropilamino) y similares.

Como se usa en el presente documento, "di(alquil)amino" se refiere a un grupo -N(alquilo)₂. Grupos di(alquil)amino de ejemplo incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (por ejemplo, di(n-propil)amino y di(isopropil)amino) y similares.

Debe apreciarse adicionalmente que ciertas características de la invención que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. En cambio, diversas características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Están previstos todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los procedimientos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos se conocen en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos aquellos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sales. Agentes de resolución adecuados para los procedimientos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β -canforsulfónico.

Otros agentes de resolución adecuados para los procedimientos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

5 La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución sobre una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del disolvente de elución adecuado puede determinarse por un experto en la materia.

10 Los compuestos de la invención también incluyen formas tautómeras. Las formas tautómeras resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautómeras incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona - enol, pares amida - ácido imídico, pares lactama - lactima, pares enamina - imina y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1*H*- y 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- y 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*- y 2*H*-isoindol, y 1*H*- y 2*H*-pirazol. Las formas tautómeras pueden estar en equilibrio o bloquearse estéricamente en una forma por sustitución apropiada. Por ejemplo, la purina incluye las formas tautómeras *9H* y *7H*.



Los compuestos de la invención pueden incluir tanto las formas tautómeras *9H* como *7H*.

25 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los productos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

30 El término "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos identificados en el presente documento por nombre o estructura como una forma tautómera particular pretenden incluir otras formas tautómeras, a menos que se especifique de otro modo.

35 Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden aislarse.

40 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, se aíslan sustancialmente. Por "sustancialmente aislado" se indica que el compuesto se separa al menos parcialmente o sustancialmente del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, o al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Procedimientos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la materia.

45 El término "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

50 La expresión "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se entiende en la materia y se refiere generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

55 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente

orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Síntesis

Los compuestos de la invención, que incluye sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de las numerosas posibles rutas de síntesis.

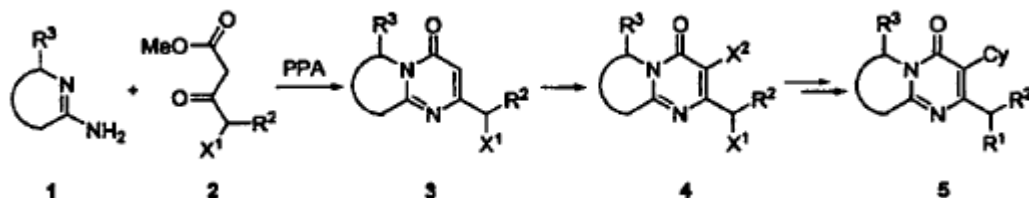
Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar de la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, disolventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden seleccionarse por el experto.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden monitorizarse según cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por procedimientos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina (CCF).

Procedimientos sintéticos de ejemplo para preparar los compuestos de la invención se proporcionan en los siguientes esquemas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden prepararse por el procedimiento de síntesis general mostrado en el Esquema 1. Los compuestos de heteroarilo de fórmula 1 pueden reaccionar con 4-halo-3-oxo-pentanoatos 2 en presencia de ácido polifosfórico (PPA) proporcionando los compuestos de fórmula 3 mediante una reacción de ciclocondensación. Éstos pueden someterse a reacción de halogenación bajo condiciones adecuadas, proporcionando compuestos halogenados 4. Los compuestos de fórmula 4 pueden transformarse en los compuestos de fórmula 5 mediante cualquier variación de una secuencia de etapas. X^1 puede sustituirse con tanto una azida, una amina como un grupo heterocíclico mediante un desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ y eventualmente transformarse en el grupo R^1 . X^2 puede convertirse en un resto cíclico deseado (Cy) mediante cualquiera de las reacciones de acoplamiento cruzado convencionales conocidas para un experto en la materia, por ejemplo, usando derivados de ácido borónico del resto cíclico deseado.

Esquema 1

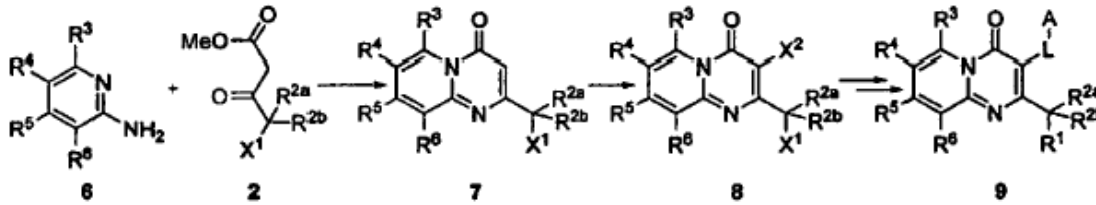


Los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse por ciclocondensación de aminopirimidinas 6 con un β -cetoéster 2. La halogenación de las piridopiridinonas 7 resultantes bajo condiciones adecuadas (tales como NBS o bromo) proporciona compuestos de fórmula 8. Los últimos pueden transformarse en los compuestos de fórmula 9 mediante una sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$ de X^1 con un heterociclo R^1 seguido de una reacción de acoplamiento de X^2 con el resto L-A (tal como un acoplamiento de Negishi de reactivo de organocinc; un acoplamiento de Suzuki o Stille de un ácido arilborónico o arilestaño, respectivamente). Alternativamente, X^1 puede sustituirse con tanto una amina como una azida que puede reducirse a amina. La amina pueden entonces someterse a reacción de acoplamiento con un resto R^1 dando los compuestos de fórmula 9.

Esquema 2

5

10



15

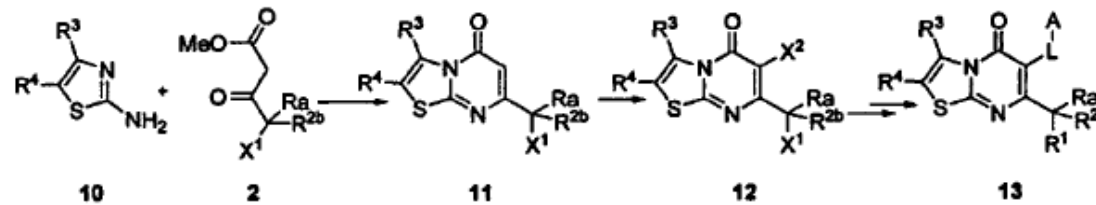
Las tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-onas de la invención pueden prepararse según el Esquema 3. 2-Aminotiazol 10 condensado con un β-cetoéster 2 proporciona tiazolopirimidinona 11. Los compuestos de fórmula 11 pueden convertirse en compuestos de fórmula 13 mediante cualquier variación de una secuencia de etapas como se ha descrito anteriormente.

20

Esquema 3

25

30



35

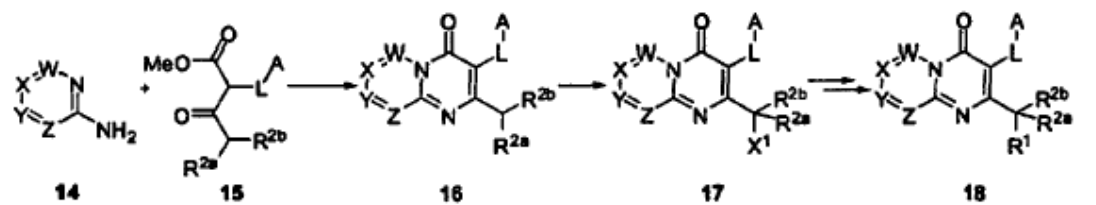
Alternativamente, los compuestos de la invención pueden sintetizarse haciendo reaccionar aminoheterociclos 14 con un β-cetoéster α-sustituido 15 mostrado en el Esquema 4. Los derivados de ciclocondensación 16 pueden entonces someterse a halogenación (tal como NBS o bromo) u oxidación (tal como SeO₂) proporcionando compuestos de halógeno 17 (X¹ = halógeno) o compuestos de alcohol 17 (X = OH, respectivamente). Los compuestos de fórmula 17 pueden entonces transformarse en compuestos de fórmula 18 mediante cualquier variación de una secuencia de etapas. X¹ puede acoplarse directamente con un heterociclo bajo cualquiera de las condiciones de acoplamiento cruzado conocidas para un experto en la materia (tal como condiciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig) o convertirse en un halógeno, luego este último puede acoplarse con un heterociclo mediante sustituciones S_N2.

45

Esquema 4

50

55

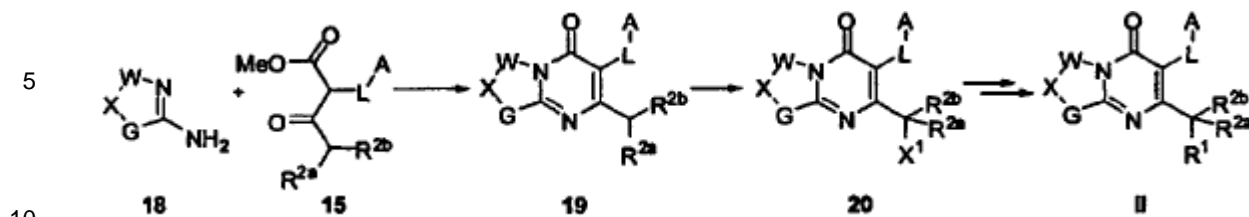


60

Los compuestos de fórmula II de la invención pueden prepararse según el Esquema 5. Aminoheterociclos 19 condensados con un éster de β-cetona α-sustituido 15 proporcionan los compuestos de fórmula 20. Estos últimos pueden transformarse en compuestos de fórmula II mediante cualquier variación de etapas descritas anteriormente.

65

Esquema 5



15

20

Debe observarse que en todos los esquemas descritos en el presente documento, si hay grupos funcionales presentes en un grupo sustituyente, puede hacerse modificación adicional si es apropiado y se desea. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse proporcionando un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que a su vez puede reducirse a un alcohol, que a su vez puede modificarse adicionalmente. En otro ejemplo, un grupo OH puede convertirse en un mejor grupo saliente tal como mesilato, que a su vez es adecuado para sustitución nucleófila, tal como por CN. Además, un grupo OH puede someterse a condiciones de reacción de Mitsunobu con fenol, o alcohol de heteroarilo, proporcionando compuestos de arilo o éter de heteroarilo. Un experto en la materia reconocerá más modificaciones.

25

Debe observarse adicionalmente que las secuencias de reacción descritas anteriormente pueden modificarse para adecuarse a diferentes moléculas diana. Por ejemplo, Cy-ácido borónico puede hacerse reaccionar con 4 para generar el producto de Suzuki primero. El grupo X¹ del producto de Suzuki puede entonces funcionalizarse adicionalmente con un reactivo nucleófilo tal como una azida o una amina heterocíclica.

30 Procedimientos

35

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más de diversas cinasas que incluyen, por ejemplo, fosfoinositida-3-cinasas (PI3K). El término "modular" pretende referirse a una capacidad de aumentar o disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia de PI3K. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en procedimientos de modulación de una PI3K poniendo en contacto la PI3K con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar de inhibidores de una o más PI3K. En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de una PI3K en un individuo en necesidad de modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la modulación es inhibición.

40

Dado que el crecimiento y la supervivencia de células cancerosas está afectado por múltiples rutas de señalización, la presente invención es útil para tratar estados de enfermedad caracterizados por mutantes de cinasas resistentes a fármaco. Además, diferentes inhibidores de cinasas, que presentan diferentes preferencias en las cinasas de las que modulan las actividades, pueden usarse en combinación. Este enfoque podría demostrar ser altamente eficaz en el tratamiento de estados de enfermedad que eligen como diana múltiples rutas de señalización, reducir la probabilidad de resistencia a fármacos que se produce en una célula y reducir la toxicidad de tratamientos para enfermedad.

45

Las cinasas a las que los presentes compuestos se unen y/o modulan (por ejemplo, inhiben) incluyen cualquier miembro de la familia de PI3K. En algunas realizaciones, PI3K es PI3K α , PI3K β , PI3K γ o PI3K δ . En algunas realizaciones, PI3K es PI3K γ o PI3K δ . En algunas realizaciones, PI3K es PI3K γ . En algunas realizaciones, PI3K es PI3K δ . En algunas realizaciones, PI3K incluye una mutación. Una mutación puede ser una sustitución de un aminoácido con otro, o una deleción de uno o más aminoácidos. En tales realizaciones, la mutación puede estar presente en el dominio de cinasa de PI3K.

50

En algunas realizaciones, más de un compuesto de la invención se usa para inhibir la actividad de una cinasa (por ejemplo, PI3K γ o PI3K δ).

55

En algunas realizaciones, más de un compuesto de la invención se usa para inhibir más de una cinasa, tal como al menos dos cinasas (por ejemplo, PI3K γ y PI3K δ).

60

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos se usa en combinación con otro inhibidor de cinasas para inhibir la actividad de una cinasa (por ejemplo, PI3K γ o PI3K δ).

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos se usa en combinación con otro inhibidor de cinasas para inhibir las actividades de más de una cinasa (por ejemplo, PI3K γ o PI3K δ), tal como al menos dos cinasas.

65

Los compuestos de la invención puede ser selectivos. Por "selectivo" se indica que el compuesto se une a o inhibe una cinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra cinasa. En algunas

realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K γ o PI3K δ con respecto a PI3K α y/o PI3K β . En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K δ (por ejemplo, con respecto a PI3K α , PI3K β y PI3K γ). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K γ (por ejemplo, con respecto a PI3K α , PI3K β y PI3K δ). En algunas realizaciones, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 2 veces, 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La selectividad puede medirse mediante procedimientos rutinarios en la materia. En algunas realizaciones, la selectividad puede probarse a la concentración K_m de ATP de cada enzima. En algunas realizaciones, la selectividad de compuestos de la invención puede determinarse por ensayos celulares asociados a actividad de cinasa PI3K particular.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a cinasa (tal como PI3K) en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de uno o más compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos. Una enfermedad asociada a PI3K puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directamente o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la PI3K, que incluye expresión en exceso y/o niveles de actividad anormales. En algunas realizaciones, la enfermedad puede ligarse a Akt (proteína cinasa B), diana de mamífero de rapamicina (mTOR) o cinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). En algunas realizaciones, la enfermedad relacionada con mTOR puede ser inflamación, aterosclerosis, psoriasis, reestenosis, hipertrofia prostática benigna, trastornos óseos, pancreatitis, angiogénesis, retinopatía diabética, artritis, trastornos inmunológicos, enfermedad renal o cáncer. Una enfermedad asociada a PI3K también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de PI3K. En algunas realizaciones, la enfermedad se caracteriza por la actividad anormal de PI3K. En algunas realizaciones, la enfermedad se caracteriza por PI3K mutante. En tales realizaciones, la mutación puede estar presente en el dominio de cinasa de PI3K.

Ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen enfermedades inmunitarias que implican el sistema que incluye, por ejemplo, artritis reumatoide, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus o inflamación relacionada con cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen cánceres tales como cáncer de mama, próstata, colon, endometrio, cerebro, vejiga, piel, útero, ovario, pulmón, pancreático, renal, gástrico o hematológico.

En algunas realizaciones, el cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda (LMA) o leucemia mieloide crónica (LMC) o linfoma de linfocitos B.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen enfermedades pulmonares tales como lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome disneico del adulto (SDA).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen osteoartritis, reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria del intestino, miastenia grave, esclerosis múltiple o síndrome de Sjögren y similares.

La presente invención proporciona además un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un medicamento para su uso en cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "poner en contacto" se refiere a poner juntos restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una PI3K con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una PI3K, además de, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la PI3K.

Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refiere a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) prevenir la

enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

10 **Terapias de combinación**

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, además de inhibidores de cinasas Bcr-Abl, FIt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF y FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el documento WO 2006/056399, u otros agentes tales como anticuerpos terapéuticos, pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a PI3K. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

20 Anticuerpos de ejemplo para su uso en terapia de combinación incluyen, pero no se limitan, a trastuzumab (por ejemplo, anti-HER2), ranibizumab (por ejemplo, anti-VEGF-A), bevacizumab (nombre comercial Avastin, por ejemplo, anti-VEGF), panitumumab (por ejemplo anti-EGFR), cetuximab (por ejemplo, anti-EGFR), rituxan (anti-CD20) y anticuerpos dirigidos a c-MET.

25 Uno o más de los siguiente agentes pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención y se presentan como una lista no limitante: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecan, camptosar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, eptononas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, Gleevec™, intrón, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalan, clorambucilo, pipobromano, trietilenmelamina, trietileno fosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, ELOXATIN™, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicofomicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17-alfa-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfimer, Erbitux, Liposomal, tiotepa, altretamina, melfalan, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, fulvestrant, ifosfomida, rituximab, c225, campath, clofarabina, cladribina, afidicolina, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP y MDL-101,731.

45 Quimioterapéuticos de ejemplo incluyen inhibidores del proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

50 Inhibidores de Bcr-Abl de ejemplo incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies desvelados en la patente de EE.UU. nº 5.521.184, documento WO 04/005281 y documento de EE.UU. nº de serie 60/578.491.

55 Inhibidores de FIt-3 adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Inhibidores de RAF adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

60 Inhibidores de FAK adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

65 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o varios de otros inhibidores de cinasas que incluyen imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de cinasas.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, tal como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta de tratamiento con respecto a la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalan, melfalan más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de PI3K de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de células de mieloma múltiple a agentes tales como dexametasona puede ser reversible tras el tratamiento con un inhibidor de PI3K de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

En algunas realizaciones, un corticosteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con los compuestos de la invención en el que la dexametasona se administra intermitentemente a diferencia de continuamente.

En algunas otras realizaciones, las combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes de, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de citoblastos.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante una variedad de vías que dependen de si se desea o no tratamiento local o sistémico y según el área que vaya a tratarse. La administración puede ser tópica (que incluye transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas mucosas que incluyen administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluyen por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una única dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, esprays, líquidos y polvos. Vehículos farmacéuticos convencionales, bases en polvo o aceitosas acuosas, espesantes y similares puede ser necesarios o deseables. Preservativos recubiertos, guantes y similares también pueden ser útiles.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. En la preparación de las composiciones de la invención, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa de vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinar con los otros componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula inferior a 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

Los compuestos de la invención puede molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Finamente, las preparaciones divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la solicitud internacional n° WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y

agentes de suspensión; conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; edulcorantes; y aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que se proporcione liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

5 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más normalmente aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, de principio activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

10 En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 10 a aproximadamente 15, aproximadamente 15 a aproximadamente 20, aproximadamente 20 a aproximadamente 25, aproximadamente 25 a aproximadamente 30, aproximadamente 30 a aproximadamente 35, aproximadamente 35 a aproximadamente 40, aproximadamente 40 a aproximadamente 45, o aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg del principio activo.

15 En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 50 a aproximadamente 100, aproximadamente 100 a aproximadamente 150, aproximadamente 150 a aproximadamente 200, aproximadamente 200 a aproximadamente 250, aproximadamente 250 a aproximadamente 300, aproximadamente 300 a aproximadamente 350, aproximadamente 350 a aproximadamente 400, o aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg del principio activo

20 En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 500 a aproximadamente 550, aproximadamente 550 a aproximadamente 600, aproximadamente 600 a aproximadamente 650, aproximadamente 650 a aproximadamente 700, aproximadamente 700 a aproximadamente 750, aproximadamente 750 a aproximadamente 800, aproximadamente 800 a aproximadamente 850, aproximadamente 850 a aproximadamente 900, aproximadamente 900 a aproximadamente 950, o aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg del principio activo.

25 El compuesto activo puede ser eficaz con respecto a un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto en realidad administrado se determinará normalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto administrado real, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

30 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención.

35 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

40 Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares.

45 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u

orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse usando gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una tienda facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en disolución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasalmente de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, éter alquílico de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones de vehículo de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o varios de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente el 0,1, al menos aproximadamente el 0,25, al menos aproximadamente el 0,5, al menos aproximadamente el 1, al menos aproximadamente el 2, o al menos aproximadamente el 5 % en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están opcionalmente asociados a instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que esté siendo administrado, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, el modo de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Dosis eficaces dependerán de la condición de enfermedad que esté tratándose, además del criterio del profesional clínico adjunto dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tales, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto normalmente estará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9, y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los anteriores excipientes, vehículos o estabilizadores producirá la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que el tratamiento esté hecho, el modo de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el criterio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una disolución fisiológica acuosa de tampón que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso/volumen del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicas son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos *in vitro* o animales.

Las composiciones de la invención pueden incluir adicionalmente uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran en el presente documento.

Compuestos marcados y procedimientos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de obtención de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar PI3K en muestras de tejido, que incluye ser humano, y para identificar ligandos de PI3K por unión de la inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de PI3K que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye adicionalmente compuestos isotópicamente marcados de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa

atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, que se produce naturalmente). Radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H (también escrito como D por deuterio), ^3H (también escrito como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de metaloproteasa *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de obtención de radio-imágenes ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido está seleccionado del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

La presente invención puede incluir adicionalmente procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son muy conocidos en la técnica, y un experto habitual en la materia reconocerá fácilmente los procedimientos aplicables a los compuestos de invención.

Una compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que se marca puede evaluarse para su capacidad para unirse a PI3K monitorizando su variación de la concentración cuando se pone en contacto con la PI3K, mediante monitorización del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse para su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una PI3K (es decir, compuesto convencional). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto convencional para unirse a la PI3K se correlaciona directamente con su afinidad de unión. En cambio, en algunos otros ensayos de cribado, el compuesto convencional se marca y los compuestos de prueba no se marcan. Por consiguiente, la concentración del compuesto convencional marcado se monitoriza con el fin de evaluar la competición entre el compuesto convencional y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

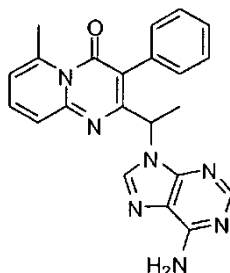
La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a PI3K, tales como cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será rápidamente evidente para aquellos expertos en la materia. Instrucciones, tanto como panfletos como etiquetas, que indican cantidades de los componentes que van a administrarse, pautas para administración y/o pautas para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

La invención se describirá en mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención en ningún modo. Aquellos expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse dando esencialmente los mismos resultados. Se ha encontrado que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de PI3K según al menos un ensayo descrito en el presente documento.

EJEMPLOS

El siguientes compuestos de ejemplo que contienen uno o más centros quirales se obtuvieron en forma de racemato o como mezclas isoméricas, a menos que se especifique de otro modo.

Ejemplo de referencia 1. 2-[1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil]-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Etapa 1. 4-Cloro-3-oxopentanoato de metilo

5 A una disolución de ácido 3-oxopentanoico, éster metílico (Aldrich, 26,0 ml, 207,2 mmoles) en cloruro de metileno (300 ml) se añadió en porciones dicloroyodanuro de *N,N,N*-trimetil(fenil)metanamino (75,71 g, 217,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 2 h, luego se lavó con tiosulfato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se usó directamente en la

10

Etapa 2. 2-(1-Cloroetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

15 A un ácido polifosfórico manualmente agitado (30 g, 200 mmoles) en un vaso de precipitados de 200 ml se añadió 6-metil-2-piridinamina (Aldrich, 4,7 g, 43 mmoles), seguido de 4-cloro-3-oxopentanoato de metilo (8,584 g, 52,15 mmoles). La mezcla se calentó con agitación a 110 °C durante 5 h. Después de enfriarse, la suspensión oscura se transfirió sobre 100 g de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a 6-7 con 10 % de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de metanol en cloruro de metileno, dando el producto deseado (3,16 g, 32,7 %). CL-EM calculada para $C_{11}H_{12}ClN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 223,1; hallada: 223,2.

20

Etapa 3. 3-Bromo-2-(1-cloroetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

25 A una disolución con agitación de 2-(1-cloroetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3,16 g, 14,2 mmoles) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió gota a gota bromo (0,804 ml, 15,6 mmoles) en cloruro de metileno (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto se separó por precipitación y se recogió por filtración (2,42 g, 56,6 %). CL-EM calculada para $C_{11}H_{11}BrClN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 301,0; hallada: 301,1.

30

Etapa 4. 2-[1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil]-3-bromo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

35 Una mezcla de 3-bromo-2-(1-cloroetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1,24 g, 4,11 mmoles), adenina (Sigma, 1,08 g, 8,04 mmoles) y carbonato de potasio (1,11 g, 8,04 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se vertió entonces en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego las fases orgánicas se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 10 % de MeOH en cloruro de metileno, proporcionando el producto deseado (176 mg, 10,7 %). CL-EM calculada para $C_{16}H_{15}BrN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 400,1; hallada: 400,1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,44 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,7 y 7,2 Hz), 7,30 (1H, d a, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, s), 6,99 (1H, d a, J = 7,2 Hz), 6,15 (1H, q, J = 7,2 Hz), 2,9 (3H, s), 1,84 (3H, d, J = 7,2 Hz) ppm.

40

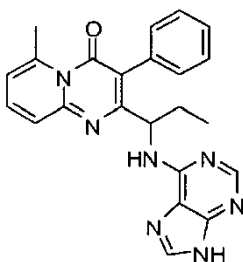
Etapa 5. 2-[1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil]-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

45 A una mezcla de 2-[1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]-3-bromo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,030 g, 0,075 mmoles) y ácido fenilborónico (11,0 mg, 0,0899 mmoles) en 1,4-dioxano (0,6 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (9,53 mg, 0,0899 mmoles) en agua (0,089 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,33 mg, 0,00375 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre RP-HPLC a pH 10 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) proporcionando el producto deseado. CL-EM calculada para $C_{22}H_{20}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 398,2; hallada: 398,3. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,37 (1 H, s), 7,97 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,7 y 6,6 Hz), 7,41-7,36 (5H, m), 7,26 (1H, d a, J = 9,0 Hz), 7,09 (2H, s a), 6,85 (1H, d a, J = 7,2 Hz), 5,59 (1H, q, J = 7,2 Hz), 2,80 (3H, s), 1,64 (3H, d, J = 7,2 Hz) ppm.

50

Ejemplo de referencia 2. 6-Metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

55



60

65

Etapa 1. 4-Bromo-3-oxohexanoato de metilo

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, una disolución de bromo (8,61 ml, 167 mmoles) en cloroformo (20 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 2 h a una disolución de 3-oxohexanoato de metilo (Fluka, 24,1 g, 167 mmoles) en cloroformo (147 ml), a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Mientras se agitaba, una corriente de aire se burbujeó a través de la disolución durante 1 hora. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto deseado.

10 *Etapa 2. 2-(1-Bromopropil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

15 A un ácido polifosfórico manualmente agitado (80 g, 800 mmoles) en un vaso de precipitados de 1000 ml a temperatura ambiente se añadió 6-metil-2-piridinamina (15 g, 140 mmoles), seguido de 4-bromo-3-oxohexanoato de metilo (37,3 g, 167 mmoles). La mezcla se calentó con agitación a 110 °C durante 5 h. Después de enfriarse, la suspensión oscura se transfirió a 300 g de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a 6-7 con 10 % de hidróxido sódico. El precipitado se recogió por filtración a presión reducida, se lavó con agua y se secó al aire dando el producto deseado (25,4 g, 64,8 %). CL-EM calculada para C₁₂H₁₄BrN₂O (M+H)⁺: m/z = 281,0; hallada: 281,2. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,66 (1H, d, J = 9,0 y 6,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,33 (1H, s), 4,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (3H, s), 2,15 (2H, qd, J = 7,5 y 7,5 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz) ppm.

20 *Etapa 3. 2-(1-Bromopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

25 Una mezcla de 2-(1-bromopropil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3,46 g, 12,3 mmoles) y N-yodosuccinimida (4,15 g, 18,4 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) se agitó a 80 °C, bajo nitrógeno, durante la noche. Después de eliminar el acetonitrilo a vacío, el sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua, Na₂S₂O₃ saturado, bicarbonato sódico saturado y salmuera; y luego las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (4,53 g, 90,4 %). CL-EM calculada para C₁₂H₁₃BrIN₂O (M+H)⁺: m/z = 406,9; hallada: 407,1.

30 *Etapa 4. 2-(1-Azidopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

35 Una mezcla de 2-(1-bromopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (4,50 g, 11,0 mmoles) y azida de sodio (3,59 g, 55,3 mmoles) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de diluir con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa (3,35 g, 82,1 %). CL-EM calculada para C₁₂H₁₃IN₅O (M+H)⁺: m/z = 370,0; hallada: 370,2.

Etapa 5. 2-(1-Azidopropil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

40 A una mezcla de 2-(1-azidopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,11 g, 0,29 mmoles) y ácido fenilborónico (42,9 mg, 0,352 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (37,3 mg, 0,352 mmoles) en agua (0,35 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,9 mg, 0,0147 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera; se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 40 % de EtOAc en hexano, proporcionando el producto deseado (50 mg, 53,4 %). CL-EM calculada para C₁₈H₁₈N₅O (M+H)⁺: m/z = 320,2; hallada: 320,3.

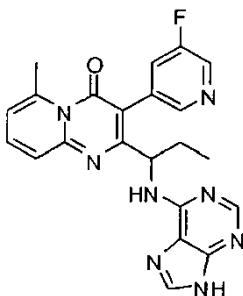
Etapa 6. 2-(1-Aminopropil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

50 A una disolución con agitación de 2-(1-azidopropil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,030 g, 0,094 mmoles) en tetrahidrofurano (0,24 ml) y agua (0,06 ml) se añadió 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,11 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió cloruro de metileno y la mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para C₁₈H₂₀N₃O (M+H)⁺: m/z = 294,2; hallada: 294,3.

Etapa 7. 6-Metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

60 Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (Aldrich, 0,0152 g, 0,07656 mmoles), 2-(1-aminopropil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,019 g, 0,064 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,0134 ml, 0,07666 mmoles) en etanol (0,5 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió y se purificó sobre RP-HPLC a pH 10 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) proporcionando el producto como la base libre. CL-EM calculada para C₂₃H₂₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 412,2; hallada: 412,4. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,07 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 9,0 y 6,9 Hz), 7,39-7,32 (7H, m), 7,00 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,13 (1H, m), 2,81 (3H, s), 1,72 (2H, m), 0,65 (3H, t, J = 7,2 Hz) ppm.

65

Ejemplo de referencia 3. 3-(5-Fluoropiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**Etapa 1. 2-(1-Aminopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

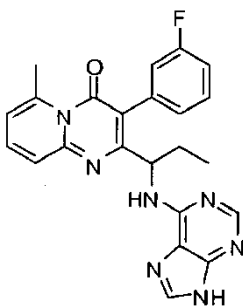
A una disolución con agitación de 2-(1-azidopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3,10 g, 8,40 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (6,06 ml) se añadió una disolución 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,1 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió EtOAc y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa (2,58 g, 89,5 %). CL-EM calculada para $C_{12}H_{15}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 344,0; hallada: 344,2.

Etapa 2. 3-Yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (1,65 g, 0,008270 moles), 2-(1-aminopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (2,58 g, 0,00752 moles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,571 ml, 0,009022 moles) en etanol (60 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 10 % de metanol en cloruro de metileno, proporcionando el producto deseado (2,86 g, 82,5 %). CL-EM calculada para $C_{17}H_{17}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 462,1; hallada: 462,2. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8,31 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,69 (1H, dd, *J* = 8,7 y 6,9 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 5,69 (1H, m), 2,89 (3H, s), 1,91 (2H, m), 0,95 (3H, t, *J* = 7,2 Hz) ppm.

Etapa 3. 3-(5-Fluoropiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

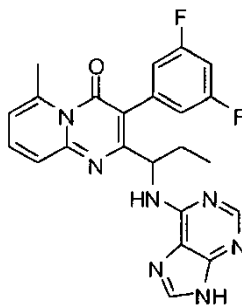
A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,030 g, 0,065 mmoles) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (Combi-Blocks, 11,0 mg, 0,0780 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (8,27 mg, 0,0780 mmoles) en agua (0,077 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre RP-HPLC a condiciones de pH 10 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) proporcionando el producto deseado. CL-EM calculada para $C_{22}H_{20}FN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 431,2; hallada: 431,3.

Ejemplo de referencia 4. 3-(3-Fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (del Ejemplo de referencia 3, Etapa 2; 0,030 g, 0,065 mmoles) y ácido (3-fluorofenil)borónico (Aldrich, 10,9 mg, 0,0780 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (8,27 mg, 0,0780 mmoles) en agua (0,077 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre RP-HPLC a condiciones de pH 10 (columna XBridge C18,

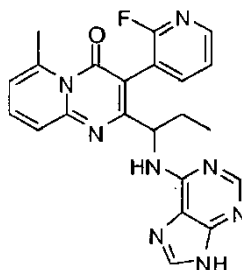
eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) proporcionando el producto deseado. CL-EM calculada para C₂₃H₂₁FN₇O (M+H)⁺: m/z = 430,2; hallada: 430,3. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8,11 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,24 (4H, m), 7,08 (1H, m), 6,91 (1H, m), 5,17 (1H, m), 2,87 (3H, s), 1,79 (2H, m), 0,72 ((3H, t, *J* = 7,2 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 282 MHz) δ -114 ppm.

Ejemplo de referencia 5. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



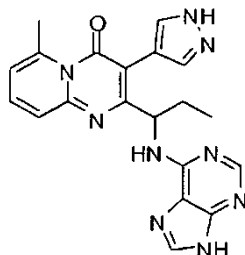
A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (del Ejemplo de referencia 3, Etapa 2; 0,030 g, 0,065 mmoles) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (Aldrich, 12,3 mg, 0,0780 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (8,27 mg, 0,0780 mmoles) en agua (0,077 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre RP-HPLC a condiciones de pH 10 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) proporcionando el producto deseado. CL-EM calculada para C₂₃H₂₀F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 448,2; hallada: 448,3. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8,06 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,14 (5H, m), 6,88 (1H, m), 5,08 (1H, m), 2,83 (3H, s), 1,75 (2H, m), 0,70 ((3H, t, *J* = 7,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 282 MHz) δ -111 ppm.

Ejemplo de referencia 6. 3-(2-Fluorpiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



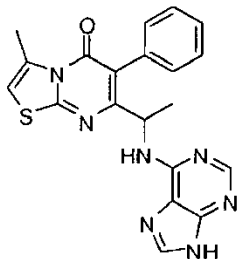
A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (del Ejemplo de referencia 3, Etapa 2; 0,030 g, 0,065 mmoles) y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (Alfa Aesar, 11,0 mg, 0,0780 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (8,27 mg, 0,0780 mmoles) en agua (0,077 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre RP-HPLC a condiciones de pH 2 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) proporcionando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para base libre C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,2; hallada: 431,3.

Ejemplo de referencia 7. 6-Metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (del Ejemplo de referencia 3, Etapa 2; 0,030 g, 0,065 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Aldrich, 15,1 mg, 0,0780 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (8,27 mg, 0,0780 mmoles) en agua (0,077 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre RP-HPLC a condiciones de pH 2 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) proporcionando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para base libre C₂₀H₂₀N₉O (M+H)⁺: m/z = 402,2; hallada: 402,1.

Ejemplo 8. 3-Metil-6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1. 4-Bromo-3-oxopentanoato de metilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una disolución de bromo (8,61 ml, 167 mmoles) en cloroformo (20 ml, 200 mmoles) se añadió gota a gota durante un periodo de 2 h a una disolución de ácido 3-oxopentanoico, éster metílico (Aldrich, 21,0 ml, 167 mmoles) en cloroformo (147 ml, 1840 mmoles), a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Mientras se agitaba, una corriente de aire se burbujeó a través de la disolución durante 1 hora. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto deseado.

Etapa 2. 7-(1-Bromoetil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

A un ácido polifosfórico manualmente agitado (80 g, 800 mmoles) en un vaso de precipitados de 1000 ml se añadió 4-metil-1,3-tiazol-2-amina (Aldrich, 16 g, 140 mmoles), seguido de 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (34,9 g, 167 mmoles). La mezcla se calentó con agitación a 110 °C durante 5 h. Después de enfriarse, la suspensión oscura se transfirió a 300 g de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a 6-7 con 10 % de hidróxido sódico. La fase acuosa se desechó y la fase de aceite oscuro se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con NaOH 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad dando el producto deseado (16,2 g, 42,6 %). CL-EM calculada para C₉H₁₀BrN₂OS (M+H)⁺: m/z = 273,0; hallada: 273,1.

Etapa 2. 6-Bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,1-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 7-(1-bromoetil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (16,2 g, 59,3 mmoles) y N-bromosuccinimida (15,8 g, 89,0 mmoles) en acetonitrilo (500 ml) se agitó a 80 °C, bajo nitrógeno, durante la noche. Después de eliminar el acetonitrilo a vacío, el sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua, Na₂S₂O₃ saturado, bicarbonato sódico saturado y salmuera; y luego las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (19,5 g, 93,4 %). CL-EM calculada para C₉H₉Br₂N₂OS (M+H)⁺: m/z = 350,9; hallada: 351,0.

Etapa 3. 7-(1-Azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (11,1 g, 31,5 mmoles) y azida de sodio (6,15 g, 94,6 mmoles) en dimetilformamida (DMF) (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de diluir con EtOAc, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 80 % de EtOAc en hexano, proporcionando el producto (8,68 g, 87,6 %). CL-EM calculada para C₉H₉BrN₅OS (M+H)⁺: m/z = 314,0; hallada: 313,9. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,15 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,6 Hz), 2,69 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz) ppm.

Etapa 4. 7-(1-Azidoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,100 g, 0,318 mmoles) y ácido fenilborónico (46,6 mg, 0,382 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (40,5 mg, 0,382 mmoles) en agua (0,38 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,4 mg, 0,0159 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc,

se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 50 % de EtOAc en hexano, proporcionando el producto deseado (44 mg, 44,4 %). CL-EM calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 312,1$; hallada: 312,3.

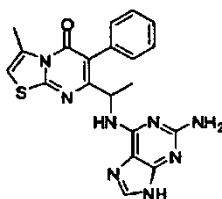
5 **Etapa 5. 7-(1-Aminoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,044 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (0,4 ml) y agua (0,102 ml) se añadió 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,17 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió EtOAc y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa (36 mg, 89,3 %). CL-EM calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 286,1$; hallada: 286,0.

15 **Etapa 6. 3-Metil-6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

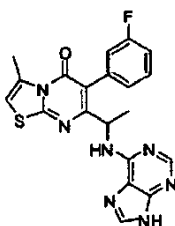
Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,01504 g, 0,0076 mmoles), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,018 g, 0,063 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,013 ml, 0,0076 moles) en etanol (0,5 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre RP-HPLC a pH 2 proporcionando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para base libre $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 404,1$; hallada: 404,3. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) para una sal de TFA: δ 8,54 (2H, m), 8,41 (2H, m), 7,44-7,36 (5H, m), 7,08 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,21 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,38 (3H, d, $J = 6,6$ Hz) ppm.

25 **Ejemplo 9. 7-{1-[(2-Amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**



35 Una mezcla de 2-amino-6-bromopurina (Aldrich, 0,01618 g, 0,007558 mmoles), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del Ejemplo 8, Etapa 5; 0,018 g, 0,063 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01318 ml, 0,007569 mmoles) en etanol (0,5 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó sobre RP-HPLC a pH 2 proporcionando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 419,1$; hallada: 419,3. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) para la sal de TFA: δ 8,74 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,46-7,33 (6H, m), 7,14-7,11 (3H, m), 5,20 (1H, m), 2,66 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 1,32 (3H, d, $J = 6,6$ Hz) ppm.

45 **Ejemplo 10. 6-(3-Fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**



55 **Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del Ejemplo 8, Etapa 3; 0,100 g, 0,318 mmoles) y ácido (3-fluorofenil)borónico (53,4 mg, 0,382 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (40,5 mg, 0,382 mmoles) en agua (0,38 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,4 mg, 0,0159 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 50 % de EtOAc en hexano, proporcionando el producto deseado (35 mg, 33,4 %). CL-EM calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_5\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 330,1$; hallada: 330,2.

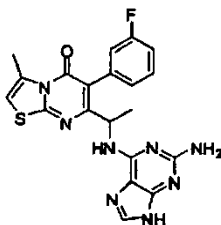
65 **Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,037 g, 0,11 mmoles) en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,0811 ml) se añadió 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,13 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió EtOAc y se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa (31 mg, 90,9 %). CL-EM calculada para C₁₅H₁₅FN₃OS (M+H)⁺: m/z = 304,1; hallada: 304,3.

10 **Etapa 3. 6-(3-Fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona**

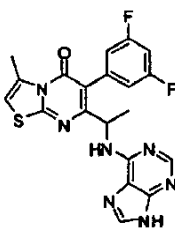
Una mezcla de 6-bromo-9*H*-purina (0,01258 g, 0,006320 mmoles), 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,016 g, 0,053 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,011 ml, 0,006329 mmoles) en etanol (0,4 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó sobre RP-HPLC a pH 2 proporcionando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₀H₁₇FN₇OS (M+H)⁺: m/z = 422,1; hallada: 422,3. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) para la sal de TFA: δ 8,55 (2H, m), 8,40 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,25-7,22 (3H, m), 7,09 (1H, s), 5,19 (1H, m), 2,64 (3H, d, *J* = 0,9 Hz), 1,40 (3H, d, *J* = 6,6 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 282 MHz) para la sal de TFA: δ -74,2, -114,0 ppm.

20 **Ejemplo 11. 7-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona**



Una mezcla de 2-amino-6-bromopurina (0,01353 g, 0,006320 mmoles), 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (del Ejemplo 10, Etapa 2; 0,016 g, 0,053 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01102 ml, 0,006329 mmoles) en etanol (0,4 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó sobre RP-HPLC a pH 2 proporcionando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₀H₁₈FN₈OS (M+H)⁺: m/z = 437,1; hallada: 437,3. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) para la sal de TFA: δ 8,74 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,46 (1H, m), 7,20-7,13 (7H, m), 5,18 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,33 (3H, d, *J* = 6,9 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 282 MHz) para la sal de TFA: δ -74,0, -114,0 ppm.

40 **Ejemplo 12. 6-(3,5-Difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona**



50 **Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona**

A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,318 mmoles) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (60,3 mg, 0,382 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico (40,5 mg, 0,382 mmoles) en agua (0,38 ml) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,4 mg, 0,0159 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 40 % de EtOAc en hexano, proporcionando el producto deseado (42 mg, 38,0 %). CL-EM calculada para C₁₅H₁₂F₂N₅OS (M+H)⁺: m/z = 348,1; hallada: 348,2.

60 **Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona**

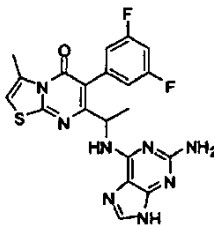
A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,042 g, 0,12 mmoles) en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,0873 ml) se añadió 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,14 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió EtOAc y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa (36 mg, 92,7 %). CL-EM calculada para $C_{15}H_{14}F_2N_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 322,1; hallada: 322,3.

Etapla 3. 6-(3,5-Difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

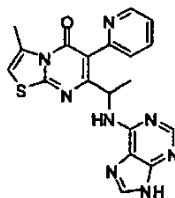
Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,01258 g, 0,006320 mmoles), 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,017 g, 0,053 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,011 ml, 0,006329 mmoles) en etanol (0,4 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó sobre RP-HPLC a pH 2 proporcionando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{20}H_{16}F_2N_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 440,1; hallada: 440,3. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) para la sal de TFA: δ 8,55 (1H, m), 8,39 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,15-7,11 (3H, m), 5,17 (1H, m), 2,64 (3H, d, *J* = 1,2 Hz), 1,42 (3H, d, *J* = 6,9 Hz) ppm.

Ejemplo 13. 7-{1-[(2-Amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



na mezcla de 2-amino-6-bromopurina (0,01436 g, 0,006712 mmoles), 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del Ejemplo 12, Etapa 2; 0,018 g, 0,056 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01171 ml, 0,006722 mmoles) en etanol (0,4 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó sobre RP-HPLC a pH 2 proporcionando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{20}H_{17}F_2N_8OS$ (M+H)⁺: m/z = 455,1; hallada: 455,3. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) para la sal de TFA: δ 8,74 (1H, m), 8,16 (1 H, s), 7,26-7,06 (6H, m), 5,16 (1H, m), 2,66 (3H, d, *J* = 1,2 Hz), 1,36 (3H, d, *J* = 6,9 Hz) ppm.

Ejemplo 14. 3-Metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapla 1. 7-(1-Azidoetil)-3-metil-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 2-(tributylestannil)piridina (Aldrich, 0,176 g, 0,382 mmoles), 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del Ejemplo 8, Etapa 3; 0,10 g, 0,318 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0184 g, 0,0159 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se calentó a 65 °C durante la noche. Después de enfriarse y extinguirse con cloruro de amonio saturado, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 100 % de EtOAc en hexano, proporcionando el producto deseado (13 mg, 13 %). CL-EM calculada para $C_{14}H_{13}N_6OS$ (M+H)⁺: m/z = 313,1; hallada: 313,0.

Etapla 2. 7-(1-Aminoetil)-3-metil-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

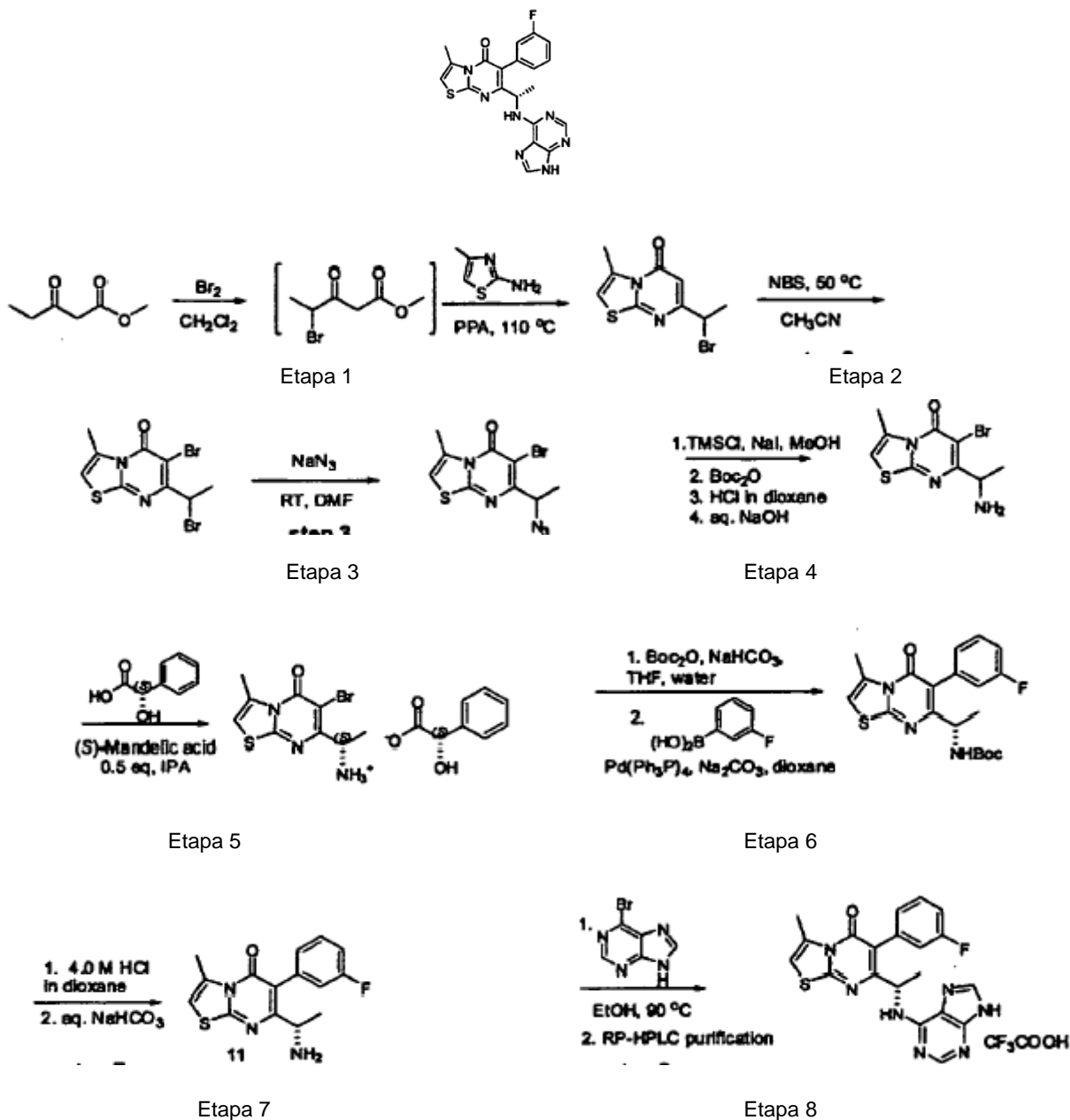
A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,012 g, 0,039 mmoles) en tetrahidrofurano (0,1 ml) y agua (0,0285 ml) se añadió 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,047 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió EtOAc y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{14}H_{15}N_4OS$ (M+H)⁺: m/z = 287,1; hallada: 287,0.

Etapla 3. 3-Metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

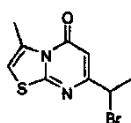
Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (9,300 mg, 0,004673 mmoles), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-piridin-2-il-5H-

[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (11 mg, 0,039 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (8,152 μ l, 0,004680 mmoles) en etanol (0,3 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre RP-HPLC (eluyendo con un gradiente de metanol/agua que contenía 1 % de TFA) proporcionando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{19}H_{17}N_8OS$ (M+H)⁺; m/z = 405,1; hallada: 405,3.

Ejemplo 15. (S)-7-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1. 7-(1-Bromoetil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



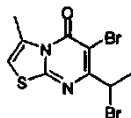
Una disolución de éster metílico del ácido 3-oxopentanoico (12,5 g, 96,0 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se enfrió con un baño de agua con hielo. La salida del matraz se unió a una trampa de NaOH. Se añadió gota a gota bromo (5,19 ml, 101 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml, 200 mmoles) durante un periodo de 20 min y la mezcla

de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 30 min y luego se concentró dando un aceite. Este aceite se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,89 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

En un matraz de 3 bocas acoplado con un condensador, un termómetro y una entrada de nitrógeno se añadió ácido polifosfórico (50,0 g, 458 mmoles). El matraz se calentó a -70 °C dando un líquido fue fácil de agitar. Se añadió 4-metil-1,3-tiazol-2-amina (10,0 g, 87,6 mmoles) en pequeñas porciones con agitación. La temperatura interna aumentó lentamente a 78 °C tras la mezcla. El aceite en bruto obtenido anteriormente se añadió entonces al matraz mediante una pipeta y la mezcla se calentó a 110 °C bajo nitrógeno. Después de 6 h de calentamiento, la HPLC indicó que la reacción estaba completa.

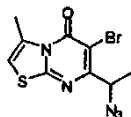
La mezcla de reacción se enfrió a -35 °C. Se añadieron agua (70 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 1 N (40 ml x2) con NaHCO₃ sat. (50 ml x 2) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó y se concentró dando 7-(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo (11,8 g, 49,3 %). CL-EM calculada para C₉H₁₀BrN₂OS (M+H)⁺: *m/z* 274,96, 272,96; hallada: 274,75, 272,75. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,05 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,17 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 2. 6-Bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona



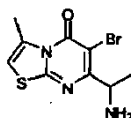
Bajo nitrógeno, una suspensión de 7-(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (13,2 g, 48,3 mmoles) en acetonitrilo (100 ml, 2000 mmoles) se agitó hasta que se obtuvo una disolución transparente. Entonces se añadió *N*-bromosuccinimida (9,891 g, 55,57 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C. Después de 20 min, la HPLC indicó que la reacción estaba completa. Se añadió una disolución de sulfito de sodio (3,046 g, 24,16 mmoles) en agua (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió lentamente agua (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se filtró. El sólido se lavó con agua (100 ml x 3) y se secó dando 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (15,61 g, 91 %). CL-EM calculada para C₉H₉Br₂NOS (M+H)⁺: *m/z* 352,87, 354,87; hallada: 352,65, 354,60. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,15 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,51 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 3. 7-(1-Azidoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona



A una suspensión de 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (6,85 g, 19,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30,1 ml) se añadió azida de sodio (1,45 g, 22,4 mmoles). La mezcla viró lentamente a clara después de 5-10 min. Después de 50 min se añadió gota a gota una disolución de bicarbonato sódico (4,7 g, 56 mmoles) en agua (90 ml) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y los precipitados sólidos se separaron por filtración. Entonces, el sólido se lavó con agua (30 ml x 3) y se secó dando 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona como un sólido blanquecino (5,94 g, 97,2 %). CL-EM calculada para C₉H₉BrN₅OS (M+H)⁺: *m/z* 313,96, 315,96; hallada: 313,75, 315,75. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,15 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,83 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 4. 7-(1-Aminoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,1-*a*]pirimidin-5-ona

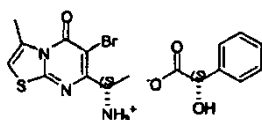


Se mezcló 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (22,6 g, 71,9 mmoles) con metanol (200 ml). Se añadió yoduro de sodio (64,7 g, 432 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se disolvió clorotrimetilsilano (54,8 ml, 432 mmoles) en metanol (29,1 ml) y se añadió gota a gota durante 10 min a 5-25 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La HPLC y CCF mostraron que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó mediante la adición de una disolución de tiosulfato de sodio (69,4 g, 439

mmoles) en agua (259 ml) mientras que se mantenía la temperatura del lote a 5- 25 °C. Se formó una gran cantidad de sólido, y el pH de la mezcla fue 3. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 30 min. El pH se ajustó a 11 usando hidróxido sódico acuoso 3 N (85 ml). Con el fin de facilitar la purificación y aislamiento de producto se preparó el derivado de *N*-Boc del producto. A la mezcla se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (28,3 g, 129 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La HPLC indicó una pequeña cantidad de amina que quedó sin reaccionar. Se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo adicional (10,0 g 45,8 mmoles) seguido de hidróxido sódico acuoso 3 N (15 ml) para ajustar el pH a 11. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). La disolución orgánica que contenía el derivado de *N*-Boc del producto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se añadió a una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (206 ml, 824 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC indicó que la desprotección de *N*-Boc estaba completa. La sal de clorhidrato del producto se aisló por filtración, el sólido se lavó con MTBE, se secó por filtración con succión durante 1 h dando la sal de clorhidrato de 7-(1-aminoetil)-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (25,1 g) como un polvo púrpura.

La sal de clorhidrato se disolvió en agua (50 ml) y se añadió una disolución al 50 % de hidróxido sódico (aproximadamente 5 ml) para ajustar el pH a 11. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El producto precipitó y se aisló por filtración. El sólido húmedo se lavó con agua (10 ml) y se secó sobre el filtro a vacío durante 18 h dando 7-(1-aminoetil)-4-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (18,8 g, 65,2 mmoles, rendimiento del 90,7 %) como un polvo amarillo. CL-EM calculada para C₉H₁₁BrN₃OS (M+H)⁺: m/z 287,97, 289,97; hallada: 287,75, 289,75. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,08 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 5. (S)-2-Hidroxi-2-fenilacetato de (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2a]pirimidin-7-il)etanaminio



Se disolvió 7-(1-aminoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (18,8 g, 65,2 mmoles) en isopropanol (375 ml) a reflujo y luego se añadió gota a gota ácido (*S*)-(+)-mandélico (4,84 g 31,8 mmoles) en isopropanol (375 ml) a la disolución de amina durante 35 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a aproximadamente 72 °C y se observó precipitación de sólido. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto sólido se recogió por filtración. La torta húmeda se lavó con isopropanol (100 ml) y se secó sobre el filtro bajo succión durante 1 h dando el producto (*S*)-2-hidroxi-2-fenilacetato de (*S*)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-7-il)etanaminio (11,9 g) como un sólido blanco. El análisis de HPLC quiral se realizó en una columna Lux Cellulose-2, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, usando 60 % de etanol/40 % de hexanos como fase móvil a una velocidad de flujo de 1 ml/min. El enantiómero principal eluyó al tiempo de retención 11,21 min (99,0 % del área). El enantiómero secundario eluyó a tiempo de retención 14,31 min (0,96 % del área). El e.e. del producto deseado fue 98,08 %.

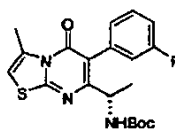
El producto al 98,08 % de e.e. (11,9 g) se suspendió en isopropanol (750 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El sólido se recogió por filtración. El sólido húmedo se lavó con isopropanol (100 ml) y se secó sobre el filtro bajo succión durante 18 h dando 10,9 g de sólido blanco. La HPLC quiral mediante el procedimiento descrito anteriormente dio un e.e. del 98,48 %.

El producto al 98,48 % e.e. (10,9 g) se agitó en una disolución de carbonato sódico (3,9 g, 37 mmoles) en agua (100 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La base libre de sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó sobre el filtro bajo succión durante 2 h dando una torta ligeramente húmeda (13 g). El sólido húmedo se disolvió en isopropanol (325 ml) a reflujo y una disolución de ácido (*S*)-(+)-mandélico (3,613 g, 23,75 mmoles) en isopropanol (325 ml) se añadió gota a gota durante 20 min a la disolución de base libre. La disolución se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con isopropanol (100 ml) y se secó sobre el filtro bajo succión durante 48 h dando el producto puro (*S*)-2-hidroxi-2-fenilacetato de (*S*)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-7-il)etanaminio (8,4 g, 19,08 mmoles, rendimiento del 29,3 %) como un sólido blanco. El e.e. de esta muestra se determinó al 100 % ya que no se detectó enantiómero secundario (tiempo de retención =14,31 min). CL-EM calculada para C₉H₁₁BrN₃OS (M+H)⁺ para la base libre: m/z 289,97, 287,97; hallada: 289,75, 287,75. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J*= 7,1, 7,5 Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 4,61 (s, 1H). 4,47 (q, *J*= 6,9 Hz, 1H), 2,68 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,31 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H).

Con el fin de determinar la estereoquímica absoluta del producto, una muestra se sublimó a aproximadamente 105 °C proporcionando agujas incoloras adecuadas para análisis de la estructura cristalina por rayos X. El estudio determinó que la configuración absoluta de la amina que lleva carbono (C-8) es *S* (véase el Ejemplo 16 y la Figura 1).

Etapa 6. 1-(6-(3-Fluorofenil)-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,1-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

5

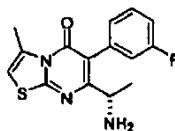


10 Se disolvió (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etanaminio (4,93 g 11,2 mmoles) en THF (100 ml) y agua (33 ml). Se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (3,03 g 13,9 mmoles), seguido de bicarbonato sódico (1,88 g 22,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el que la HPLC mostró que la reacción estaba casi completa. Entonces se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo adicional (0,49 g 2,24 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se mostró que estaba completa por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La disolución de acetato de etilo se concentró dando 1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (5,46 g, 14,1 mmoles, rendimiento del 126 %) que se usó en la reacción de acoplamiento de Suzuki posterior sin más purificación.

20 Se suspendieron 1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (5,46 g, 14,1 mmoles) y ácido (3-fluorofenil)borónico (2,95 g, 21,1 mmoles) en 1,4-dioxano (110 ml). Se añadió una disolución de carbonato sódico (4,47 g, 42,2 mmoles) en agua (27 ml) a la mezcla seguido de catalizador de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,81 g, 0,70 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó bajo nitrógeno a 100 °C durante 16 h. La HPLC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La disolución de acetato de etilo se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 1- 50 % de acetato de etilo en hexano como eluyente dando 1-(6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (4,34 g, 10,8 mmoles, 76 %) como un sólido blanquecino. CL-EM calculada para C₂₀H₂₃FN₃O₃S (M+H)⁺: m/z 404,1; hallada 404,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48 (ddd, *J* = 8,1, 7,8, 6,2 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,05 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 7. (S)-7-(1-Aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

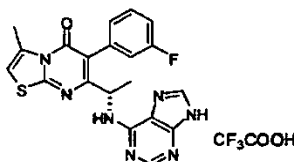
35



40 Se disolvió 1-(6-(3-fluorofenil)-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (4,15 g, 10,3 mmoles) en una disolución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (25,7 ml, 102,8 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La HPLC indicó que la reacción estaba completa. A la disolución se añadió agua (10 ml) seguido de disolución acuosa 3 N de hidróxido sódico a 0-5 °C para ajustar el pH a 10. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La disolución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando (S)-7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (3,30 g, 10,88 mmoles, rendimiento del 103 %). CL-EM calculada para C₁₅H₁₅FN₃O₃S (M+H)⁺: m/z 304,08; hallada 303,9. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (ddd, *J* = 8,1, 7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 2H) 7,04 (q, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,57 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)

50 Etapa 8. Sal de ácido trifluoroacético de (S)-7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

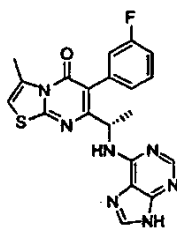
55



60 Se disolvieron (S)-7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (2,30 g, 7,58 mmoles), 6-bromo-9H-purina (2,716 g, 13,65 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (6,60 ml, 37,9 mmoles) en etanol (15 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 h. La HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando elución en gradiente empezando al 100 % de DCM con polaridad creciente al 25 % de una mezcla de DCM/MeOH/NH₄OH ac. (100:5:0,5, v/v/v) en DCM. Después de la cromatografía en sílice se obtuvieron 2,1 g de producto en bruto. Este producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa preparativa usando 0,1 % de TFA en agua y acetonitrilo como fases móviles a una

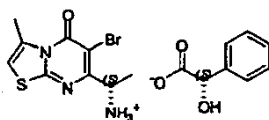
velocidad de flujo de 60 ml/min sobre una columna SunFire C18, 5 μ M, 30 x 100 mm. Se obtuvo sal de ácido trifluoroacético de (S)-7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona pura (sal de ácido trifluoroacético) (1,86 g, 3,47 mmoles, rendimiento del 45,8 %) como un sólido blanco después de la liofilización CL-EM calculada para $C_{20}H_{17}FN_7OS$ (M+H)⁺ para la base libre: m/z 422,1; hallada: 422,0). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 2,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 162,1 (*J*_{CF} = 244,9 Hz), 160,5, 160,3, 150,9, 147,6, 147,5, 144,4, 135,9, 135,9, 130,2 (*J*_{CF} = 8,3 Hz), 126,9, 117,4 (*J*_{CF} = 22,6 Hz), 116,1, 114,8 (*J*_{CF} = 21,5 Hz), 111,1, 107,8, 48,5, 19,6, 18,0. La HPLC analítica de fase inversa mostró pureza al 99,8 % del área. Se realizó análisis de HPLC quiral sobre columna Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, usando 60 % de etanol/40 % de hexanos como eluyente a una velocidad de flujo de 0,5 ml/min. El pico para el enantiómero deseado (S)-7-(1-(9H-purin-6-ilantino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona se observó a un tiempo de retención de 21,171 min (99,1 % del área). El pico secundario para el enantiómero no deseado (R)-7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona se observó a un tiempo de retención de 13,358 min (0,9 % del área). El exceso enantiomérico del enantiómero deseado fue del 98,2 %.

Ejemplo 15A. (S)-7-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de (S)-7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (108,2 g, 357 mmoles), 6-cloropurina (71,73 g, 464,1 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (74,6 ml, 428,4 mmoles) en 1-butanol (952 ml) se desgasificó con nitrógeno burbujeando durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C bajo nitrógeno durante 15 horas, momento en el que la HPLC indicó que la amina se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con agua (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida dando un residuo aceitoso y el residuo se trató con CH_2Cl_2 (1000 ml) dando una disolución transparente parduzco. La disolución resultante se lavó con disolución acuosa al 2,5 % de carbonato sódico (Na_2CO_3 , 250 ml x 2) y la fase orgánica se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado en bruto como un sólido parduzco. La disolución del producto deseado en bruto en CH_2Cl_2 se absorbió sobre gel de sílice (300 g) y el gel de sílice secado se cargó sobre una columna ultrarrápida. La columna ultrarrápida se eluyó con CH_2Cl_2 puro y una mezcla de CH_2Cl_2 , MeOH y NH_4OH acuoso (2000:10:5) proporcionando el producto deseado puro. Las fracciones que contenían el producto deseado puro se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido amarillento resultante (90,3 g) se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 y metanol (500 : 50 ml). La disolución resultante se trató con acetato de etilo (900 ml) y la mezcla resultante se destiló hasta que la temperatura interna de la disolución alcanzó 68 °C. Entonces, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente a 0 - 5 °C durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo frío (100 ml) y se secaron durante la noche sobre el filtro a vacío proporcionando (S)-7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (89,5 g, rendimiento del 59,4 %, 99,4 % de ee) como un sólido amarillento claro. CL-EM calculada para $C_{20}H_{17}FN_7OS$ (M+H)⁺ para la base libre: m/z 422,1; hallada: 422,0; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,52 (s a, 1H), 2,79 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 16. Cristalografía de rayos X de (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etanaminio (del Ejemplo 15, Etapa 5)



Con el fin de determinar la estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 15, Etapa 5, una muestra se sublimó a aproximadamente 105 °C proporcionando agujas incoloras adecuadas para el análisis de la estructura cristalina por rayos X. El estudio determinó la configuración absoluta de la amina que lleva carbono (C-8) como S.

RECOGIDA DE DATOS: Sistema Bruker SMART APEX-II CCD, radiación MoK α , tubo de foco convencional, potencia del ánodo = 50 kV x 42 mA, distancia cristal a placa = 5,0 cm, 512 x 512 píxeles/marco, centro del haz = (256,13, 253,14), marcos totales = 1081, oscilación/marco = 0,50°, exposición/marco = 300,1 s/marco, integración SAINT, hkl mín/máx = (-4, 7, -14, 14, -31, 35), entrada de datos a shelx = 11285, datos únicos = 3870, intervalo dos-theta = 3,82 a 53,64°, completitud a dos-theta 53,64 = 99,70 %, R(int-*I*) = 0,0908, corrección SADABS aplicada.

SOLUCIÓN Y REFINAMIENTO: Estructura resuelta usando XS(Shelxtl), refinada usando el paquete de software shelxtl, refinamiento por mínimos cuadrados de matriz completa en F^2 , factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4, número de datos = 3870, número de limitaciones = 0, número de parámetros = 309, relación datos/parámetro = 12,52, bondad del ajuste en $F^2 = 0,99$, índices R [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0,0455$, $wR2 = 0,0674$, índices R (todos los datos) $R1 = 0,1059$, $wR2 = 0,0825$, pico de diferencia máx y orificio = 0,420 y -0,863 $e/\text{Å}^3$, parámetro flack de refinamiento = 0,025(11). Todos los átomos de hidrógeno se han encontrado de un mapa de diferencias y refinado completamente.

DATOS DEL CRISTAL: C17 H18 Br N3 O4 S, de sublimación a 105 °C, incoloro, aguja, ~0,160 x 0,020 x 0,020 mm, ortorrómbico, P212121, a = 5,5572(18) Å, b = 11,547(4) Å, c = 28,207(10) Å, Vol = 1810,1(11) Å³, Z = 4, T = -100 °C, peso de la fórmula = 440,31, densidad = 1,616 g/cm³, $\mu(\text{Mo}) = 2,41 \text{ mm}^{-1}$.

RESULTADOS: Este estudio determinó la estructura de C17, H18, N3, O4, S1, Br1 para el producto del Ejemplo 15, Etapa 5. La unidad asimétrica contiene una de cada molécula como se muestra en la Figura 1 con elipsoides térmicos extraídos al nivel del 50 % de probabilidad. Se confirmó la estructura predicha. Las moléculas forman una cadena infinita unida mediante hidrógenos mediante los NH3 a lo largo del eje a que es el eje de la aguja, como se muestra en la Figura 2. Se determinó que la configuración absoluta era S en tanto C8 como C16 basándose en el refinamiento del parámetro flack = 0,02(5). Se mostró que la configuración de C16 era S.

Tabla A1. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U (eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Br(1)	5816(1)	1172(1)	1875(1)	34(1)
S(1)	-2800(2)	-1679(1)	1030(1)	28(1)
O(1)	2992(7)	-875(4)	2278(1)	48(1)
O(2)	-1818(7)	-1946(3)	-193(1)	33(1)
O(3)	-1693(5)	1147(3)	-24(1)	27(1)
O(4)	-4576(7)	-176(3)	77(1)	32(1)
N(1)	285(6)	-1133(4)	1670(1)	22(1)
N(2)	444(8)	26(3)	965(2)	25(1)
N(3)	2679(10)	1576(4)	395(2)	23(1)
C(1)	2242(9)	648(4)	1173(2)	20(1)
C(2)	3198(8)	351(4)	1606(2)	22(1)
C(3)	2267(10)	-571(4)	1891(2)	29(1)
C(4)	-474(9)	-820(4)	1219(2)	20(1)
C(5)	-1135(9)	-2023(4)	1878(2)	25(1)
C(6)	-2805(11)	-2394(5)	1565(2)	26(1)
C(7)	-807(18)	-2456(6)	2365(2)	41(2)
C(8)	2920(10)	1736(4)	917(2)	23(1)
C(9)	1254(13)	2703(5)	1078(3)	32(2)
C(10)	-755(11)	-530(4)	-802(2)	21(1)
C(11)	-2631(10)	-858(4)	-1102(2)	26(1)
C(12)	-2597(11)	-528(5)	-1570(2)	28(1)
C(13)	-732(12)	127(4)	-1755(2)	31(1)
C(14)	1149(11)	434(5)	-1457(2)	31(1)
C(15)	1156(10)	102(4)	-981(2)	26(1)
C(16)	-926(12)	-817(4)	-274(2)	24(1)
C(17)	-2506(10)	130(4)	-50(2)	23(1)

Tabla A2. Longitudes de enlace [Å] y ángulos (deg)

	Br(1)-C(2)	1.896(5)
5	S(1)-C(4)	1.714(5)
	S(1)-C(6)	1.719(6)
	O(1)-C(3)	1.215(6)
10	O(2)-C(16)	1.413(6)
	O(3)-C(17)	1.260(6)
	O(4)-C(17)	1.256(6)
15	N(1)-C(4)	1.387(6)
	N(1)-C(3)	1.422(6)
	N(1)-C(5)	1.423(6)
	N(2)-C(4)	1.314(6)
20	N(2)-C(1)	1.362(6)
	N(3)-C(8)	1.489(6)
	C(1)-C(2)	1.375(7)
25	C(1)-C(8)	1.497(7)
	C(2)-C(3)	1.431(7)
	C(5)-C(6)	1.350(8)
	C(5)-(7)	1.474(8)
30	C(8)-C(9)	1.521(8)
	C(10)-C(15)	1.385(8)
	C(10)-C(11)	1.395(7)
35	C(10)-C(16)	1.529(7)
	C(11)-C(12)	1.375(7)
	C(12)-C(13)	1.385(8)
40	C(13)-C(14)	1.388(8)
	C(14)-C(15)	1.394(8)
	C(16)-C(17)	1.538(7)
45	C(4)-S(1)-C(6)	90.4(3)
	C(4)-N(1)-C(3)	121.2(4)
	C(4)-N(1)-C(5)	113.4(4)
50	C(3)-N(1)-C(5)	125.4(4)

55

60

65

(continuación)

	C(4)-N(2)-C(1)	116.3(5)
5	N(2)-C(1)-C(2)	122.2(5)
	N(2)-C(1)-C(8)	114.8(5)
	C(2)-C(1)-C(8)	122.7(5)
10	C(1)-C(2)-C(3)	123.0(5)
	C(1)-C(2)-Br(1)	121.9(4)
	C(3)-C(2)-Br(1)	115.1(4)
	O(1)-C(3)-N(1)	121.2(5)
15	O(1)-C(3)-C(2)	126.8(5)
	N(1)-C(3)-C(2)	111.9(5)
	N(2)-C(4)-N(1)	125.1(5)
20	N(2)-C(4)-S(1)	123.6(4)
	N(1)-C(4)-S(1)	111.3(3)
	C(6)-C(5)-N(1)	110.0(5)
25	C(6)-C(5)-C(7)	125.9(5)
	N(1)-C(5)-C(7)	124.1(5)
	C(5)-C(6)-S(1)	114.8(5)
30	N(3)-C(8)-C(1)	110.5(4)
	N(3)-C(8)-C(9)	109.4(5)
	C(1)-C(8)-C(9)	108.6(4)
	C(15)-C(10)-C(11)	119.6(5)
35	C(15)-C(10)-C(16)	121.2(5)
	C(11)-C(10)-C(16)	119.1(5)
	C(12)-C(11)-C(10)	119.8(5)
40	C(11)-C(12)-C(13)	121.5(6)
	C(12)-C(13)-C(14)	118.4(5)
	C(13)-C(14)-C(15)	121.0(5)
45	C(10)-C(15)-C(14)	119.6(5)
	O(2)-C(16)-C(10)	112.3(4)
	O(2)-C(16)-C(17)	113.0(5)
	C(10)-C(16)-C(17)	106.3(4)
50	O(4)-C(17)-O(3)	125.1(5)
	O(4)-C(17)-C(16)	116.1(5)
	O(3)-C(17)-C(16)	118.8(5)

55

60

65

Tabla A3. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) (transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes). El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
5						
	Br(1)	27(1)	40(1)	36(1)	-4(1)	-6(1)
	S(1)	27(1)	24(1)	33(1)	2(1)	-5(1)
10	O(1)	53(3)	56(3)	33(3)	9(2)	-21(2)
	O(2)	41(3)	13(2)	46(3)	3(2)	6(2)
	O(3)	33(2)	14(2)	35(2)	5(2)	-7(1)
	O(4)	31(3)	21(2)	44(3)	-1(2)	8(2)
15	N(1)	22(2)	22(2)	21(2)	1(2)	-3(2)
	N(2)	26(3)	21(2)	26(3)	5(2)	-2(2)
	N(3)	27(3)	22(3)	19(3)	4(2)	3(2)
	C(1)	16(3)	19(3)	26(3)	-4(2)	0(2)
20	C(2)	13(3)	23(3)	29(3)	1(3)	1(2)
	C(3)	29(3)	31(3)	27(3)	-1(3)	-5(3)
	C(4)	23(3)	17(3)	20(3)	4(2)	0(2)
	C(5)	26(3)	22(3)	29(3)	11(3)	6(3)
25	C(6)	22(3)	17(3)	40(4)	4(3)	0(3)
	C(7)	56(5)	36(4)	31(4)	11(3)	1(4)
	C(8)	23(3)	21(3)	26(3)	-7(3)	-4(2)
	C(9)	34(5)	21(3)	41(5)	-3(3)	6(3)
30	C(10)	23(3)	17(3)	23(3)	1(2)	6(3)
	C(11)	26(3)	22(3)	31(4)	1(3)	3(3)
	C(12)	26(3)	19(3)	38(4)	-7(3)	-4(3)
	C(13)	37(3)	22(3)	32(4)	3(2)	5(3)
35	C(14)	22(4)	25(3)	45(4)	8(3)	10(3)
	C(15)	27(3)	20(3)	33(3)	-1(3)	7(3)
	C(16)	30(3)	10(3)	31(3)	-2(2)	1(3)
	C(17)	29(3)	18(3)	22(3)	1(2)	-3(3)
40						

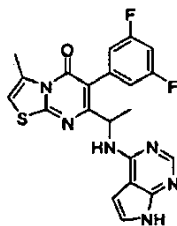
Tabla A4. Coordenadas del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)	
45	H(2)	-3600(200)	-1860(80)	-110(30)	160(40)
	H(3)	4250(110)	910(50)	254(19)	59(17)
	H(3A)	1260(150)	1240(60)	310(20)	80(20)
	H(3B)	2910(100)	2160(50)	266(19)	27(18)
50	H(6)	-3610(100)	-2890(40)	1579(18)	25(18)
	H(7)	-2240(160)	-3020(80)	2480(30)	120(30)
	H(7A)	-1360(90)	-1900(50)	2583(17)	30(17)
	H(7B)	640(120)	-2750(50)	2426(19)	41(19)
55	H(8)	4800(80)	1970(40)	1003(17)	28(15)
	H(9)	2070(100)	3440(50)	950(20)	56(19)
	H(9A)	1570(110)	2790(50)	1430(20)	60(20)
	H(9B)	-210(100)	2520(50)	1035(19)	34(19)
60	H(11)	-3890(80)	-1350(40)	-963(14)	16(12)
	H(12)	-3720(100)	-740(50)	-1780(20)	60(20)
	H(13)	-670(100)	380(40)	-2129(18)	40(15)
	H(14)	2390(110)	910(50)	-1573(18)	45(17)
	H(15)	2710(120)	320(50)	-760(20)	70(20)
65	H(16)	780(100)	840(40)	-125(18)	50(16)

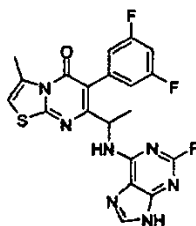
Tabla A5. Ángulos de torsión [deg].

	C(4)-N(2)-C(1)-C(2)	5.5(7)
5	C(4)-N(2)-C(1)-C(8)	-168.8(4)
	N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-5.2(8)
	C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	168.7(5)
	N(2)-C(1)-C(2)-Br(1)	176.5(4)
10	C(8)-C(1)-C(2)-Br(1)	9.6(7)
	C(4)-N(1)-C(3)-O(1)	-177.1(5)
	C(5)-N(1)-C(3)-O(1)	4.4(8)
	C(4)-N(1)-C(3)-C(2)	3.3(7)
15	C(5)-N(1)-C(3)-C(2)	-175.2(4)
	C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-179.0(5)
	Br(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-0.7(8)
	C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	0.6(7)
20	Br(1)-C(2)-C(3)-N(1)	179.0(3)
	C(1)-N(2)-C(4)-N(1)	-1.5(7)
	C(1)-N(2)-C(4)-S(1)	178.2(4)
	C(3)-N(1)-C(4)-N(2)	-3.0(7)
25	C(5)-N(1)-C(4)-N(2)	175.6(5)
	C(3)-N(1)-C(4)-S(1)	177.2(4)
	C(S)-N(1)-C(4)-S(1)	-4.1(5)
	C(6)-S(1)-C(4)-N(2)	-177.2(5)
30	C(6)-S(1)-C(4)-N(1)	2.5(4)
	C(4)-N(1)-C(5)-(6)	3.8(6)
	C(3)-N(1)-C(5)-C(6)	-177.6(5)
	C(4)-N(1)-C(5)-C(7)	-175.8(6)
35	C(3)-N(1)-C(5)-C(7)	2.8(8)
	N(1)-C(5)-C(6)-S(1)	-1.8(6)
	C(7)-C(5)-C(6)-S(1)	177.7(5)
	C(4)-S(1)-C(6)-C(5)	-0.4(5)
40	N(2)-C(1)-C(8)-N(3)	-34.3(6)
	C(2)-C(1)-C(8)-N(3)	151.4(5)
	N(2)-C(1)-C(8)-C(9)	85.7(6)
	C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	-88.6(6)
45	C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1.5(8)
	C(16)-C(10)-C(11)-C(12)	174.9(5)
	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.0(8)
	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.0(8)
50	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.6(8)
	C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	1.9(8)
	C(16)-C(10)-C(15)-C(14)	-174.4(5)
	C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-0.9(8)
55	C(15)-C(10)-C(16)-O(2)	-141.3(5)
	C(11)-C(10)-C(16)-O(2)	42.3(7)
	C(15)-C(10)-C(16)-C(17)	94.7(6)
	C(11)-C(10)-C(16)-C(17)	-81.7(6)
60	O(2)-C(16)-C(17)-O(4)	-15.1(7)
	C(10)-C(16)-C(17)-O(4)	108.4(5)
	O(2)-C(16)-C(17)-O(3)	167.6(4)
	C(10)-C(16)-C(17)-O(3)	-68.9(6)

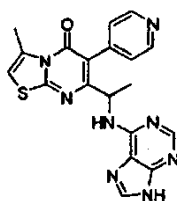
65

Ejemplo 17. 6-(3,5-Difluorofenil-3-metil-7-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

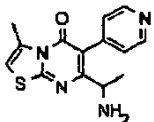
5
10
15 Una mezcla de clorhidrato de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,030 g, 0,084 mmoles), 4-cloropirrolo[2,3]pirimidina (0,013 g, 0,084 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,044 ml, 0,25 mmoles) en alcohol isopropílico (0,2 ml) se calentó a 100 °C, en un tubo cerrado, durante tres días. La mezcla resultante se aplicó sobre RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado. CL-EM calculada para C₂₁H₁₇F₂N₆OS (M+H)⁺: m/z = 439,1; hallada: 439,1.

Ejemplo 18. 6-(3,5-Difluorofenil)-7-[1-(2-fluoro-9H-purin-il)amino]etil]-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

25
30
35 Una mezcla de clorhidrato de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,030 g, 0,084 mmoles), 2-fluoro-6-cloropurina (0,015 g, 0,084 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,044 ml, 0,25 mmoles) en alcohol isopropílico (0,2 ml) se calentó a 100 °C durante tres días, en un tubo cerrado. La mezcla resultante se purificó sobre RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado. CL-EM calculada para C₂₀H₁₅F₃N₇OS (M+H)⁺: m/z = 458,1; hallada: 458,0.

Ejemplo 19. 3-Metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

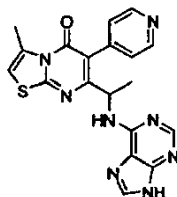
45
50 *Etapla 1. 7-(1-Aminoetil)-3-metil-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona*



55
60 A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-3-metil-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,050 g, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (0,12 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,19 ml, 0,19 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió acetato de etilo (EtOAc) y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo, que mostró dos picos con la misma masa deseada, se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para C₁₄H₁₅N₄OS (M+H)⁺: m/z = 287,1; hallada: 287,0.

65 *Etapla 2. 3-Metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,1-a]pirimidin-5-ona*

5

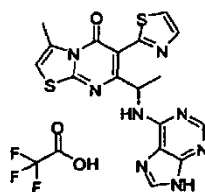


10 Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,064 g, 0,32 mmoles), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,046 g, 0,16 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,056 ml, 0,32 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó sobre RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto como la base libre. CL-EM calculada para C₁₉H₁₇N₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 405,1; hallada: 405,1.

15

Ejemplo 20. Sal de ácido trifluoroacético de 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamina)etil]-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

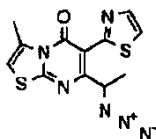
20



25

Etapla 1. 7-(1-Azidoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

30

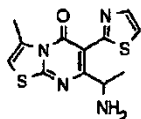


35 A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,32 mmoles) y 2-(tributylestannil)-1,3-tiazol (143 mg, 0,382 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,016 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 60 % de acetato de etilo en hexano, dando el producto deseado (73 mg, 72 %). CL-EM calculada para C₁₂H₁₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 319,0; hallada: 319,0.

40

Etapla 2. 7-(1-Aminoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

45

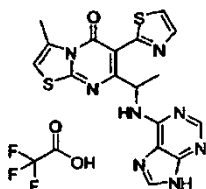


50 A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,030 g, 0,094 mmoles) en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,068 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,11 ml, 0,11 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para C₁₂H₁₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 293,1; hallada: 293,0.

55

Etapla 3. Sal de ácido trifluoroacético de 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

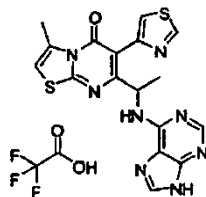
60



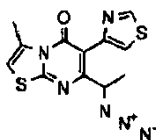
65

Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,038 g, 0,19 mmoles), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,028 g, 0,096 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,033 ml, 0,19 mmoles) en etanol (0,3 ml) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó sobre RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de ácido trifluoroacético (TFA)) dando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{17}H_{15}N_8OS_2$ (M+H)⁺: m/z = 411,1; hallada: 411,0.

Ejemplo 21. Sal de ácido trifluoroacético de 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

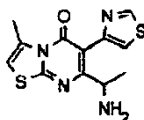


Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



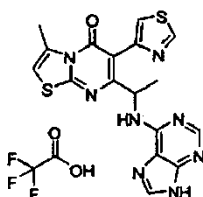
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,32 mmoles) y 4-(tributylestannil)-1,3-tiazol (143 mg, 0,382 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,4 mg, 0,0159 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 60 % de EtOAc en hexano, dando el producto deseado (82 mg, 81 %). CL-EM calculada para $C_{12}H_{11}N_6OS_2$ (M+H)⁺: m/z = 319,0; hallada: 319,0.

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una disolución con agitación de 7-(1-azidnetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,030 g, 0,094 mmoles) en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,068 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,113 ml, 0,113 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{12}H_{13}N_4OS_2$ (M+H)⁺: m/z a 293,1; hallada: 293,0.

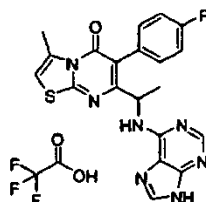
Etapa 3. Sal de ácido trifluoroacético de 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



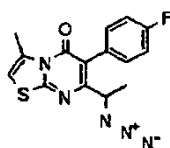
Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,038 g, 0,19 moles), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,028 g, 0,096 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,033 ml, 0,19 mmoles) en etanol (0,3 ml) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó sobre RP-

HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{17}H_{15}N_8OS_2$ (M+H)⁺ m/z = 411,1; hallada: 411,0.

Ejemplo 22. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(4-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

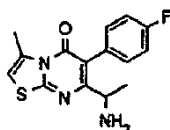


Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



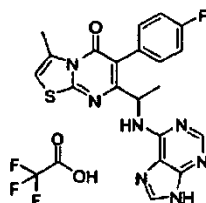
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,32 mmoles) y ácido 4-fluorofenilborónico (53 mg, 0,38 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una disolución 1 M de carbonato sódico en agua (0,38 ml, 0,38 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,016 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 40 % de EtOAc en hexano, dando el producto deseado (69 mg, 66 %). CL-EM calculada para $C_{15}H_{13}FN_5OS$ (M+H)⁺: m/z= 330,1; hallada: 330,0.

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,062 g, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (0,6 ml) y agua (0,14 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,226 ml, 0,226 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió acetato de etilo y entonces la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{15}H_{15}FN_3OS$ (M+H)⁺: m/z= 304,1; hallada: 304,1.

Etapa 3. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(4-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

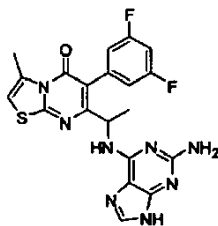


Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,076 g, 0,38 mmoles), 7-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,058 g, 0,19 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,066 ml, 0,38 mmoles) en etanol (0,6 ml) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó sobre RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{20}H_{17}FN_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 422,1; hallada: 422,1.

Ejemplo 23. 7-{1-[(2-Amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-

5-ona

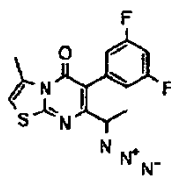
5



10

Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

15



20

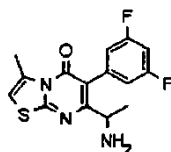
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (1,24 g, 3,95 mmoles) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (0,748 g, 4,74 mmoles) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (5,92 ml, 5,92 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,27 g, 0,24 mmoles). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-40 % de EtOAc/Hex) dando el producto deseado (0,42 g, 31 %). CL-EM calculada para C₁₅H₁₂F₂N₅OS (M+H)⁺: m/z = 348,1; hallada: 348,0. El producto se sometió a separación en HPLC quiral (columna ChiralPak IA: 20 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 5 % de etanol - 95 % de hexanos; velocidad de flujo: 15 ml/min) dando dos enantiómeros. En HPLC analítica (columna ChiralPak IA: 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 5 % de etanol-95 % de hexanos; velocidad de flujo: 1 ml/min), el primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 7,78 min y el segundo pico tiene un tiempo de retención de 8,61 minutos.

25

30

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

35



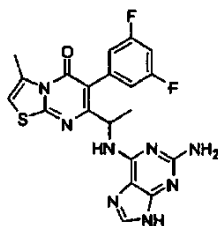
40

A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,15 g, 0,43 mmoles) (1º pico de la separación quiral) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,52 ml, 0,52 mmoles) a temperatura ambiente y las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió EtOAc y la mezcla se extrajo con disolución acuosa de HCl 1 N (tres veces). Los extractos combinados se neutralizaron con Na₂CO₃ sólido y se extrajeron con diclorometano (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando el producto deseado (134 mg, 96,6 %). CL-EM calculada para C₁₅H₁₄F₂N₃OS (M+H)⁺: m/z = 322,1; hallada: 322,0.

45

Etapa 3. 7-{1-[(2-Amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

50



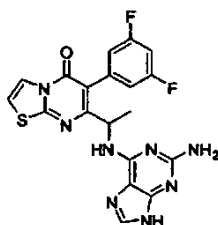
55

Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona pura óptica (0,13 g, 0,40 mmoles) preparada antes, 2-amino-6-bromopurina (0,10 g, 0,47 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,085 ml, 0,49 mmoles) en etanol (1 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La CL-EM mostró conversión incompleta. Se añadió un 0,5 equivalentes adicionales de 2-amino-6-bromopurina y 1,0 equivalente de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a 110 °C durante otro día. Se mostró que el sólido era 2-amino-6-bromopurina por CL-EM. La mezcla se filtró, y los filtrados se purificaron sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un

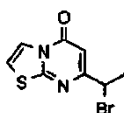
65

gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado (0,095 g, 52 %). CL-EM calculada para C₂₀H₁₇F₂N₈OS (M+H)⁺: m/z = 455,1; hallada: 455,1 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,67 (1H, s), 7,27 (1H, m), 7,17 (3H, m), 7,07 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 5,45 (2H, s a), 5,03 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,30 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 3763 MHz) δ -111 ppm.

Ejemplo 24. 7-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona

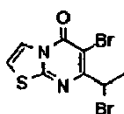


*Etapa 1. 7-(1-Bromoetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona*



Una mezcla de ácido polifosfórico (73,8 g, 677 mmoles), 1,3-tiazol-2-amina (12,3 g, 123 mmoles) y 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (34,8 g, 166 mmoles) se agitó a 110 °C durante la noche. Después de enfriarse se añadió lentamente una disolución ac. al 10 % de NaOH fría en hielo para ajustar el pH a 7. La mezcla se filtró, y el precipitado recogido se secó al aire dando el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para C₈H₈BrN₂OS (M+H)⁺: m/z = 259,0; hallada: 259,0.

*Etapa 2. 6-Bromo-7-(1-bromoetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,1-*a*]pirimidin-5-ona*



Una mezcla de 7-(1-bromoetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (17,5 g, 67,5 mmoles) y *N*-bromosuccinimida (14,2 g, 79,8 mmoles) en acetonitrilo (400 ml) se agitó a 80 °C bajo N₂ durante la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se disolvió en diclorometano, se lavó secuencialmente con agua, disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró dando producto en bruto (3,7 g), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. CL-EM calculada para C₈H₇Br₂N₂OS (M+H)⁺: m/z = 336,9; hallada: 336,9.

*Etapa 3. 7-(1-Azidoetil)-6-bromo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona*



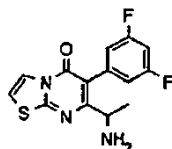
Una mezcla de 6-bromo-7-(1-bromoetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (3,7 g, 11 mmoles) y azida de sodio (1,4 g, 22 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de diluirse con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-60 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (2,16 g). CL-EM calculada para C₈H₇BrN₅OS (M+H)⁺: m/z = 300,0; hallada: 300,0.

*Etapa 4. 7-(1-Azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona*



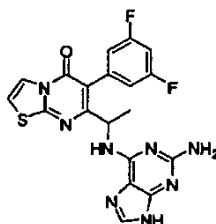
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,50 g, 1,7 mmoles) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (0,31 g, 2,0 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (2,2 ml, 2,2 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,096 g, 0,083 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-45 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (0,30 g, 53 %). CL-EM calculada para C₁₄H₁₀F₂N₅OS (M+H)⁺: m/z = 334,1; hallada: 334,0.

Etapa 5. 7-(1-Aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona



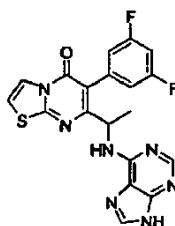
A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,295 g, 0,885 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (1,06 ml, 1,06 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo con disolución acuosa de HCl 1 N (tres veces). El extracto combinado se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando el compuesto deseado (0,241 g, 88,6 %), que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para C₁₄H₁₂F₂N₃OS (M+H)⁺: m/z = 308,1; hallada: 308,0.

Etapa 6. 7-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona



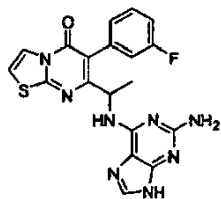
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,040 g, 0,13 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (0,056 g, 0,26 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,26 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado. CL-EM calculada para C₁₉H₁₅F₂N₈OS (M+H)⁺: m/z = 441,1; hallada: 441,1.

Ejemplo 25. 6-(3,5-Difluorofenil)-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona

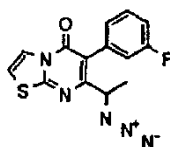


Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (0,037 g, 0,12 mmoles), 6-bromo-9*H*-purina (0,048 g, 0,24 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,24 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado. CL-EM calculada para C₁₉H₁₄F₂N₇OS (M+H)⁺: m/z = 426,1; hallada: 426,0. RMN ¹H (DMSO-*d*₆ 400 MHz) δ 7,99 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,53 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,24 (1H, m), 7,16 (2H, m), 6,88 (1H, s a), 5,41 (2H, s a), 5,05 (1H, m), 1,27 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -111 ppm.

Ejemplo 26. 7-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona

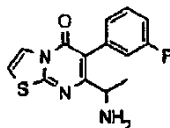


Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



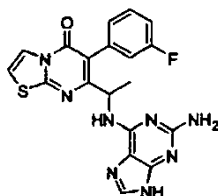
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,48 g, 1,6 mmoles) y ácido (3-fluorofenil)borónico (0,27 g, 2,0 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (2,1 ml, 2,1 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,092 g, 0,080 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/hexanos) dando el compuesto deseado (0,32 g, 63 %). CL-EM calculada para C₁₄H₁₁FN₅OS (M+H)⁺: m/z = 316,1; hallada: 316,0.

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



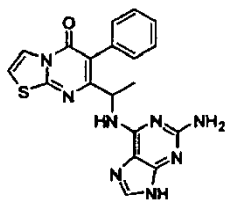
A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,32 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (1,22 ml, 1,22 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo con disolución acuosa de HCl 1 N (tres veces). El extracto combinado se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con diclorometano (dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el producto deseado (0,17 g, 58 %). CL-EM calculada para C₁₄H₁₃FN₃OS (M+H)⁺: m/z = 290,1; hallada: 290,0.

Etapa 3. 7-{1-[(2-Amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

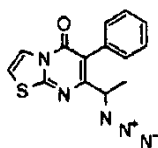


Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,025 g, 0,086 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (0,033 g, 0,16 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,027 ml, 0,16 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado. CL-EM calculada para C₁₉H₁₆FN₈O (M+H)⁺: m/z = 423,1; hallada: 423,0. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,98 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,52 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,46 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,84 (1H, s a), 5,41 (1H, s a), 5,07 (1H, m), 1,26 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -114 ppm.

Ejemplo 27. 7-{1-[(2-Amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

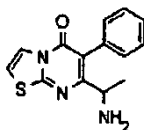


Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



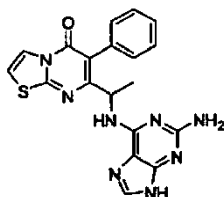
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,34 g, 1,1 mmoles) y ácido fenilborónico (0,16 g, 1,4 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (1,5 ml, 1,5 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,065 g, 0,057 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (0,23 g, 68 %). CL-EM calculada para C₁₄H₁₂N₅OS (M+H)⁺: m/z = 298,1; hallada: 298,0.

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,1-a]pirimidin-5-ona



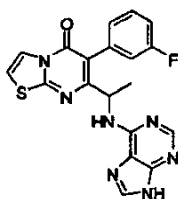
A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,23 g, 0,77 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,93 ml, 0,93 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo con disolución acuosa de HCl 1 N (tres veces). El extracto combinado se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con diclorometano (dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el compuesto deseado (0,13 g, 62 %). CL-EM calculada para C₁₄H₁₄N₃OS (M+H)⁺: m/z = 272,1; hallada: 272,0.

Etapa 3. 7-{1-[(2-Amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,025 g, 0,092 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (0,035 g, 0,16 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,029 ml, 0,16 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado. CL-EM calculada para C₁₉H₁₇N₈OS (M+H)⁺: m/z = 405,1; hallada: 405,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 80,1 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,55 (1H, d, *J*=4,8 Hz), 7,47 (2H, m), 7,40 (3H, m), 6,79 (1H, s a), 5,48 (2H, s a), 5,13 (1H, m), 1,29 (3H, d, *J*= 6,8 Hz) ppm.

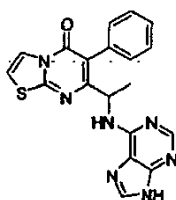
Ejemplo 28. 6-(3-Fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



5

10 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,025 g, 0,086 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,031 g, 0,16 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,027 ml, 0,16 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado. CL-EM calculada para C₁₉H₁₅FN₇OS (M+H)⁺: m/z = 408,1; hallada: 408,0.

15 **Ejemplo 29. 6-Fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

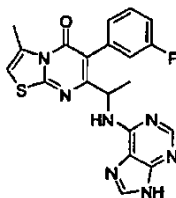


20

25 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,025 g, 0,092 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,033 g, 0,16 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,029 ml, 0,16 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado. CL-EM calculada para C₁₉H₁₆N₇OS (M+H)⁺: m/z = 390,1; hallada: 390,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,97 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,51 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,44–7,33 (6H, m), 5,15 (1H, m), 1,29 (3H, d, *J* = 7,2 Hz) ppm.

30

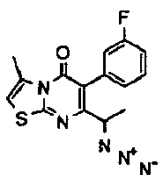
35 **Ejemplo 30. 6-(3-Fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**



35

40

45 **Etapla 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**



45

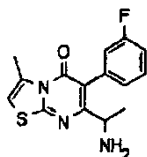
50

55 A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,50 g, 1,6 mmoles) y ácido (3-fluorofenil)borónico (0,27 g, 1,9 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió disolución 1 N de carbonato sódico en agua (2,1 ml, 2,1 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,092 g, 0,080 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (0,32 g, 61 %). CL-EM calculada para C₁₅H₁₃FN₅OS (M+H)⁺: m/z = 330,1; hallada: 330,0. El producto se sometió a separación en HPLC quiral (columna ChiralPak IA: 20 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 10 % de etanol - 90 % de hexanos; velocidad de flujo: 18 ml/min) dando dos enantiómeros. En HPLC analítica (columna ChiralPak IA: 4,6 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 10 % de etanol-90 % de hexanos; velocidad de flujo: 1 ml/min), el primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 6,38 minutos y el segundo pico tiene un tiempo de retención de 6,99 minutos.

60

65 **Etapla 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

65



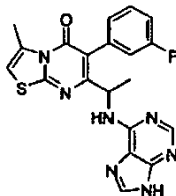
5

10 A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,14 g, 0,42 mmoles) (1° pico de la separación quiral) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0,5 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,52 ml, 0,52 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A las mezclas se añadieron acetato de etilo y las mezclas se extrajeron con disolución acuosa de HCl 1 N (tres veces). Los extractos combinados se neutralizaron con NaHCO₃ sólido y se extrajeron con diclorometano (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando el producto en bruto (0,125 g) usado directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para C₁₅H₁₅FN₃OS (M+H)⁺: m/z = 304,1; hallada: 304,0.

15

Etapa 3. 6-(3-Fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

20



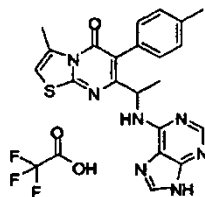
25

30 Una mezcla del enantiómero individual 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,125 g, 0,412 mmoles) preparada antes, 6-bromo-9H-purina (0,148 g, 0,742 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,144 ml, 0,824 mmoles) en etanol (1,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado (0,076 g, 44 %). CL-EM calculada para C₂₀H₁₇FN₇OS (M+H)⁺: m/z = 422,1; hallada: 422,0. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,05 (2H, s), 7,43 (1H, m), 7,24-7,14 (5H, m), 6,99 (1H, s), 5,08 (1H, m), 2,59 (3H, s), 1,29 (3H, d, J = 6,5 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-d₆, 376,3 MHz) δ -114 ppm.

35

Ejemplo 31. Sal de ácido trifluoroacético de 3-metil-6-(4-metilfenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

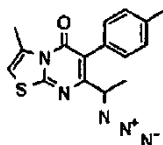
40



45

Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-3-metil-6-(4-metilfenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,1-a]pirimidin-5-ona

50



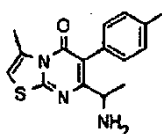
55

56 A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,080 g, 0,25 mmoles) y ácido (4-metilfenil)borónico (0,042 g, 0,31 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió disolución 1 N de carbonato sódico en agua (0,38 ml, 0,38 mmoles) y dicloro[bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil)]paladio (0,01 g, 0,015 mmoles). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró y luego se purificó sobre gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado (50 mg). CL-EM calculada para C₁₆H₁₆N₂OS (M+1)⁺: m/z = 326,1; hallada: 326,0.

60

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-3-metil-6-(4-metilfenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

65



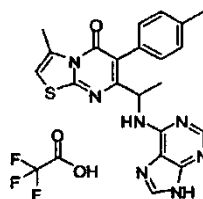
5

A una disolución de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-(4-metilfenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,050 g, 0,15 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,23 ml, 0,23 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando el producto en bruto (40 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{16}H_{18}N_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 300,1; hallada: 300,1.

10

Etapa 3. 3-Metil-6-(4-metilfenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

15



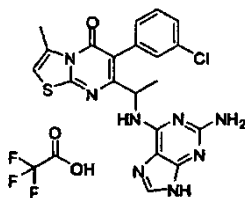
20

Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(4-metilfenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,040 g, 0,13 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,040 g, 0,20 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,046 ml, 0,27 mmoles) en etanol (0,3 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA), dando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{21}H_{20}N_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 418,1; hallada: 418,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,57 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,19 (4H, s), 7,02 (1H, d, *J*=1,2 Hz), 5,17 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,32 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

25

Ejemplo 32. Sal de ácido trifluoroacético de 7-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

30

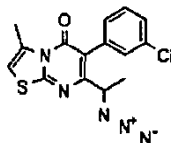


35

40

Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

45



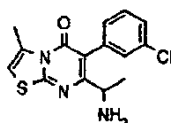
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmoles) y ácido (3-clorofenil)borónico (0,072 g, 0,46 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (0,5 ml, 0,5 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,022 g, 0,019 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado. CL-EM calculada para $C_{15}H_{13}ClN_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 346,1; hallada: 346,0.

50

55

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

60

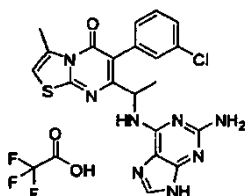


A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,29 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml, 40 mmoles) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,35 ml, 0,35 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando el

65

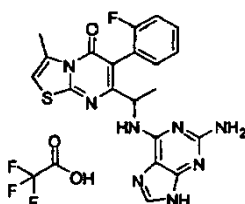
producto en bruto (0,090 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{15}H_{15}ClN_3OS$ $(M+H)^+$: $m/z = 320,1$; hallada: 320,0.

5 **Etapa 3. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,1-a]pirimidin-5-ona**

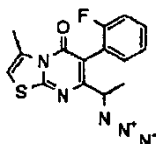


10
15 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,045 g, 0,14 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (0,060 g, 0,28 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,049 ml, 0,28 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{20}H_{18}ClN_8OS$ $(M+H)^+$: $m/z = 453,1$; hallada: 453,1. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,13 (1H, s), 7,48-7,12 (8H, s), 6,55 (1H, s a), 5,14 (1H, m), 1,33 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm.

20 **Ejemplo 33. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

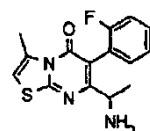


25
30 **Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**



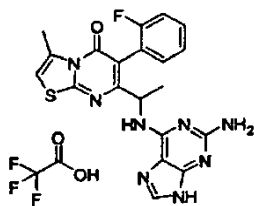
35
40 A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmoles) y ácido (2-fluorofenil)borónico (0,064 g, 0,46 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (0,8 ml, 0,8 mmoles) y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (0,014 g, 0,019 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-35 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado (87 mg). CL-EM calculada para $C_{15}H_{13}FN_5OS$ $(M+H)^+$: $m/z = 330,1$; hallada: 330,0.

45
50 **Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**



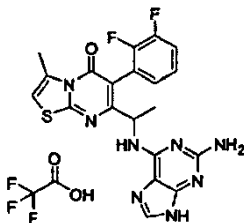
55
60 A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,087 g, 0,26 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,32 ml, 0,32 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando el producto en bruto (0,080 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{15}H_{15}FN_3OS$ $(M+H)^+$: $m/z = 304,1$; hallada: 304,0.

65 **Etapa 3. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

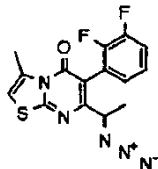


Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,040 g, 0,13 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (0,056 g, 0,26 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,046 ml, 0,26 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto deseado como una mezcla diastereoisomérica (sales de TFA). CL-EM calculada para $C_{20}H_{18}FN_8OS$ (M+H)⁺: m/z = 437,1; hallada: 437,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 8,8,77 (1H, s a), 8,14 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,28 (4H, m), 7,14 (1H, m), 5,13 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,42 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,28 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -113,8, -114 ppm.

Ejemplo 34. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

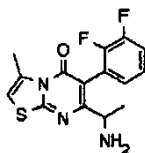


Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmoles) y ácido (2,3-difluorofenil)borónico (0,072 g, 0,46 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (0,57 ml, 0,57 mmoles) y dicloro[bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil)]paladio (0,014 g, 0,019 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado (83 mg). CL-EM calculada para $C_{15}H_{12}F_2N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 348,1; hallada: 348,0.

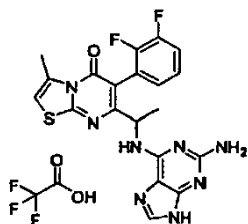
Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una disolución de 7-(1-azidoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-4H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,083 g, 0,24 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,29 ml, 0,29 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando el producto en bruto (0,076 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{15}H_{14}F_2N_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 322,1; hallada: 322,0.

Etapa 3. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

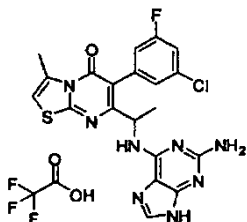
5



10 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,038 g, 0,12 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (0,051 g, 0,24 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,041 ml, 0,24 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto deseado como una mezcla de dos diastereómeros (sal de TFA). CL-EM calculada para $C_{20}H_{17}F_2N_8OS$ (M+H)⁺: m/z = 455,1; hallada: 455,1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,12 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,45 (1H, m), 7,30-7,23 (3H, m), 7,18-7,11 (3H, m), 6,56 (1H, s), 5,16 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,44 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,30 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

20 **Ejemplo 35. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

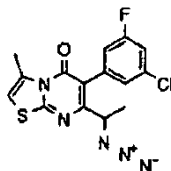
25



30

Etapas 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

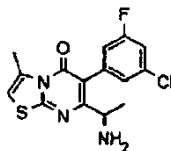
35



40 A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmoles) y ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (0,080 g, 0,46 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (0,5 ml, 0,5 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,022 g, 0,019 mmoles). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (0,077 g, 55 %). CL-EM calculada para $C_{15}H_{12}ClFN_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 364,0; hallada: 364,0.

Etapas 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

50



55

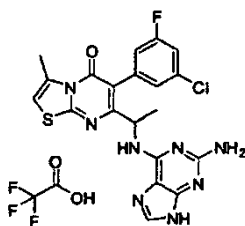
A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,077 g, 0,21 mmoles) en tetrahydrofurano (3 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahydrofurano (0,25 ml, 0,25 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando producto en bruto (0,070 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{15}H_{14}ClFN_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 338,1; hallada: 338,0.

60

Etapas 3. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

65

5

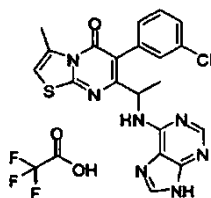


10 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,035 g, 0,10 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (0,058 g, 0,27 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,047 ml, 0,27 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{20}H_{17}ClFN_8OS$ (M+H)⁺: m/z = 471,1; hallada: 471,0.

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,79 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,16 (1H, s), 7,39 (3H, m), 7,21 (2H, s), 7,18 (1H, m), 7,14 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 5,13 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,37 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -112 ppm.

20 **Ejemplo 36. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(3-clorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

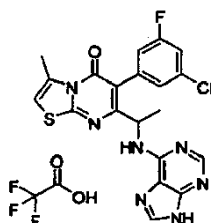
25



30 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,045 g, 0,14 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,056 g, 0,28 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,049 ml, 0,28 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA), dando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{20}H_{17}ClN_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 438,1; hallada: 438,0. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,29 (1H, s), 7,46 (3H, m), 7,37 (1H, m), 7,08 (1H, s), 5,14 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,37 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

40 **Ejemplo 37. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

45



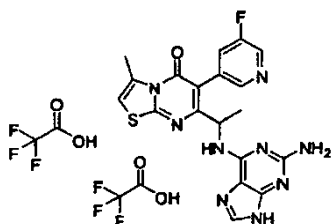
50 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,035 g, 0,10 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,041 g, 0,21 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,21 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{20}H_{16}ClFN_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 456,1; hallada: 456,0.

55 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,52 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,43 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,33-7,27 (3H, m), 7,10 (1H, s), 5,15 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,41 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -112 ppm.

60 **Ejemplo 38. Sal de ácido trifluoroacético de 7-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

65

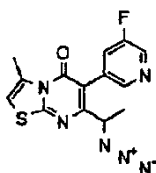
65



5

10

15 *Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,1-a]pirimidin-5-ona*

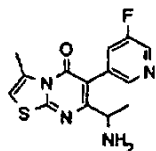


20

25 A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmoles) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,10 g, 0,46 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (0,57 ml, 0,57 mmoles) y dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil))paladio (0,014 g, 0,020 mmoles). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-45 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (0,020 g, 16 %). CL-EM calculada para C₁₄H₁₂FN₆OS (M+H)⁺: m/z = 331,1; hallada: 331,0.

30

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



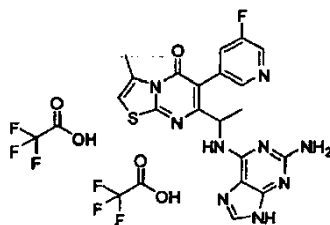
35

40 A una disolución de 7-(1-azidoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,020 g, 0,060 mmoles) en tetrahydrofurano (3 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahydrofurano (0,079 ml, 0,079 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando el producto en bruto (0,018 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para C₁₄H₁₄FN₄OS (M+H)⁺: m/z = 305,1; hallada: 305,0.

40

Etapa 3. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

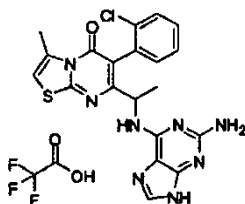
45



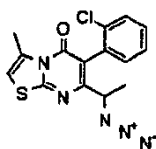
50

55 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (9 mg, 0,03 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (9,5 mg, 0,044 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,010 ml, 0,059 mmoles) en etanol (0,3 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL prep-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para C₁₉F₁₇FN₉OS (M+H)⁺: m/z = 438,1; hallada: 438,0. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,82 (1H, s a), 8,59 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,42 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,77 (1H, dt, *J* = 9,6 y 2,4 Hz), 7,22-7,16 (4H, m), 5,08 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,37 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -128 ppm.

60

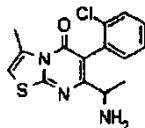
Ejemplo 39. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



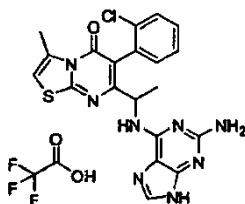
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmoles) y ácido (2-clorofenil)borónico (0,072 g, 0,46 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (0,57 ml, 0,57 mmoles) y dicloro[bis{di-*terc*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil}]paladio (0,014 g, 0,019 mmoles). La mezcla se agitó a 105 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (0,062 g). CL-EM calculada para C₁₅H₁₃ClN₅OS (M+H)⁺: m/z = 346,1; hallada: 346,0.

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una disolución con agitación de 7-(1-azidoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,062 g, 0,18 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,22 ml, 0,22 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando el producto en bruto (0,056 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. C₁₅H₁₅ClN₃OS (M+H)⁺: m/z = 320,1; hallada: 320,0.

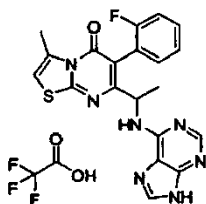
Etapa 3. Sal de ácido trifluoroacético de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,028 g, 0,088 mmoles), 2-amino-6-bromopurina (0,037 g, 0,18 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,18 mmoles) en etanol (0,4 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando dos diastereómeros como sales de TFA. En HPLC analítica (SunFire C18 de Waters, 2,1 x 50 mm, 5 μM; volumen de inyección 2 μl; velocidad de flujo 3 ml/min; a gradiente del 2 % al 80 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,15 % de NH₄OH en 3 min): El primer pico tiene un tiempo de retención 1,296 min; CL-EM calculada para C₂₀H₁₈ClN₈OS (M+H)⁺: m/z = 453,1; hallada: 453,0. El segundo pico tiene un tiempo de retención 1,431 min; CL-EM calculada para C₂₀H₁₈ClN₈OS (M+H)⁺: m/z = 453,1; hallada: 453,0.

Ejemplo 40. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(2-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

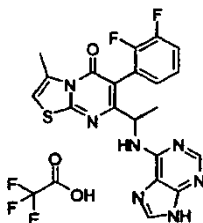
5



10 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,040 g, 0,13 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,052 g, 0,26 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,046 ml, 0,26 mmoles) en etanol (0,5 ml, 8 mmoles) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto deseado como una mezcla diastereoisomérica (sal de TFA). CL-EM calculada para $C_{20}H_{17}FN_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 422,1; hallada: 422,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,50 (1H, s a), 8,40 (1H, s), 8,38 (18, s), 7,50 (1H, m), 7,36-7,25 (3H, m), 7,10 (1H, s), 5,14 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,48 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,34 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -112, -114 ppm.

20 **Ejemplo 41. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

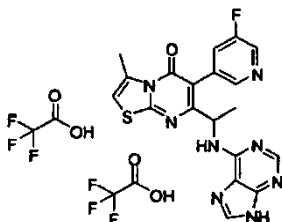
25



30 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,038 g, 0,12 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,047 g, 0,24 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,041 ml, 0,24 mmoles) en etanol (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL prep-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA), dando el producto deseado como una mezcla de dos diastereómeros (sal de TFA). CL-EM calculada para $C_{20}H_{16}F_2N_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 440,1; hallada: 440,0. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,38-8,34 (3H, m), 7,49-7,10 (4H, m), 5,12 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,50 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,36 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -137,8, -139,8, -140,0 ppm.

40 **Ejemplo 42. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

45



50

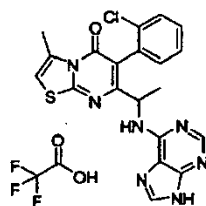
55 Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (9 mg, 0,03 mmoles), 6-bromo-9H-purina (8,8 mg, 0,044 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,010 ml, 0,059 mmoles) en etanol (0,3 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA), dando el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{19}H_{16}FN_8OS$ (M+H)⁺: m/z = 423,1; hallada: 423,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,60 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,47 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,82 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,12 (1H, s), 5,09 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,43 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -128 ppm.

60

65 **Ejemplo 43. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(2-clorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

65

5



10

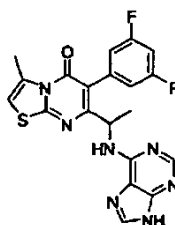
15

Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,028 g, 0,088 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,035 g, 0,18 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,18 mmoles) en etanol (0,4 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA), dando dos diastereómeros como sales de TFA. En una HPLC analítica (SunFire C18 de Waters, 2,1 x 50 mm, 5 μM; volumen de inyección 2 μl; velocidad de flujo 3 ml/min; un gradiente del 2 % al 80 % de acetonitrilo en agua que contiene 0,15 % de NH₄OH en 3 min): El primer pico tiene un tiempo de retención 1,421 min; CL-EM calculada para C₂₀H₁₇ClN₇OS (M+H)⁺: m/z = 438,1; hallada: 438,0. El segundo pico tiene un tiempo de retención 1,516 min; CL-EM calculada para C₂₀H₁₇ClN₇OS (M+H)⁺: m/z = 438,1; hallada: 438,0. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,36 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,57 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,11 (1H, s), 5,04 (1H, m), 2,64 (1H, s), 1,34 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

20

Ejemplo 44. 6-(3,5-Difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

25



30

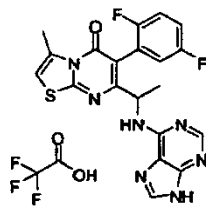
35

Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,105 g, 0,327 mmoles) (1^o pico del Ejemplo 23, Etapa 1, separación quirral), 6-bromo-9H-purina (0,117 g, 0,588 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,114 ml, 0,654 mmoles) en etanol (1,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado (0,073 g, 51 %). CL-EM calculada para C₂₀H₁₆F₂N₇OS (M+H)⁺: m/z = 440,1; hallada: 440,0. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8,05 (2H, s), 7,34 (1H, s a), 7,18 (1H, m), 7,12 (2H, m), 6,84 (1H, s), 7,01 (1H, s), 5,07 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,31 (3H, d, *J* = 7,0 Hz) ppm, RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -111 ppm.

40

Ejemplo 45. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

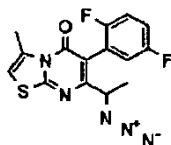
45



50

Etapa 1. 7-(1-Azidoetil)-6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

55



60

65

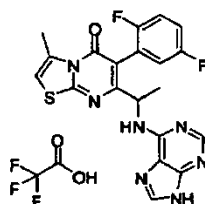
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,080 g, 0,25 mmoles) y ácido (2,5-difluorofenil)borónico (0,048 g, 0,30 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una disolución 1 N de carbonato sódico en agua (0,38 ml, 0,38 mmoles) y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (0,011 g, 0,015 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, luego se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros (54 mg). CL-EM calculada para C₁₅H₁₂F₂N₅OS (M+H)⁺: m/z = 348,1; hallada: 348,0.

Etapa 2. 7-(1-Aminoetil)-6-(1,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

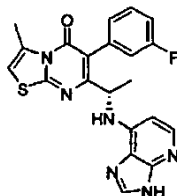


A una disolución de 7-(1-azidoetil)-6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,054 g, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,23 ml, 0,23 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando el producto en bruto (45 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM calculada para $C_{15}H_{14}F_2N_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 322,1; hallada: 322,0.

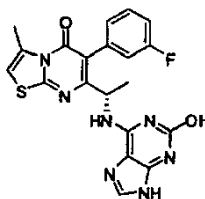
Etapa 3. 6-(2,5-Difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



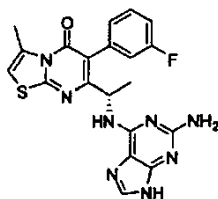
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,045 g, 0,14 mmoles), 6-bromo-9H-purina (0,042 g 0,21 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,049 ml, 0,28 mmoles) en etanol (0,3 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre CL preparativa-EM (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA) dando el producto deseado como una mezcla de dos diastereómeros (sales de TFA). CL-EM calculada para $C_{20}H_{16}F_2N_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 440,1; hallada: 440,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,64 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,34~7,19 (3H, m), 7,08 (1H, m), 5,06 (1H, m), 2,60 (3H, s), 1,46 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,33 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. RMN ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,3 MHz) δ -117,8, -119,4, -119,8, -119,9 ppm.

Ejemplo 46. 6-(3-Fluorofenil)-7-[(1S)-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etil]-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una disolución de 7-[(1S)-1-aminoetil]-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,16 mmoles), 7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (51 mg, 0,33 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (57 μl, 0,33 mmoles) en 1-butanol (0,5 ml) en un vial precintable se desgasificó con nitrógeno, se cerró y se calentó a 140 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio, a la velocidad de flujo de 60 ml/min) dando el producto deseado (7 mg, 10 %) como un sólido blanco. CL-EM para $C_{21}H_{18}FN_6OS$ (M+H)⁺: m/z = 420,8. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,69 - 4,67 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 47. 6-(3-Fluorofenil)-7-[(1S)-1-[(2-hidroxi-9H-purin-6-il)amino]etil]-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Etapa 1. 7-((1S)-1-[(2-Amino-9H-purin-6-il)amino]etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

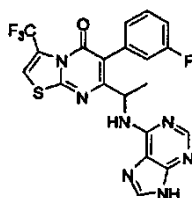


Una disolución de 7-((1S)-1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,33 mmoles) y 2-amino-6-bromopurina (0,11 g, 0,49 mmoles) en 1-butanol (0,66 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (86 μ l, 0,49 mmoles), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción no estaba completa y, por tanto, se calentó a 115 °C durante 5 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (10 ml), se agitó y se filtró. El filtrado se purificó por RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio, a la velocidad de flujo de 60 ml/min) dando el producto deseado (27 mg, 19 %) como un sólido blanco. CL-EM para $C_{20}H_{18}FN_8OS$ (M+H)⁺: $m/z = 437,0$.

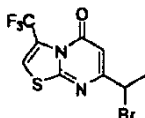
Etapa 2. 6-(3-Fluorofenil)-7-((1S)-1-[(2-hidroxi-9H-purin-6-il)amino]etil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una disolución de 7-((1S)-1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (27 mg, 62 μ mol) en ácido acético (0,41 ml) y agua (84 μ l) a 0 °C se trató con una disolución de nitrito de sodio (13 mg, 0,19 mmoles) en agua (0,15 ml) gota a gota y se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio, a la velocidad de flujo de 60 ml/min) dando el producto deseado (7 mg, 20 %) como un sólido blanco. CL-EM para $C_{20}H_{17}FN_7O_2S$ (M+H)⁺: $m/z = 437,8$. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,79 (s a, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 3H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,06 (s a, 1H), 5,02 - 4,92 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 48. 6-(3-Fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

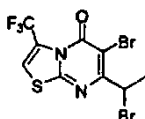


Etapa 1. 7-(1-Bromoetil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



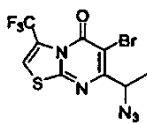
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 2, usando 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina como material de partida con un rendimiento del 53 %. CL-EM para $C_9H_7BrF_3N_2OS$ (M+H)⁺: $m/z = 326,8, 328,8$.

Etapa 2. 6-Bromo-7-(1-bromoetil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 3, usando 7-(1-bromoetil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como material de partida con rendimiento cuantitativo. CL-EM para $C_9H_6Br_2F_3N_2OS$ (M+H)⁺: $m/z = 404,8, 406,7, 408,7$.

Etapa 3. 7-(1-Azidoetil)-6-bromo-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

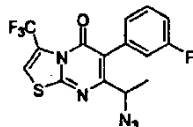


5

El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 4, usando 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como material de partida con un rendimiento del 84 %. CL-EM para $C_9H_6BrF_3N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 367,7, 369,8.

10

Etapa 4. 7-(1-Azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



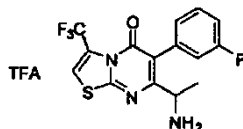
15

El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 5, usando 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y ácido (3-fluorofenil)borónico como materiales de partida con un rendimiento del 29 %. CL-EM para $C_{15}H_{10}F_4N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 383,9.

20

Etapa 5. Sal de ácido trifluoroacético de 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

25



30

El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 6, usando 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como material de partida con un rendimiento del 79 % después de la purificación por RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA, a la velocidad de flujo de 30 ml/min). CL-EM para $C_{15}H_{12}F_4N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 357,9.

35

Etapa 6. 6-(3-Fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

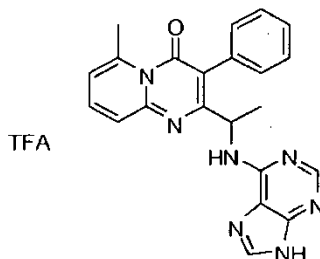
40

El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 7, usando sal de ácido trifluoroacético de 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como material de partida con un rendimiento del 54 % después de la purificación por RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio, a la velocidad de flujo de 30 ml/min). CL-EM para $C_{20}H_{14}F_4N_7OS$ (M+H)⁺: m/z = 475,9. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

45

Ejemplo de referencia 49. Sal de ácido trifluoroacético de 6-metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

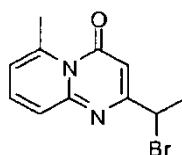
50



55

Etapa 1. 2-(1-Bromoetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

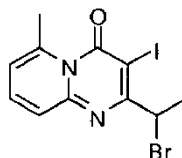
60



65

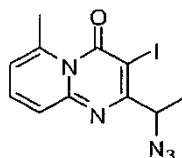
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 2, usando 6-metil-2-piridinamina como material de partida con un rendimiento del 58 %. CL-EM para $C_{11}H_{12}BrN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 267,0, 269,0.

Etapa 2. 2-(1-Bromoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



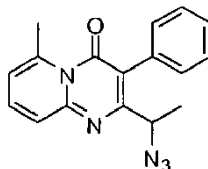
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 3, usando 2-(1-bromoetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y N-yodosuccinimida como materiales de partida con un rendimiento del 98 %. CL-EM para $C_{11}H_{11}BrIN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 392,7, 394,7.

Etapa 3. 2-(1-Azidoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



El compuesto deseado se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 4, usando 2-(1-bromoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como material de partida con un rendimiento del 99 %. CL-EM para $C_{11}H_{11}IN_5O$ (M+H)⁺; m/z = 356,0.

Etapa 4. 2-(1-Azidoetil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

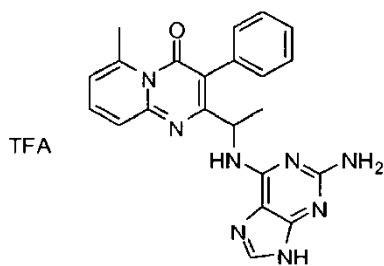


Una disolución de 2-(1-azidoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (100 mg, 0,28 mmoles) y ácido fenilborónico (48 mg, 0,39 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con carbonato sódico (45 mg, 0,42 mmoles), agua (0,50 ml) y dicloro(bis {di-*terc*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (2,0 mg, 28 μmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA, a la velocidad de flujo de 30 ml/min). CL-EM para $C_{17}H_{16}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 306,1.

Etapa 5. Sal de ácido trifluoroacético de 6-metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

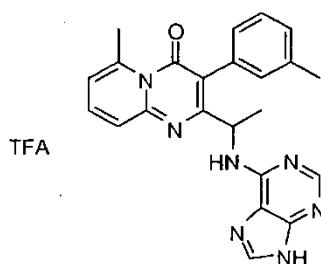
Una disolución de 2-(1-azidoetil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (31 mg, 0,10 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0,2 ml) se trató con 1 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,20 ml, 0,20 mmoles) y se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (2 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron dando un residuo en bruto. Esta amina intermedia se usó sin más purificación. Una disolución de la amina en etanol (1 ml) se trató con 6-bromo-9H-purina (31 mg, 0,16 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (24 ml, 0,14 mmoles) y luego se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA, a la velocidad de flujo de 30 ml/min). CL-EM para $C_{22}H_{20}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 398,1.

Ejemplo de referencia 50. Sal de ácido trifluoroacético de 2-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



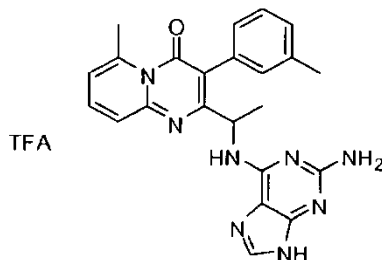
10 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9H-purina en la Etapa 5). CL-EM para $C_{22}H_{21}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 413,0.

15 **Ejemplo de referencia 51. Sal de ácido trifluoroacético de 6-metil-3-(3-metilfenil)-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



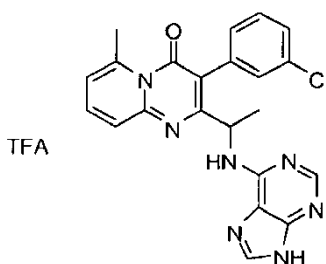
25 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (3-metilfenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{23}H_{22}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 411,9.

30 **Ejemplo de referencia 52. Sal de ácido trifluoroacético de 2-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-metil-3-(3-metilfenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



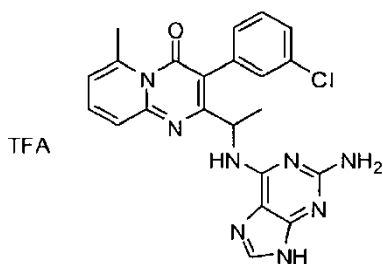
40 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (3-metilfenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9H-purina en la Etapa 5). CL-EM para $C_{23}H_{23}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 427,0.

45 **Ejemplo de referencia 53. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(3-clorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



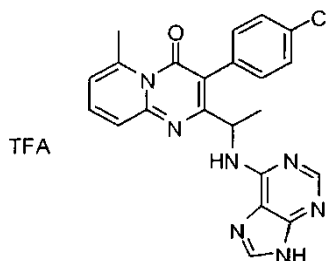
60 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (3-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{22}H_{19}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 432,1.

Ejemplo de referencia 54. Sal de ácido trifluoroacético de 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3-clorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



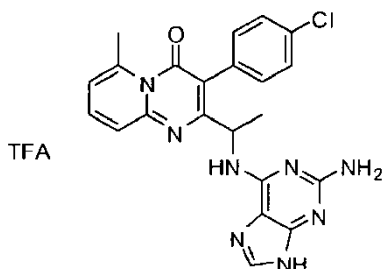
15 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (3-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en la Etapa 5). CL-EM para $C_{22}H_{20}ClN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 447,1.

20 **Ejemplo de referencia 55. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(4-clorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona**



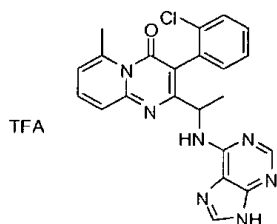
35 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (4-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{22}H_{19}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 432,1.

40 **Ejemplo de referencia 56. Sal de ácido trifluoroacético de 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(4-clorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona**



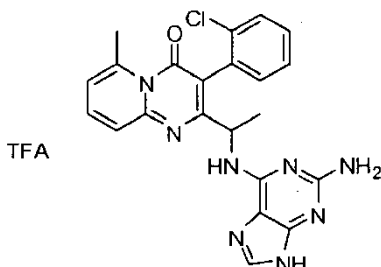
50 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (4-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en la Etapa 5). CL-EM para $C_{22}H_{20}ClN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 447,1.

55 **Ejemplo de referencia 57. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-clorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona**



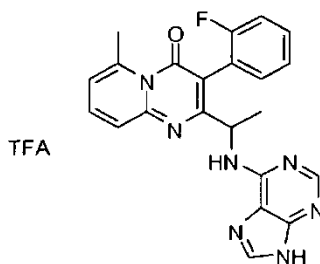
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (2-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) como una mezcla de atropisómeros. CL-EM para $C_{22}H_{19}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 432,1.

5 **Ejemplo de referencia 58. Sal de ácido trifluoroacético de 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-(2-clorofenil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



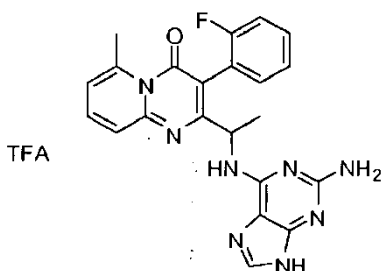
20 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (2-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9H-purina en la Etapa 5) como una mezcla de atropisómeros. CL-EM para $C_{22}H_{20}ClN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 447,1.

25 **Ejemplo de referencia 59. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (2-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{22}H_{19}FN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 416,1.

40 **Ejemplo de referencia 60. Sal de ácido trifluoroacético de 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-(2-fluorofenil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

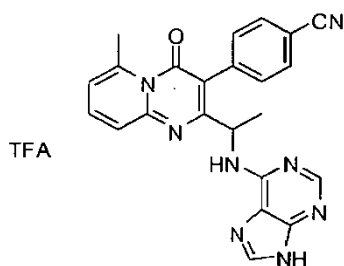


55 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (2-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9H-purina en la Etapa 5). CL-EM para $C_{22}H_{20}FN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 431,1.

60 **Ejemplo de referencia 61. Sal de ácido trifluoroacético de 4-{6-metil-4-oxo-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il}benzonitrilo**

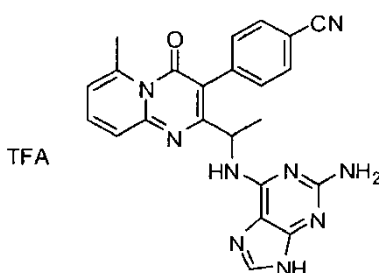
60

65



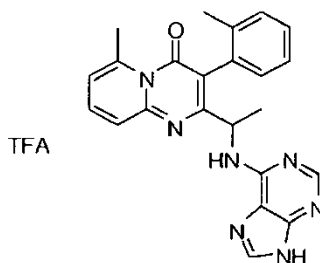
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (4-cianofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{23}H_{19}N_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 423,1$.

15 **Ejemplo de referencia 62. Sal de ácido trifluoroacético de 4-(2-((1-(2-amino-9H-purin-6-yl)amino)etil)-6-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo**



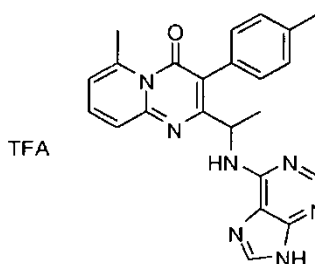
30 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (4-cianofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9H-purina en la Etapa 5). CL-EM para $C_{23}H_{20}N_9O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 438,2$.

35 **Ejemplo de referencia 63. Sal de ácido trifluoroacético de 6-metil-3-(2-metilfenil)-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



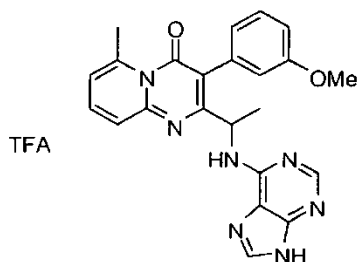
50 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (2-metilfenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil))paldio en la Etapa 4) y carbonato de potasio (en lugar de carbonato sódico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{23}H_{22}N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 412,1$.

55 **Ejemplo de referencia 64. Sal de ácido trifluoroacético de 6-metil-3-(4-metilfenil)-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



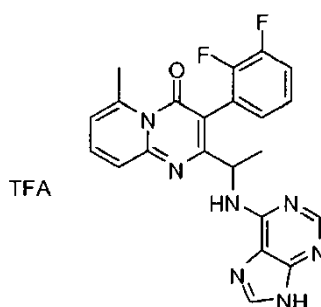
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (4-metilfenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4) y carbonato de potasio (en lugar de carbonato sódico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{23}H_{22}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 412,1.

Ejemplo de referencia 65. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(3-metoxifenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



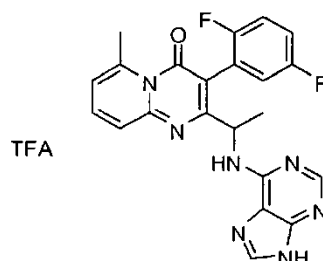
20 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido 3-metoxifenilborónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4) y carbonato de potasio (en lugar de carbonato sódico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{23}H_{22}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 428,1.

Ejemplo de referencia 66. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2,3-difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



40 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (2,3-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4) y carbonato de potasio (en lugar de carbonato sódico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 434,2.

Ejemplo de referencia 67. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2,5-difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

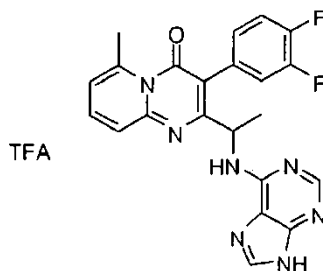


60 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (2,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4) y carbonato de potasio (en lugar de carbonato sódico en la Etapa 4). CL-EM para $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 434,1.

Ejemplo de referencia 68. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(3,4-difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

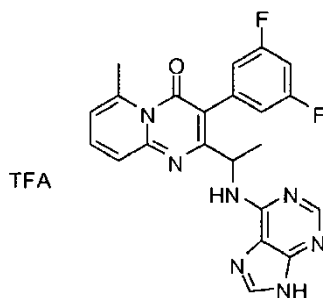
5
10

ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



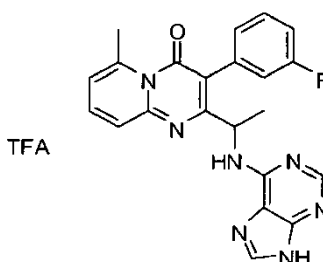
15 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (3,4-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil))paladio en la Etapa 4) y carbonato de potasio (en lugar de carbonato sódico en la Etapa 4). CL-EM para C₂₂H₁₈F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 434,0.

20 **Ejemplo de referencia 69. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(3,5-difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona**



35 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil))paladio en la Etapa 4). CL-EM para C₂₂H₁₈F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 434,0. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,80 (s a, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,7, 9,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,29 - 5,20 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

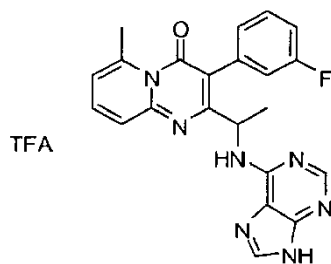
45 **Ejemplo de referencia 70. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(3-fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona**



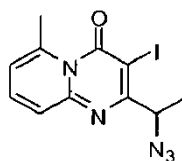
55 El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (3-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil))paladio en la Etapa 4). CL-EM para C₂₂H₁₉FN₇O (M+H)⁺: m/z = 416,1. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,85 (s a, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,31 - 5,20 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

60 **Ejemplo de referencia 71 y Ejemplo de referencia 72. Enantiómeros individuales de sal de ácido trifluoroacético de 3-(3-fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona**

65

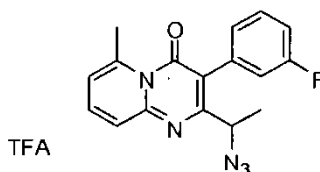


15 *Etapa 1. Separación quiral de 2-(1-azidoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*



25 La mezcla racémica de 2-(1-azidoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona se separó por HPLC (Chiralcel OJ-H, eluyendo con 30 % de etanol/70 % de hexanos, a la velocidad de flujo de 20 ml/min) dando los dos enantiómeros individuales (tiempos de retención = 21,6 min, 27,2 min). Ambos picos se avanzaron a la siguiente etapa.

30 *Etapa 2. Enantiómeros individuales de sal de ácido trifluoroacético de 2-(1-azidoetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

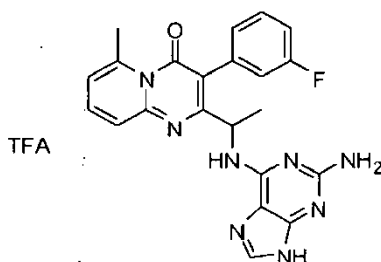


40 Los compuestos deseados se prepararon según el procedimiento del Ejemplo de referencia 49, Etapa 4, usando el pico 1 y el pico 2 de 2-(1-azidoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y ácido (3-fluorofenil)borónico como materiales de partida después de la purificación por RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05 % de TFA, a la velocidad de flujo de 60 ml/min). Del pico 1: CL-EM para C₁₇H₁₅FN₅O (M+H)⁺: m/z = 324,1. Del pico 2: CL-EM para C₁₇H₁₅FN₅O (M+H)⁺: m/z = 323,9.

45 *Etapa 3. Enantiómeros individuales de sal de ácido trifluoroacético de 3-(3-fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

50 Los compuestos deseados se prepararon según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49, Etapa 5, usando los enantiómeros individuales de la sal de ácido trifluoroacético de 2-(1-azidoetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y el ácido (3-fluorofenil)borónico como materiales de partida. Ejemplo de referencia 71 (del pico 1): CL-EM para C₂₂H₁₉FN₇O (M+H)⁺: m/z = 415,9.; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,78 (s a, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 7,8, 7,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Ejemplo de referencia 72 (del pico 2): CL-EM para C₂₂H₁₉FN₇O (M+H)⁺: m/z = 416,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,78 (s a, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 6,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

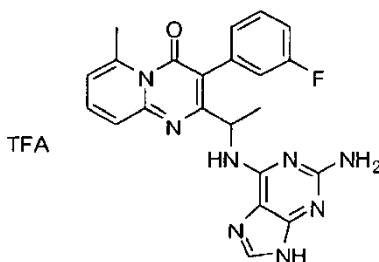
55 **Ejemplo de referencia 73. Sal de ácido trifluoroacético de 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



65

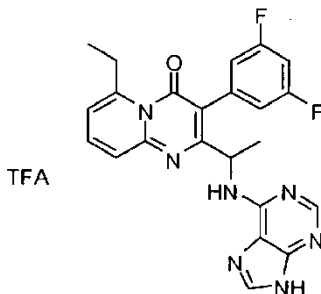
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando ácido (3-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis {di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en la Etapa 5). CL-EM para C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 74 y Ejemplo de referencia 75. Enantiómeros individuales de sal de ácido trifluoroacético de 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



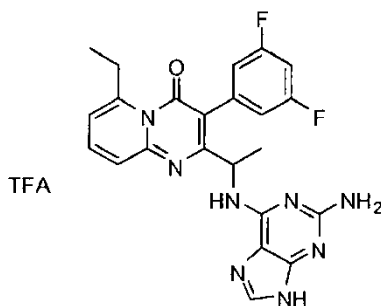
Los compuestos deseados se prepararon según el procedimiento de Ejemplo de referencia 71 y 72. 2-Amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en la Etapa 5). Ejemplo de referencia 74 (del pico 1): C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,27 - 7,13 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,25 - 5,18 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). Ejemplo de referencia 75 (del pico 2): C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,9, 7,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,25 - 5,18 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 76. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(3,5-difluorofenil)-6-etil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



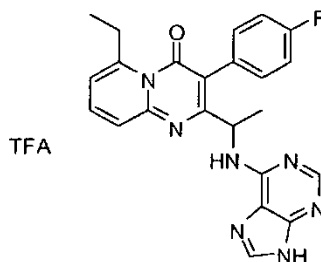
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando 6-etilpiridin-2-amina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en la Etapa 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4). CL-EM para C₂₃H₂₀F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 448,2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,57 - 8,44 (m, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,12 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,30 - 5,17 (m, 1H), 3,33 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 77. Sal de ácido trifluoroacético de 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3,5-difluorofenil)-6-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



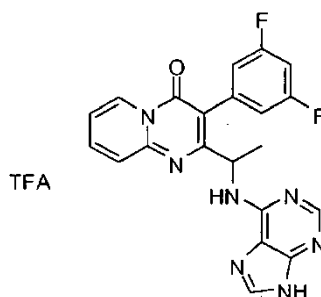
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando 6-etilpiridin-2-amina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en la Etapa 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil))paladio en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en la Etapa 5). CL-EM para C₂₃H₂₁F₂N₈O (M+H)⁺: m/z = 463,2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,16 (m, 3H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 5,26 - 5,16 (m, 1H), 3,35 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 78. Sal de ácido trifluoroacético de 6-etil-3-(4-fluorofenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



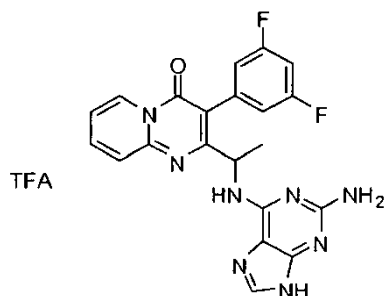
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando 6-etilpiridin-2-amina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en la Etapa 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (4-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil))paladio en la Etapa 4). CL-EM para C₂₃H₂₁FN₇O (M+H)⁺: m/z = 430,2.

Ejemplo de referencia 79. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(3,5-difluorofenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



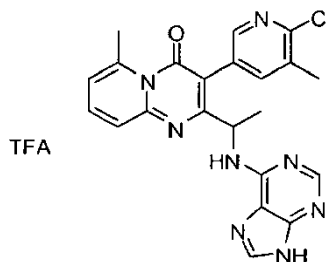
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando 2-piridinamina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en la Etapa 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil))paladio en la Etapa 4). CL-EM para C₂₁H₁₆F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 420,0. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,96(d, *J*=7,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,01 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 6,7, 6,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,16 (m, 3H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 80. Sal de ácido trifluoroacético de 2-[1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil]-3-(3,5-difluorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



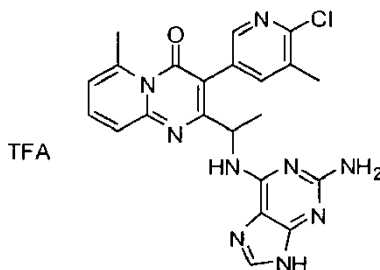
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando 2-piridinamina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en la Etapa 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en la Etapa 5). CL-EM para C₂₁H₁₇F₂N₈O (M+H)⁺: m/z = 435,0. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,82 - 8,72 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,0, 5,6 Hz, 1H), 7,30-7,07 (m, 5H), 5,32-5,22 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 81. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



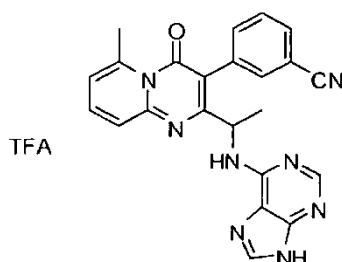
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4). CL-EM para C₂₂H₂₀ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 446,9. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,37 (s a, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 82. Sal de ácido trifluoroacético de 2-[1-(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil]-3-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



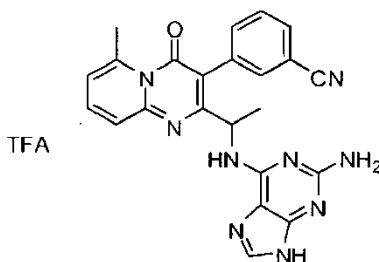
El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en la Etapa 5). CL-EM para C₂₂H₂₁ClN₉O (M+H)⁺: m/z = 462,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,74 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 83. Sal de ácido trifluoroacético de 3-{6-metil-4-oxo-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}benzonitrilo



El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (3-cianofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil)paladio en la Etapa 4). CL-EM para C₂₃H₁₉N₈O (M+H)⁺: m/z = 422,9. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (s a, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,24 - 5,15 (s a, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 84. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)benzonitrilo



El compuesto deseado se preparó según el procedimiento de Ejemplo de referencia 49 usando *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en la Etapa 2), ácido (3-cianofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en la Etapa 4), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (en lugar de dicloro(bis(di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil)paladio en la Etapa 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en la Etapa 5). CL-EM para C₂₃H₂₀N₈O (M+H)⁺: m/z = 438,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,73 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (s a, 2H), 7,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,21 - 5,15 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo A1: Ensayo de enzima PI3K

Se compró el kit de ensayo luminiscente de cinasa PI3 que incluye sustrato de cinasa de lípido, D-miofosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P₂) D(+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, ligado en 3-O-fosfo (PIP₂), proteína detectora biotinilada I(1,3,4,5)P₄, PI(3,4,5)P₃, de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Se compró el kit de detección AlphaScreen™ GST que incluye perlas donantes yceptoras de PerkinElmer Life Sciences (Waltham, MA). PI3Kδ (p110δ/p85α) se compró de Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, HEPES y CHAPS se compraron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Ensayo AlphaScreen™ para PI3Kδ

La reacción de cinasa se realizó en placa REMP de 384 pocillos de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 40 μl. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2 %. Los ensayos de PI3K se llevaron a cabo a temperatura ambiente en HEPES 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, DTT 5 mM y CHAPS al 0,04 %. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final que consistió en PIP₂ 20 μM, ATP 20 μM, PI3Kδ 1,2 nM se incubó durante 20 min. Entonces, 10 μl de la mezcla de reacción se transfirieron a 5 μl de I(1,3,4,5)P₄ biotinilada 50 nM en tampón de extinción: HEPES 50 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 10 mM, DTT 5 mM, 0,1 % de Tween-20, seguido de la adición de 10 μl de perlas donantes yceptoras de AlphaScreen™ en suspensión en tampón de extinción que contenía proteína detectora PI(3,4,5)P₃ 25 nM. La concentración final de tanto las perlas donantes comoceptoras es 20 mg/ml. Después de tapar la placa, la placa se incubó en una localización oscura a temperatura ambiente durante 2 horas. La actividad del producto se determinó en un lector de microplacas Fusion-alpha (Perkin-Elmer). La determinación de CI₅₀ se realizó ajustando la curva de porcentaje de actividad de control frente al log de la concentración del inhibidor usando el software GraphPad Prism 3.0.

Ejemplo A2: Ensayo de enzima PI3K

Materiales: Se compró sustrato de lípido cinasa, fosfoinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂), de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Las isoformas α, β, δ y γ de PI3K se compraron de Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se compraron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). se compraron de Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se compraron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

La reacción de cinasa se realizó en placa de 96 pocillos de fondo claro de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 24 μl. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes

de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 0,5 %. Los ensayos de PI3K se llevaron a cabo a temperatura ambiente en MOPS 20 mM, pH 6,7, MgCl₂ 10 mM, DTT 5 mM y CHAPS al 0,03 %. La mezcla de reacción se preparó conteniendo PIP250 μM, cinasa y concentración variable de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP que contenía 2,2 μCi de [γ -³³P]ATP a una concentración final de 1000 μM. La concentración final de las isoformas α , β , δ y γ de PI3K en el ensayo fue 1,3, 9,4, 2,9 y 10,8 nM respectivamente. Las reacciones se incubaron durante 180 min y se terminaron mediante la adición de 100 μl de fosfato de potasio 1 M a pH 8,0, tampón de extinción EDTA 30 mM. Entonces, una alícuota de 100 μl de la disolución de reacción se transfirió a placa de filtro de PVDF de 0,45 μm Millipore MultiScreen IP de 96 pocillos (la placa de filtro se humedeció previamente con 200 μl de etanol al 100 %, agua destilada y fosfato de potasio 1 M a pH 8,0, respectivamente). La placa de filtro se aspiró en un colector de Millipore a vacío y se lavó con 18 x 200 μl de tampón de lavado que contenía fosfato de potasio 1 M a pH 8,0 y ATP 1 mM. Después de secar por aspiración y transferencia, la placa se secó al aire en una estufa de incubación a 37 °C durante la noche. Entonces, el adaptador Packard TopCount (Millipore) se unió a la placa, seguido de la adición de 120 μl de mezcla de centelleo Microscint 20 (Perkin Elmer) en cada pocillo. Después de taparse la placa, la radiactividad del producto se determinó por recuento de centelleo en Topcount (Perkin-Elmer). La determinación de CI₅₀ se realizó ajustando la curva de porcentaje de actividad de control frente al log de la concentración del inhibidor usando el software GraphPad Prism 3.0. Los compuestos que tienen un valor de CI₅₀ de 10 μM o menos se consideran activos. Véase la Tabla 1 para datos relacionados con los compuestos de la invención.

20 **Ejemplo A3: Ensayo de proximidad de centelleo de PI3K δ**

Materiales

Se compró [γ -³³P]ATP (10 mCi/ml) de Perkin-Elmer (Waltham, MA). El sustrato de lípido cinasa, D-mio-fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P₂) D(+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, ligado en 3-O-fosfo (PIP₂), CAS 204858-53-7, se compró de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). PI3K δ (p110 δ /p85 α) se compró de Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se compraron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Las perlas de centelleo YSi SPA de aglutinina de germen de trigo (WGA) se compraron de GE Healthcare Life Sciences (Piscataway, NJ).

La reacción de cinasa se realizó en placa blanca de matriz de 384 pocillos de poliestireno de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 μl. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 0,5 %. Los ensayos de PI3K se llevaron a cabo a temperatura ambiente en MOPS 20 mM, pH 6,7, MgCl₂ 10 mM, DTT 5 mM y CHAPS al 0,03 %. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final consistió en PIP₂ 20 μM, ATP 20 μM, 0,2 μCi de [γ -³³P] ATP, PI3k δ 4 nM. Las reacciones se incubaron durante 210 min y se terminaron mediante la adición de 40 μl de perlas SPA en suspensión en tampón de extinción: fosfato de potasio 150 mM a pH 8,0, 20 % de glicerol, EDTA 25 mM, ATP 400 μM. La concentración final de las perlas SPA fue 1,0 mg/ml. Después de tapar la placa, las placas se agitaron durante la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos, la radiactividad del producto se determinó por recuento de centelleo en Topcount (Perkin-Elmer). La determinación de CI₅₀ se realizó ajustando la curva de porcentaje de actividad de control frente al log de la concentración del inhibidor usando el software GraphPad Prism 3.0.

Tabla 1. Datos de IC_{50} para ensayos de enzimas PI3K δ A1, A2 o A3*

Ejemplo	PI3K δ^a IC_{50} (nM)	PI3K δ^b IC_{50} (nM)	PI3K α^c IC_{50} (nM)	PI3K β^c IC_{50} (nM)	PI3K γ^c IC_{50} (nM)	
5	1	+++	+++			
	2	++	+			
	3	+++	+++			
10	4	+++	++			
	5	+++	++			
	6	+++	+++			
15	7	+++	++			
	8	++	+			
	9	+	+	++++	++++	++
20	10	+	+	++++	++++	++++
	11	+	+	++++	++++	+++
	12	+	+			
25	13	+	+	++++	++++	+++
	14	++	++			
	15	+	+	++++	++++	++++
30	17		+++			
	18		+++			
	19		+++			
35	20		+			
	21		+			
	22		++			
40	23		+			++++
	24		++++			
	25		++++			
45	26		+++			
	27		+++			
	28		++++			
50	29		++++			
	30	+	+	++++	++++	++++
	31		+++			
55	32		++			
	33		+			
	34		+			
60	35		++			
	36		+++			
	37		+++			

65

(continuación)

	Ejemplo	PI3K δ^a IC ₅₀ (nM)	PI3K δ^b IC ₅₀ (nM)	PI3K α^c IC ₅₀ (nM)	PI3K β^c IC ₅₀ (nM)	PI3K γ^c IC ₅₀ (nM)
5	38		++			
	39		1 st peak: +++ 2 nd peak: +			
10	40		+			
	41		++			
	42		+++			
15	43		1 st peak: +++ 2 nd peak: +			
	44	+	+	++++	++++	++++
20	45		+			
	46		+			
	47		+++			
25	48		++			
	49		+			
	50		+			
30	51		+++			
	52		+			
	53		+++			
35	54		+			
	55		++++			
	56		++++			
40	57		+			
	58		+			
	59		+			
45	60		+			
	61		++++			
	62		+++			
	63		+++			
50	64		+			
	65		+			
55	66		+			
	67		+			
	68		+++			
	69		+++			
60	70		++			
	71		+			++++
	72		++++			
65	73		+			

(continuación)

Ejemplo	PI3K δ^a IC ₅₀ (nM)	PI3K δ^b IC ₅₀ (nM)	PI3K α^c IC ₅₀ (nM)	PI3K β^c IC ₅₀ (nM)	PI3K γ^c IC ₅₀ (nM)
5	74	+			
	75	++++			
	76	+++			
10	77	++			
	78	+			
	79	++++			
15	80	+++			
	81	++++			
	82	++++			
20	83	+++			
	84	++			
25	* "+" =<50nM; "++" = 50-100 nM; "+++ "= 100-500 nM; "++++" = >500 nM. a. Resultados en esta columna fueron obtenidos por Assay A1, salvo ejemplos 15, 30 y 44 se usó A2. b. Resultados en esta columna fueron obtenidos por Assay A3. c. Resultados en esta columna fueron obtenidos por Assay A2.				

30

Ejemplo B1: Ensayo de proliferación de linfocitos B

35

Para adquirir linfocitos B, CMSP humana se aislaron de la sangre periférica de donantes sin fármaco normales por centrifugación en gradiente de densidad convencional en Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y se incubaron con microperlas anti-CD19 (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Entonces, los linfocitos B se purificaron por inmunoselección positiva usando autoMacs (Miltenyi Biotech) según las instrucciones del fabricante.

40

Los linfocitos B purificados (2 x 10⁵/pocillo/200 µl) se cultivaron en placas de unión ultra-baja de 96 pocillos (Corning, Corning, NY) en RPMI 1640, 10 % de SBF y F(ab')₂ de cabra anti-IgM humana (10 µg/ml) (Invitrogen, Carlsbad, CA), en presencia de diferente cantidad de compuestos de prueba, durante tres días. Entonces se añadió [³H]-timidina (1 µCi/pocillo) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS a los cultivos de linfocitos B durante 12 h adicionales antes de que la radiactividad incorporada se separara por filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) y se midiera por recuento de centelleo líquido con un TopCount (Packard Bioscience). Los compuestos que tienen un valor de CI₅₀ de 10 µM o menos se consideran activos. Véase la Tabla 2 para datos relacionados con compuestos de la invención.

50

55

60

65

Tabla 2. Datos de CI_{50} para ensayo de proliferación de linfocitos B*

Fiempo	B cell IC_{50} (nM)
1	+
2	+++
3	+
4	+
5	+
6	++
7	++++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
15	+
30	+
44	+
71	+
* "+" = <50 nM; "++" = 50-100 nM; "++++" = 100-500 nM; "++++" = >500 nM.	

Se compró la línea de células de Pfeiffer (linfoma difuso de linfocitos B grandes) de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvo en el medio de cultivo recomendado (RPMI y 10 % de SBF). Para medir la actividad antiproliferación de los envíos de PI3K δ , las células de Pfeiffer se sembraron con el medio de cultivo (2×10^3 células / pocillo/ por 200 μ l) en placas de unión ultra-baja de 96 pocillos (Corning, Corning, NY) en presencia o ausencia de un intervalo de concentración de compuestos de prueba. Después de 3-4 días se añadió entonces [3 H]-timidina (1 μ Ci/pocillo) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS al cultivo celular durante 12 h adicionales antes de que la radiactividad incorporada se separara por filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) y se midiera por recuento de centelleo líquido con un TopCount (Packard Bioscience). Los compuestos que tienen un valor de CI_{50} de 10 μ M o menos se consideran activos. Véase la Tabla 3 para datos relacionados con compuestos de la invención.

Tabla 3. Datos de IC_{50} para ensayo de proliferación de células de Pfeiffer*

	Ejemplo	IC_{50} (nM)
5	1	+++
	2	+
10	3	+++
	4	+++
	5	++
15	6	+++
	7	++++
20	8	+
	9	+
	10	+
25	11	+
	12	+++
30	13	+
	14	+++++
	15	+
35	17	+++
	18	++
40	19	+++++
	20	++
45	21	++

50

55

60

65

(Continuación)

	22	+++
5	23	+
	24	+++
	25	++++
10	27	+++
	30	+
	31	+++
15	32	+
	33	+
	34	+
20	35	+
	36	++
	37	++
25	38	++
	39	First peak: +++ Second peak: +
30	40	++
	41	++
	42	+++
35	43	First peak: +++ Second peak: +
	44	+
40	45	++
	46	+
	48	++
45	49	++
	50	+
	51	+++
50	52	++
	53	++
	54	++
55	57	++
	58	+
	59	+++
60	60	++
	62	++++
	63	+++
65	64	++

(continuación)

5	65	++
	66	+++
	67	++
10	68	++++
	69	++
	70	+
15	71	+
	72	++++
	73	+
20	74	+
	75	++++
25	76	+++
	77	+
	78	+++
30	80	+++
	83	+++
35	84	+++
40	* "+" = <50 nM; "++" = 50-100 nM; "+++" = 10-500 nM; "++++" = 500-1000 nM; "+++++" = >1000 nM.	

Ejemplo C: Ensayo de fosforilación de Akt

45 Se obtuvieron células de Ramos (linfocito B de linfoma de Burkitt) de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvieron en RPMI 1640 y 10 % de SBF. Las células (3×10^7 células /tubo/3 ml en RPMI) se incubaron con diferentes cantidades de compuestos de prueba durante 2 h a 37 °C y luego se estimularon con F(ab')₂ de cabra anti-IgM humana (5 µg/ml) (Invitrogen) durante 17 min en un baño de agua de 37 °C. Las células estimuladas se centrifugaron a 4 °C con centrifugación y los extractos de células completas se prepararon usando 300 µl de tampón de lisis (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Los lisados resultantes se sonicaron y los sobrenadantes se recogieron. El nivel de fosforilación de Akt en los sobrenadantes se analizó usando kits de ELISA tipo sándwich de fosfo-Akt1 (Ser473) PathScan (Cell Signaling Technology) según las instrucciones del fabricante.

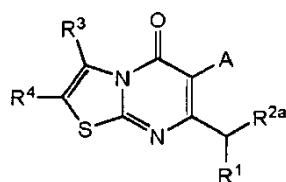
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula IId:



IId

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;

R¹ es NR^AR^B;

R^{2a} es H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R³ y R⁴ están independientemente seleccionados de H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R^A es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R^B está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

Cy¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;

(i) piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

(k) heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d; o

(l) pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^A es

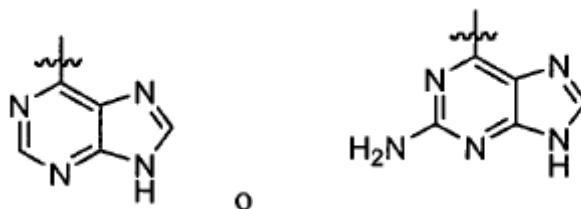
(a) heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

(b) heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

(c) purinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -(alquil C₁₋₄)-Cy¹, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

(d) purinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; o

(e)



4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^B es (a) seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; o (b) H.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{2a} es

(a) H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2},

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$;

(b) halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

(c) H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆; o

(d) metilo o etilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es

(a) halógeno, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

(b) H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} o alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

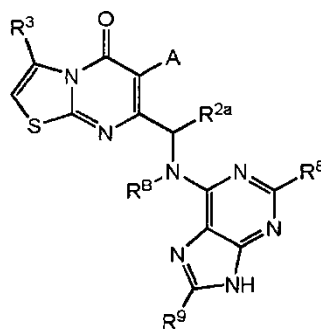
(c) H o alquilo C₁₋₆;

(d) alquilo C₁₋₆; o

(e) metilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es (a) seleccionado de H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; o (b) H.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula IIg:



IIg

en el que R⁸ y R⁹ están independientemente seleccionados de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}SC(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN y OR^a;

R¹ es NR^aR^b;

R^{2a} es alquilo C₁₋₆;

R³ y R⁴ están independientemente seleccionados de H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3} y alquilo C₁₋₆; en los que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo;

R^A es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a1} y NR^{c1}R^{d1};
R^B es H;

cada R^a está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ está
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo; y
cada R^{a3} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

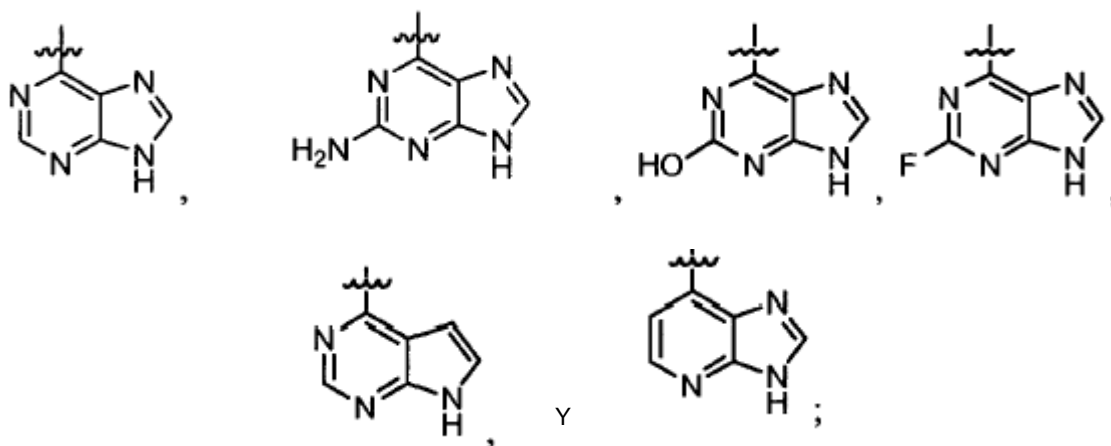
A es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2
ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN y OR^a;

R¹ es NR^AR^B;

R^{2a} es alquilo C₁₋₆;

R³ y R⁴ están independientemente seleccionados de H, halógeno, CN, NO₂, OR^{a3} y alquilo C₁₋₆; en los que
dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente
seleccionados de halo;

R^A está seleccionado de:



R^B es H;

cada R^a está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆; y

cada R^{a3} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, (a) seleccionado de:

3-metil-6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-3-metil-6-fenil-5H-[1,3] tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[(3-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[(3,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; y

3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, o una sal
farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriormente mencionados; o

(b) seleccionado de:

6-[(3,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[(3,5-difluorofenil)-7-[1-[(2-fluoro-9H-purin-6-il)amino]etil]-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[(4-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[(3,5-difluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-[1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil]-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[(3-fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-6-(4-metilfenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

- 7-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-clorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 7-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 7-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 7-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 5 6-((3-clorofenil)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 6-((3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 7-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 7-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-clorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 6-((2-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 10 6-((2,3-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 6-((5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 6-((2-clorofenil)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 6-((2,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 15 6-((3-Fluorofenil)-7-[(1*S*)-1-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-ilamino)etil]-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 6-((3-Fluorofenil)-7-[(1*S*)-1-(2-hidroxi-9*H*-purin-6-il)amino]etil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona; y
 6-((3-Fluorofenil)-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-3-(trifluorometil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriormente mencionados.
12. El compuesto de la reivindicación 1, que es 7-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 20
13. El compuesto de la reivindicación 1, que es (S)-7-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 14. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en inhibir una actividad de una cinasa PI3K.
 30
16. El compuesto para su uso según la reivindicación 15, en el que PI3K está seleccionada del grupo que consiste en PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ .
17. El compuesto para su uso según la reivindicación 15, en el que dicho compuesto es un inhibidor selectivo para PI3K δ con respecto a uno o más de PI3K α , PI3K β y PI3K γ .
 35
18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está asociada a expresión o actividad anormal de una cinasa PI3K.
 40
19. El compuesto para su uso según la reivindicación 18, en el que dicha enfermedad es osteoartritis, reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria del intestino o esclerosis múltiple.
- 45 20. El compuesto para su uso según la reivindicación 18, en el que PI3K está (a) seleccionado del grupo que consiste en PI3K α , PI3K β , PI3K γ , y PI3K δ ; o (b) PI3K δ .
21. El compuesto para su uso según la reivindicación 18 en combinación con un inhibidor de cinasas que inhibe una cinasa distinta de una cinasa PI3K.
 50
22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar (a) una enfermedad inmunitaria en un paciente; (b) un cáncer; o (c) una enfermedad pulmonar.
- 55 23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar alergia o asma.
24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar síndrome de Sjögren.
 60
25. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar miastenia grave.
- 65 26. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar inflamación.

27. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar artritis.
- 5 28. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar artritis reumatoide.
29. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar lupus.
- 10 30. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar glomerulonefritis.
- 15 31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar un cáncer, en el que dicho cáncer es cáncer de mama, próstata, colon, endometrio, cerebro, vejiga, piel, útero, ovario, pulmón, pancreático, renal, gástrico o uno hematológico.
- 20 32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar un cáncer hematológico, en el que dicho cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda o leucemia mieloide crónica.
- 25 33. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar linfoma de linfocitos B.
- 30 34. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar linfoma difuso de linfocitos B grandes.
- 35 35. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar enfermedad pulmonar en el que dicha enfermedad pulmonar es lesión pulmonar aguda (LPA) o síndrome disneico del adulto (SDA).
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

FIG. 1

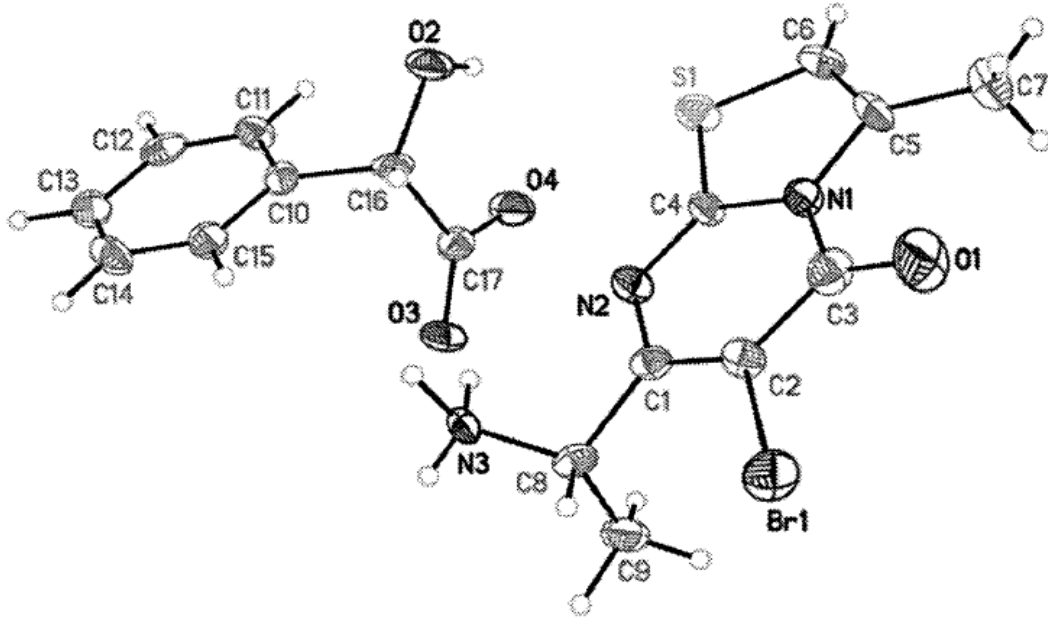


FIG. 2

