

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 545**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)

**C07D 491/14** (2006.01)

**C07D 495/14** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011 E 11808454 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2651951**

54 Título: **Compuestos tricíclicos inhibidores de la PI3K y métodos de uso**

30 Prioridad:

**16.12.2010 US 423694 P**

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

**03.03.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse, 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DOTSON, JENNAFER;  
HEALD, ROBERT ANDREW;  
HEFFRON, TIMOTHY;  
JONES, GRAHAM ELGIN;  
KRINTEL, SUSSIE LERCHE;  
MCLEAN, NEVILLE JAMES;  
NDUBAKU, CHUDI;  
OLIVERO, ALAN G.;  
SALPHATI, LAURENT;  
WANG, LAN y  
WEI, BINQING**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 530 545 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos inhibidores de la PI3K y métodos de uso

5 Ámbito de la invención

La invención se refiere en general a compuestos que tienen actividad anticancerosa o actividad antiinflamatoria y de modo más específico a compuestos que despliegan actividad contra la quinasa PI3. La invención se refiere también a métodos para utilizar los compuestos en el diagnóstico o tratamiento de células de mamíferos "in vitro", "in situ" o "in vivo" o de estados patológicos asociados.

10

Antecedentes de la invención

El fosfatidilinositol (abreviado a continuación como "PI") es uno de los muchos fosfolípidos encontrados en las membranas celulares, que desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelulares. La señalización celular a través de fosfoinosítidos fosforilados en posición 3' interviene en una gran variedad de procesos celulares, p.ej. la transformación maligna, la señalización de factores de crecimiento, la inflamación y la inmunidad (Rameh y col., *J. Biol. Chem.* **274**, 8347-8350, 1999). La enzima que interviene en la generación de estos productos fosforilados de señalización, la fosfatidilinositol-3-quinasa (también llamada quinasa PI-3 o PI3K), se identificó originalmente como actividad asociada a las oncoproteínas víricas y a las tirosina-quinazas de receptores de factores de crecimiento, que fosforilan al fosfatidilinositol (PI) y a sus derivados fosforilados en el hidroxilo de la posición 3' del anillo inositol (Panayotou y col., *Trends Cell. Biol.* **2**, 358-60, 1992).

15

20

Las fosfoinositido-3-quinazas (PI3K) son quinazas lípidas que fosforilan a los lípidos en el resto 3-hidroxilo del anillo inositol (Whitman y col., *Nature* **332**, 664, 1988). Los fosfolípidos fosforilados en posición 3 (PIP3s) generados por las PI3-quinazas actúan como segundos mensajeros que reclutan quinazas con dominios de unión lípidos (incluidas las regiones de homología de plectrina (PH)), como son la Akt y la quinasa-1 dependiente de fosfoinosítidos (PDK1). La unión de la Akt a las PIP3 de membrana provoca la traslocación de la Akt hacia la membrana plasmática, poniendo a la Akt en contacto con la PDK1, que es la que causa la activación de la Akt. La fosfatasa supresora tumoral, la PTEN, desfosforila a la PIP3 y, de este modo, actúa como regulador negativo de la activación de la Akt. Las quinazas PIP3 Akt y PDK1 son importantes para la regulación de muchos procesos celulares, incluida la regulación del ciclo celular, la proliferación, la supervivencia, la apoptosis y la motilidad y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como el cáncer, la diabetes y la inflamación inmune (Vivanco y col., *Nature Rev. Cancer* **2**, 489, 2002; Phillips y col., *Cancer* **83**, 41, 1998).

25

30

La principal isoforma de la quinasa PI3 en el cáncer es la quinasa PI3 del grupo I, la p110- $\alpha$  (alfa) (US 5824492; US 5846824; US 6274327). Otras isoformas intervienen en enfermedades cardiovasculares e inmuno-inflamatorias (Workman, P., *Biochem. Soc. Trans.* **32**, 393-396, 2004; Patel y col., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* (resumen LB-247), 95<sup>a</sup> Convención Anual, 27-31 de marzo de 2004, Orlando, Florida, EE.UU.; Ahmadi, K. y Waterfield, M.D., *Encyclopedia of Biological Chemistry* (Lennarz, W.J., Lano, M.D., coords.), Elsevier/Academic Press, 2004). El mecanismo de la quinasa PI3/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, ya que se espera que tales agentes inhiban la proliferación, inviertan la represión de la apoptosis y superen la resistencia a los agentes citotóxicos que surge en las células cancerosas. Ya se han descrito inhibidores de la quinasa PI3 (Folkes y col., *J. Med. Chem.* **51**, 5522-5532, 2008; Yaguchi y col., *Jour. of the Nat. Cancer Inst.* **98**(8), 545-556, 2006).

35

40

Los gliomas malignos son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en los adultos. En el glioblastoma (GBM), el subtipo más agresivo de los gliomas, la formación y el crecimiento del tumor parecen impulsados por la amplificación o sobreexpresión de productos genéticos que intervienen en la transducción de señales iniciada por el factor de crecimiento, actuando en cooperación con alteraciones genéticas que desbaratan el control del ciclo celular (Holland, E.C., *Nat. Rev. Genet.* **2**, 120-129, 2001). Entre las alteraciones genómicas descritas en el caso del GBM, la mutación PTEN y/o la delección son las más comunes, siendo su frecuencia estimada del 70-90% (Nutt, C., Louis, D.N., *Cancer of the Nervous System* (McGraw-Hill, Nueva York), 2<sup>a</sup> ed., pp. 837-847, 2005). Estos hallazgos junto con el valor de diagnóstico del estado de la PTEN en los casos de GBM (Phillips, H.S. y col., *Cancer Cell* **9**, 157-163, 2006) sugieren la importancia del mecanismo de la fosfoinositida-3-quinasa (PI3K)/Akt en la promoción de los tumores malignos gliales muy agresivos, así como las oportunidades de tratamiento con inhibidores de la PI3K que poseen propiedades, que les permiten atravesar la barrera hematoencefálica.

45

50

55

Los gliomas malignos se tratan con una combinación de cirugía, radiación y temozolomida (TEMODAR<sup>TM</sup>), pero estas terapias fracasan finalmente en una frecuencia elevada, debido a la recurrencia del tumor. Se requieren terapias adicionales para aportar concentraciones eficaces de fármacos eficaces al cerebro para tratar los trastornos de hiperproliferación, por ejemplo el glioblastoma y cáncer metastásico cerebral. Inhibidores de la PI3K de pequeña molécula se describen en la WO 2010/052569 A2; Hayakawa, et al. (2007) *Bioorg. Chem. Lett.* **17**:2438-2442; y US 2003/0236271 A1.

60

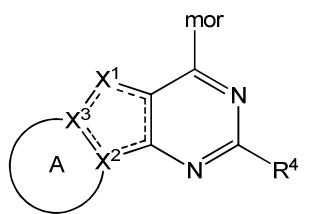
Resumen de la invención

El invento se define por medio de las reivindicaciones anexas. La descripción que sigue está sujeta a esta limitación. Todos los aspectos y realizaciones que están señaladas como "aspecto del invento" pero no cubiertos por las reivindicaciones son meramente aspectos de la presente divulgación y no forman parte del invento.

5 La invención se refiere en general a compuestos tricíclicos inhibidores de la PI3K de la fórmula I, que tienen actividad anticancerosa, actividad antiinflamatoria o propiedades inmunorreguladoras, y más específicamente a la actividad moduladora o inhibidora de la quinasa PI3. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de la quinasa PI3, por ejemplo las mutaciones o la sobreexpresión de estas proteínas. Por  
10 consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como el cáncer. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden ser útiles para tratar pacientes humanos de cáncer.

15 La invención se refiere también a métodos para utilizar los compuestos tricíclicos inhibidores de la PI3K de la fórmula I para el diagnóstico o para el tratamiento de células de mamíferos "in vitro", "in situ" o "in vivo", de organismos o los estados patológicos asociados.

Los compuestos de la fórmula I incluyen:



20 y a los estereoisómeros, los isómeros geométricos, los tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las líneas discontinuas indican un doble enlace opcional, pero por lo menos una línea discontinua es un doble enlace. Los sustituyentes tienen los significados aquí definidos.

25 En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto tricíclico inhibidor de la PI3K de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30 En otro aspecto de la invención se proporcionan métodos para inhibir la actividad de la quinasa PI3, que consisten en poner en contacto la quinasa PI3 con una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de la fórmula I.

35 En otro aspecto de la invención se proporcionan métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno hiperproliferativo modulados por las quinasas PI3, que consiste en administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de tales enfermedades o trastornos hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan al cáncer.

40 En otro aspecto de la invención se proporcionan métodos para prevenir o tratar un trastorno hiperproliferativo, que consiste en administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tengan propiedades antiproliferativas.

45 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención para tratar un cáncer de un mamífero modulado por la quinasa PI3.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

50 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención para tratar un cáncer de un mamífero modulado por la quinasa PI3.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un cáncer de un mamífero modulado por una quinasa PI3.

Un aspecto adicional de la invención es un compuesto de esta invención para el uso en el tratamiento de un cáncer de un mamífero modulado por una quinasa PI3.

Otro aspecto de la invención incluye kits que contienen un compuesto de la fórmula I, un recipiente y, opcionalmente, un prospecto o una etiqueta que indica un tratamiento.

5 Otro aspecto de la invención incluye métodos de obtención, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos de la fórmula I.

10 Otro aspecto de la invención incluye a los nuevos compuestos intermedios útiles para la obtención de los compuestos de la fórmula I.

#### Descripción detallada de las formas de ejecución ilustrativas

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas formas de ejecución de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. La invención se describirá en combinación con las formas de ejecución enumeradas, pero se da por supuesto que estas no están diseñadas para limitar la invención a dichas formas de ejecución. Al contrario, se pretende que la invención abarque todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención que se define en las reivindicaciones. Los expertos reconocerán que hay muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos, que podrían utilizarse para la puesta en práctica de la presente invención. La presente invención está limitada en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En el caso de que una o más de las citas de la bibliografía técnica, patentes y materiales similares incorporados difieran de o estén en contradicción con esta solicitud, incluidos pero sin limitarse a ellos los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, entonces esta solicitud prevalece.

#### Definiciones

El término "alquilo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a doce átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), dicho resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de ejecución, un resto alquilo tiene de uno a ocho átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o de uno a seis átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-di-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquileo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo divalente saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a doce átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), dicho resto alquileo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de ejecución, un resto alquileo tiene de uno a ocho átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o de uno a seis átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y similares.

El término "alquenilo" indica un resto hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a ocho átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp<sup>2</sup>, dicho resto alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos y incluye a los restos que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etilenilo o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y similares.

El término "alquencileno" indica un resto hidrocarburo divalente, de cadena lineal o ramificada, de dos a ocho átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp<sup>2</sup>, dicho resto alquenilo puede estar opcionalmente sustituido e incluye restos que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etilenileno o vinileno (-CH=CH-), alileno (-CH<sub>2</sub>CH=CH-) y similares.

El término "alquiniilo" indica un resto hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, de dos a ocho átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp, dicho resto alquiniilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

El término “alquinileno” indica un resto hidrocarburo divalente lineal o ramificado, de dos a ocho átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, dicho resto alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etinileno (-C≡C-), propinileno (propargileno, -CH<sub>2</sub>C≡C-) y similares.

Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, “anillo carbocíclico” y “cicloalquilo” indican un anillo no aromático monovalente, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), por ejemplo un anillo monocíclico de 7 a 12 átomos de carbono o un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono pueden estar dispuestos, por ejemplo, en forma de sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos de carbono pueden estar dispuestos en forma de sistema biciclo [5,6] o [6,6], o en forma de sistema de tipo puente como el biciclo[2.2.1]-heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclo-pent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclo-hex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

“Arilo” significa un resto hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) resultante de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema cíclico aromático original. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares como “Ar”. Arilo incluye a los restos bicíclicos que contienen un anillo aromático fusionado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a: restos derivados del benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

“Arileno” significa un resto hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) resultante de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema cíclico aromático original. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras ejemplares como “Ar”. El arileno incluye a los restos bicíclicos que contienen un anillo aromático fusionado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arileno típicos incluyen, pero no se limitan a: restos derivados del benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

Los términos “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” se emplean aquí de modo indistinto e indican un resto carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo), de 3 a unos 20 átomos en el anillo, en el que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, los demás átomos del anillo son C, en el que uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tenga de 3 a 7 eslabones (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O, P y S) o un biciclo que tenga de 7 a 10 eslabones (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos elegidos entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se han descrito en Paquette, Leo A., “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds”, una serie de monografías (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 a la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. 82, 5566, 1960. El “heterociclilo” incluye también a los restos heterociclo fusionados con un anillo saturado o parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico aromático o un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidín-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolizínilo y N-piridil-ureas. Los restos espiro están incluidos también dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de grupos heterocíclicos, en los que 2 átomos del anillo se han sustituido por restos oxo (=O) son el pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los restos heterociclo presentes están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

El término “heteroarilo” indica un resto aromático monovalente, cuyos anillos tienen 5, 6 ó 7 eslabones e incluye los sistemas de anillos fusionados (de los cuales por lo menos uno es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos elegidos con independencia entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos

heteroarilo son el piridinilo (incluido, por ejemplo, el 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluido, por ejemplo, el 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a través de un carbono (unión por carbono) o a través de un nitrógeno (unión por nitrógeno), si tal unión es posible. A guisa de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilo unidos a través de un carbono están unidos por la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, por la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, por la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, por la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, por la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, por la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, por la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, por la posición 2 ó 3 de una aziridina, por la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, por la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 de una quinolina o por la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 de una isoquinolina.

A título de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a través de un nitrógeno están unidos por la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, por la posición 2 de un isoindol o isoindolina, por la posición 4 de una morfolina y por la posición 9 de un carbazol o  $\beta$ -carbolina.

Los términos “tratar” y “tratamiento” indican tanto el tratamiento terapéutico como las medidas profilácticas o preventivas, en las que se pretende prevenir o frenar (reducir) el cambio o trastorno fisiológico no deseado, por ejemplo el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a: alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado patológico estabilizado (es decir, que no empeora), dilación o freno del progreso de la enfermedad, mejora y paliación del estado patológico o remisión (total o parcial), tanto detectable como indetectable. “Tratamiento” puede indicar también la prolongación de la supervivencia, si se compara con la supervivencia esperada de un sujeto que no reciba tratamiento. Las personas que necesitan tratamiento incluyen a aquellas que ya han contraído el estado patológico o trastorno y aquellas, en las que se intenta prevenir la aparición del estado patológico o trastorno.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, aquí descritos. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento puede reducir el número de las células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y con preferencia detener) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y con preferencia detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Según la medida, en la que el medicamento puede prevenir el crecimiento y/o puede matar las células cancerosas existentes, dicho medicamento podrá ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer puede medirse la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando el grado de respuesta (RR).

El término “cáncer” indica o describe el estado fisiológico de los mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular desregulado. Un “tumor” consta de una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a: carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o enfermedades linfoides malignas. Los ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen el cáncer de células escamosas (p.ej. el cáncer de células escamosas epiteliales), el cáncer pulmonar, incluido el cáncer pulmonar de células pequeñas, el cáncer pulmonar de células no pequeñas (“NSCLC”), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón, el cáncer de peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer gástrico o de estómago, incluido el cáncer gastrointestinal, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer cervical, el cáncer de ovarios, el cáncer de hígado, el cáncer de vejiga, el hepatoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer colorrectal, el carcinoma de endometrio o uterino, el carcinoma de las glándulas salivales, el cáncer de riñón o renal, el cáncer de próstata, el cáncer de vulva, el cáncer de tiroides, el carcinoma hepático, el carcinoma anal, el carcinoma de pene, así como el cáncer de cabeza y cuello.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil para el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Los grupos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenosas en husillo, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de

topoisomerasas, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de quinasa. Los agentes quimioterapéuticos incluyen a los compuestos empleados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: al erlotinib (TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluoruracilo, 5-fluor-uracilo, CAS n° 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR<sup>®</sup>, Lilly), PD-0325901 (CAS n° 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS n° 15663-27-1), carboplatino (CAS n° 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabi-ciclo[4,3,0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS n° 85622-93-1, TEMODAR<sup>®</sup>, TEMODAL<sup>®</sup>, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX<sup>®</sup>, ISTUBAL<sup>®</sup>, VALODEX<sup>®</sup>) y doxorubicina (ADRIAMICINA<sup>®</sup>), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: al oxaliplatino (ELOXATINA<sup>®</sup>, Sanofi), bortezomib (VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB<sup>®</sup>, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA<sup>®</sup>, Novartis), imatinib-mesilato (GLEEVEC<sup>®</sup>, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (inhibidor de la PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de la PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de la PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX<sup>®</sup>, AstraZeneca), leucovorina (ácido fólico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE<sup>®</sup>, Wyeth), lapatinib (TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR<sup>™</sup>, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR<sup>®</sup>, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA<sup>®</sup>, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR<sup>®</sup>, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA<sup>™</sup>, Johnson & Johnson), ABRAXANO<sup>™</sup> (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel de ingeniería de albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA<sup>®</sup>, AstraZeneca), cloranbucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL<sup>®</sup>, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA<sup>®</sup>, Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN<sup>®</sup>, NEOSAR<sup>®</sup>); sulfonatos de alquilo, por ejemplo el busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas por ejemplo la benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluidas la altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en especial la bulatacina y la bulatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en especial la criptoficina 1 y la criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos sus análogos sintéticos, el KW-2189 y el CB1-TM1); eleuterobina; pancreatistatina; una sarcodictiina; espongiatina; mostazas nitrogenadas, por ejemplo el clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato del óxido de la mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, por ejemplo la carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, por ejemplo los antibióticos de enediina (p.ej., caliqueamicina, caliqueamicina-gamma11, caliqueamicina-omega11 (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. **33**, 183-186, 1994); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, por ejemplo el clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos afines de antibióticos de la cromoproteína enediina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas por ejemplo la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos, por ejemplo el metotrexato y 5-fluoruracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, por ejemplo la denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, por ejemplo la fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampurina, tioguanina; análogos de pirimidina, por ejemplo la ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; yrógenos, por ejemplo la calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; compuestos contra la secreción de las glándulas suprarrenales, por ejemplo la aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenos de ácido fólico, por ejemplo el ácido frolinico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; desfosfamida; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiourea; lentinano; lonidainina; maitansinoides por ejemplo la maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etil-hidrazida; procarbazona; PSK<sup>®</sup> complejo de polisacárido (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (en especial la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósidos ("Ara-C"); ciclosfosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, por ejemplo el cisplatino y carboplatino; vinblastina; etoposido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINA<sup>®</sup>); novantrona;

teniposido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA<sup>®</sup>, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluormetilornitina (DMFO); retinoides, por ejemplo el ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los anteriores.

- 5 Se incluyen también en la definición de “agente quimioterapéutico” los siguientes: (i) agentes anti-hormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal en los tumores, por ejemplo los anti-estrógenos y los modulares de receptores selectivos de estrógenos (SERM), incluido por ejemplo el tamoxifeno (incluido el NOLVADEX<sup>®</sup>; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON<sup>®</sup> (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas, que inhiben las enzimas aromatasas, que regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, por ejemplo los 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASA<sup>®</sup> (acetato de megestrol), AROMASINA<sup>®</sup> (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR<sup>®</sup> (vorozol), FEMARA<sup>®</sup> (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX<sup>®</sup> (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos, por ejemplo la flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; también la troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano-nucleósido-citosina); (iv) inhibidores de proteína-quinasas, por ejemplo los inhibidores de la MEK (WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido-quinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, en especial los que inhiben la expresión de genes en mecanismos de señalización que intervienen en la proliferación celular aberrante, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, por ejemplo el oblimersen (GENASENSE<sup>®</sup>, Genta Inc.); (vii) ribozimas, por ejemplo los inhibidores de la expresión del VEGF (p.ej., ANGIOZIMA<sup>®</sup>) y los inhibidores de la expresión del HER2; (viii) las vacunas, por ejemplo las vacunas de terapia genética, por ejemplo, ALOVECTINA<sup>®</sup>, LEUVECTINA<sup>®</sup> y VAXID<sup>®</sup>; 20 PROLEUKINA<sup>®</sup> rIL-2; los inhibidores de la topoisomerasa 1, por ejemplo el LURTOTECAN<sup>®</sup>; ABARELIX<sup>®</sup> rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, por ejemplo el bevacizumab (AVASTINA<sup>®</sup>, Genentech); y las sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los anteriores.

Se incluyen también en la definición de “agente quimioterapéutico” los anticuerpos terapéuticos, por ejemplo el 25 alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTINA<sup>®</sup>, Genentech); cetuximab (ERBITUX<sup>®</sup>, Imclone); panitumumab (VECTIBIX<sup>®</sup>, Amgen), rituximab (RITUXAN<sup>®</sup>, Genentech/Biógeno Idec), pertuzumab (OMNITARG<sup>™</sup>, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado de fármaco-anticuerpo, gemtuzumab-ozogamicina (MYLOTARG<sup>®</sup>, Wyeth).

30 Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de la PI3K de la invención incluyen: al alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab-mertansina, cantuzumab-mertansina, cedelizumab, certolizumab-pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab-ozogamicina, inotuzumab-ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab-tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab. 40

Un “metabolito” es un producto generado por el metabolismo del cuerpo a partir de un compuesto especificado o de una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse aplicando métodos rutinarios, ya conocidas en la técnica y sus actividades pueden determinarse realizando ensayos como los aquí descritos. Tales productos pueden ser por ejemplo el resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, del compuesto administrado. Por 45 consiguiente, la invención incluye a los metabolitos de compuestos de la invención, incluidos los compuestos generados por un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para formar un producto metabólico del mismo.

50 El término “prospecto” se emplea para indicar las instrucciones que habitualmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos relativos al uso de tales productos terapéuticos.

El término “quiral” indica moléculas que tienen la propiedad de no ser superimponibles de su correspondiente imagen en el espejo, mientras que el término “aquiral” indica moléculas que son superimponibles sobre sus correspondientes imágenes en el espejo. 55

El término “estereoisómeros” indica compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en lo referente a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.



“Diastereómero” indica un estereoisómero que tiene dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son las imágenes en el espejo una de otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p.ej. puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse por procedimientos analíticos de alta resolución, por ejemplo la electroforesis y la cromatografía.

“Enantiómeros” indica dos estereoisómeros de un compuesto que son las imágenes no superimponibles en el espejo una de otra.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas que aquí se emplean son acordes en general con el manual de S.P. Parker, coord., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, Nueva York, 1984; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y existir, por tanto, en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los diastereómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como las mezclas de los mismos, como son las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se emplean para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su o sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar la rotación del plano de la luz polarizada causada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto que lleva el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes en el espejo uno de otro. Un estereoisómero específico puede designarse también como enantiómero y una mezcla de tales isómeros se suele denominar mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando una reacción o proceso químico se ha realizado de forma no estereoselectiva o no estereoespecífica. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” indican una mezcla equimolar de dos compuestos enantioméricos, desprovista de actividad óptica.

El término “tautómero” o “forma tautomérica” indica isómeros estructurales de diferentes energía, que son interconvertibles traspasando una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones realizadas por migración de un protón, por ejemplo las isomerizaciones ceto-enólicas e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones realizadas por reorganización de algunos de los electrones del enlace.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se emplea aquí para indicar las sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato (“mesilato”), etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, por ejemplo un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga del compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que los múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por consiguiente, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede obtenerse por cualquier método apropiado disponible en la técnica, por ejemplo por tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, por ejemplo el ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosídico, por ejemplo un ácido glucurónico o un ácido galacturónico, un alfa-hidroxi-ácido, por ejemplo el ácido cítrico o el ácido tartárico, un aminoácido, por ejemplo el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromático, por ejemplo el ácido benzoico o el ácido cinámico, un ácido sulfónico, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico o el ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede obtenerse por cualquier método apropiado, por ejemplo por tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo con una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales idóneas incluyen, pero no se limitan a: sales orgánicas derivadas de aminoácidos, por ejemplo de glicina y arginina, de amoníaco, de aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, por ejemplo la piperidina, morfolina y piperazina y las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio o litio.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición tiene que ser química y/o toxicológicamente compatible con otros ingredientes que forman parte de la formulación, y/o con el mamífero que tiene que tratarse con ella.

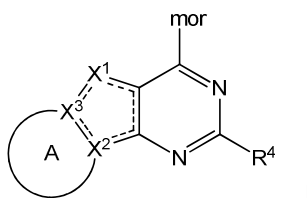
5 Un “solvato” indica la asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que pueden formar solvatos incluyen, pero no se limitan a: agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

10 Los términos “compuesto de esta invención”, “compuestos de la presente invención” y “compuestos de la fórmula I” incluyen a los compuestos de la fórmula I y a los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptable y profármacos de los mismos.

15 Cualquier fórmula o estructura aquí representada, incluidos los compuestos de la fórmula I, incluye también a los hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos y de las mezclas de los mismos.

Compuestos tricíclicos de la fórmula I inhibidores de la PI3K

20 La presente invención proporciona tricíclicos de la fórmula I inhibidores de la PI3K y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y/o trastornos modulados por las quinasas PI3. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

25 las líneas discontinuas indican un doble enlace opcional, pero por lo menos una línea discontinua es un doble enlace;

X<sup>1</sup> es S, O, N, NR<sup>a</sup>, CR<sup>1</sup>, C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> o -C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>O-;

X<sup>2</sup> es C, CR<sup>2</sup> o N;

X<sup>3</sup> es C, CR<sup>3</sup> o N;

30 A es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6 ó 7 eslabones, fusionado con X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup>, opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>;

R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-C(=O)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), y -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heteroarilo que tiene 5-20 átomos), dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO-CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;

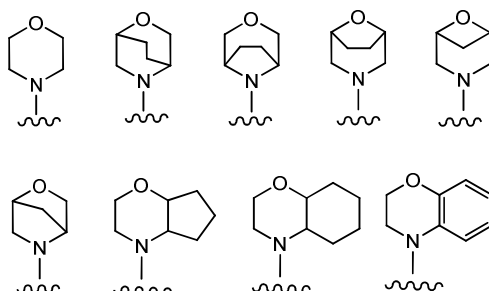
35 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;

40 R<sup>4</sup> se elige entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo y heteroarilo que tiene 5-20 átomos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>6</sup> elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>3</sub>), -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, bencilo, benciloxi, morfolinilo, morfolinometilo y 4-metilpiperazin-1-ilo; y

50 R<sup>5</sup> se elige con independencia entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-C(=O)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), y -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heteroarilo que tiene 5-20 átomos); o dos grupos R<sup>5</sup> geminales forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3, 4, 5 ó 6 eslabones, dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y

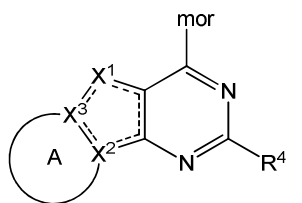
heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I,

-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>,  
 -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>,  
 -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;  
 mor se elige entre:



opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R<sup>7</sup> elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
 -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)F,  
 -C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)F, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>,  
 -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>,  
 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>,  
 -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

De modo más específico, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

las líneas discontinuas indican un doble enlace opcional, pero por lo menos una línea discontinua es un doble enlace;

X<sup>1</sup> es S, O, N, NR<sup>a</sup>, CR<sup>1</sup>, C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> o -C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>O-;

X<sup>2</sup> es C, CR<sup>2</sup> o N;

X<sup>3</sup> es C, CR<sup>3</sup> o N;

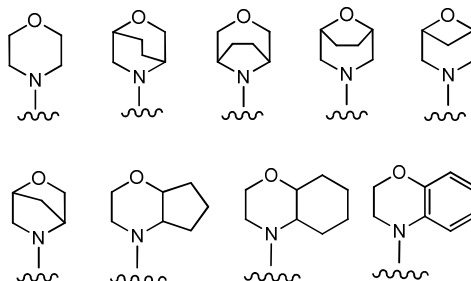
A es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6 ó 7 eslabones, fusionado con X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup>, opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>; R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -(alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(carbocicilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> heterocicilo), -(alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-C(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> heterocicilo), -(alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), y -(alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), dichos alquilo, alqueno, alquinilo, alqueno, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino, y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino, y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;

R<sup>4</sup> se elige entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>6</sup> elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>3</sub>), -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCO-CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, bencilo, benciloxi, morfolinilo, morfolinometilo y 4-metilpiperazin-1-ilo; y

R<sup>5</sup> se elige con independencia entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-C(=O)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), y -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>); o dos grupos R<sup>5</sup> geminales forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3, 4, 5 ó 6 eslabones, dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;

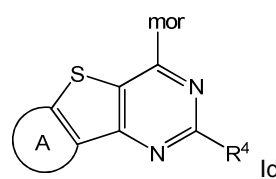
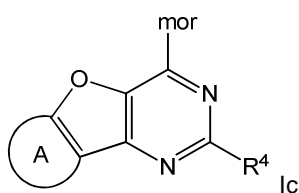
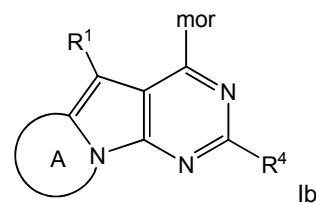
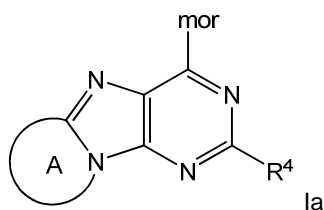
mor se elige entre:

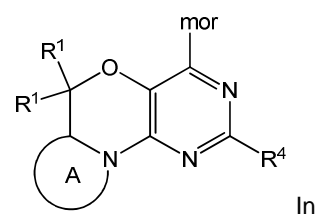
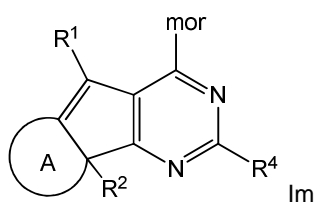
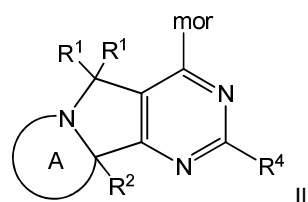
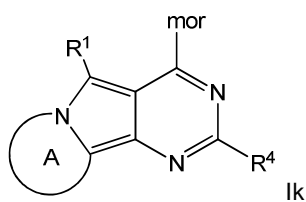
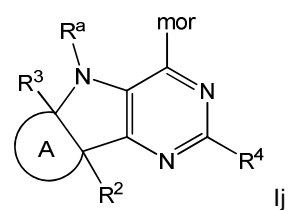
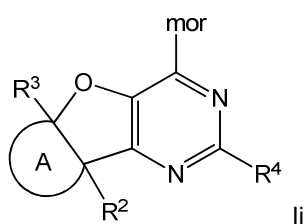
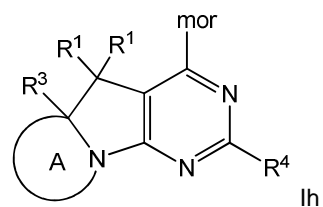
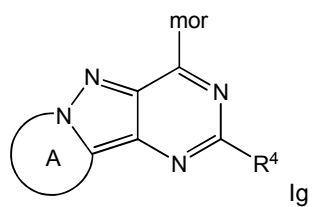
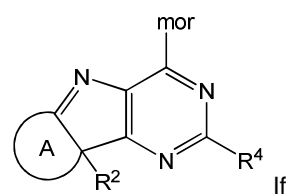
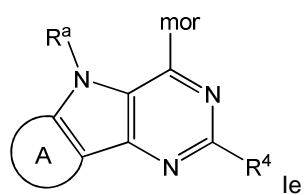


opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>7</sup> elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)F, -C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)F, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Se da por supuesto además que cada forma de ejecución referida a un resto específico X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, A, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y mor aquí definidos puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución relativa a otro resto X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, A, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y mor aquí definidos.

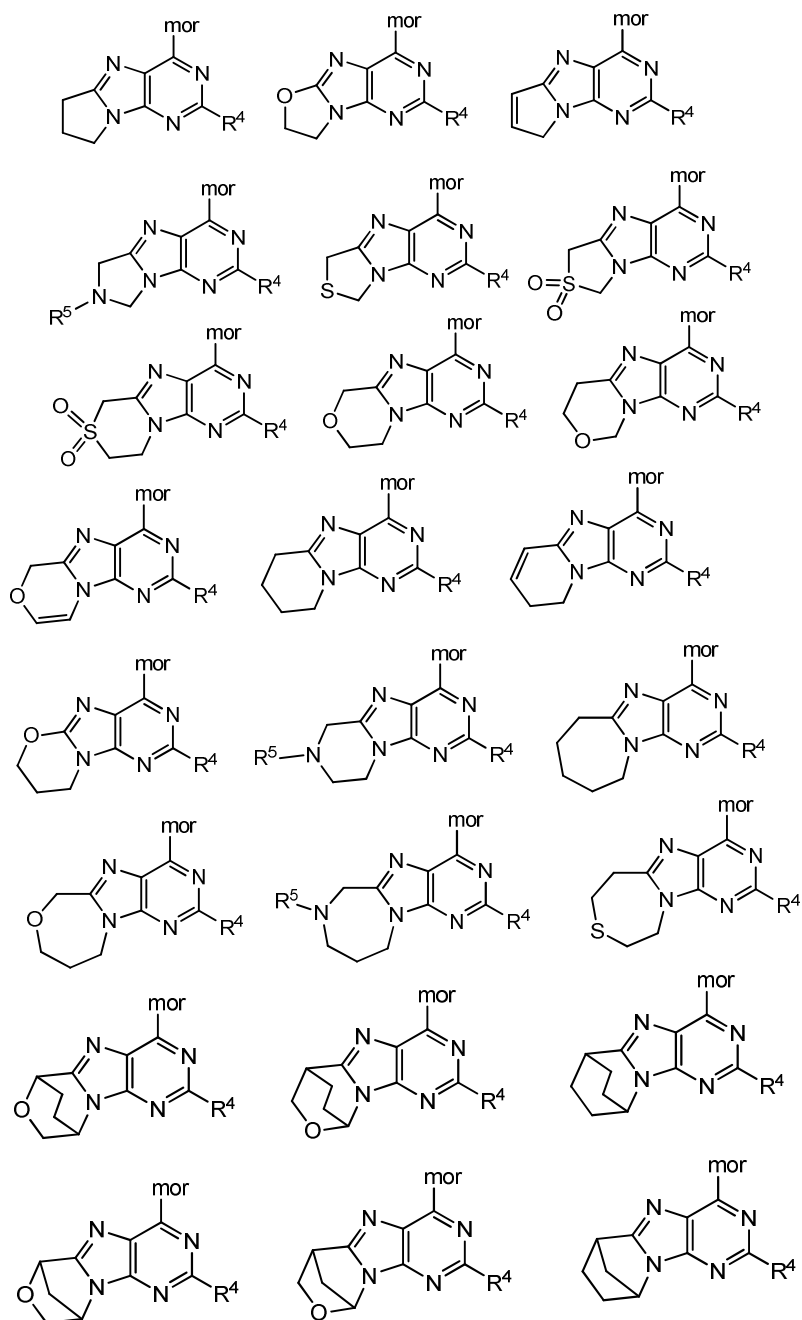
Los ejemplos de formas de ejecución de los compuestos de la invención incluyen las fórmulas Ia-n:





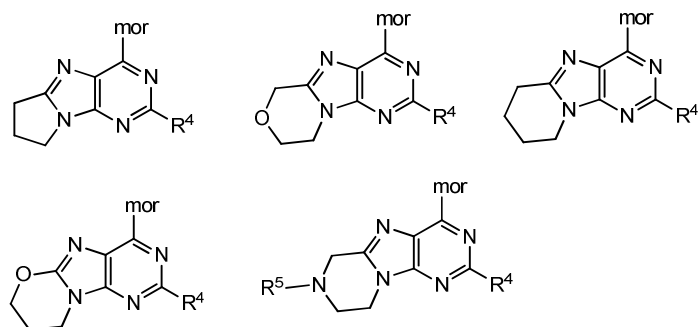
e In. Los ejemplos de formas de ejecución de los compuestos de la invención incluyen las fórmulas Ia, Ib, Id, Ij

Los ejemplos de formas de ejecución de los compuestos de la fórmula I incluyen:



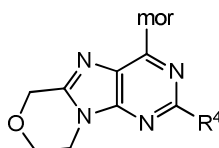
5 en los que el anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>.

Los ejemplos de formas de ejecución de los compuestos de la fórmula I incluyen:



en los que el anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>.

Un ejemplo de compuesto de la fórmula I incluye:

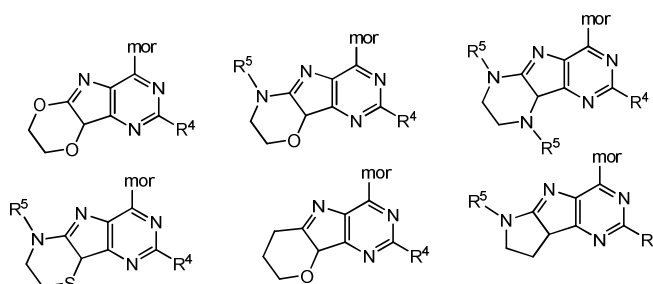


5 en el que el anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>.

En los compuestos ilustrativos de la fórmula I, el anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos R<sup>5</sup>.

10 En los compuestos ilustrativos de la fórmula I el anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por dos grupos R<sup>5</sup>.

Los compuestos ilustrativos de la fórmula I incluyen:

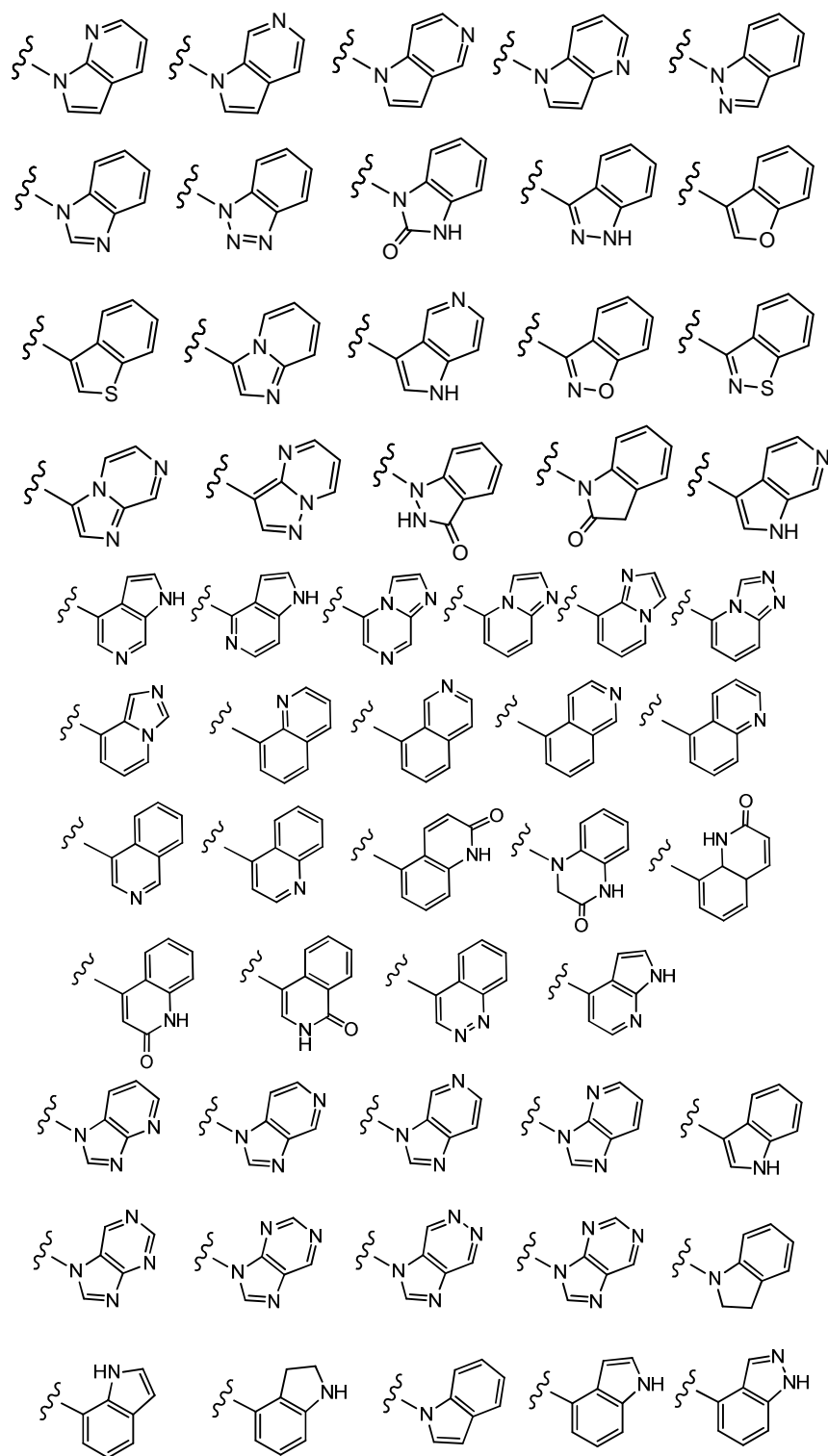


en los que el anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>.

15 Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen aquellos, en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>3</sub>), -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(=O)O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

20 Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen aquellos, en los que R<sup>4</sup> es un grupo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, elegido entre 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina y pirido[3,2-b]pirazina.

30 Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos que están opcionalmente sustituidos por R<sup>4</sup>, que se elige entre

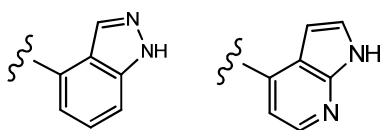


en los que la línea ondulada indica el sitio de unión.

5

Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen a los que están opcionalmente sustituidos por  $R^4$ , que se elige entre:





en los que la línea ondulada indica el sitio de unión.

En una forma de ejecución de la invención,  $R^4$  es 1H-indazol-4-ilo.

5

Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen aquellos, en los que  $R^4$  es un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, elegido entre piridilo, pirimidinilo y pirazolilo.

10

Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen aquellos, en los que  $R^4$  es un pirimidinilo opcionalmente sustituido.

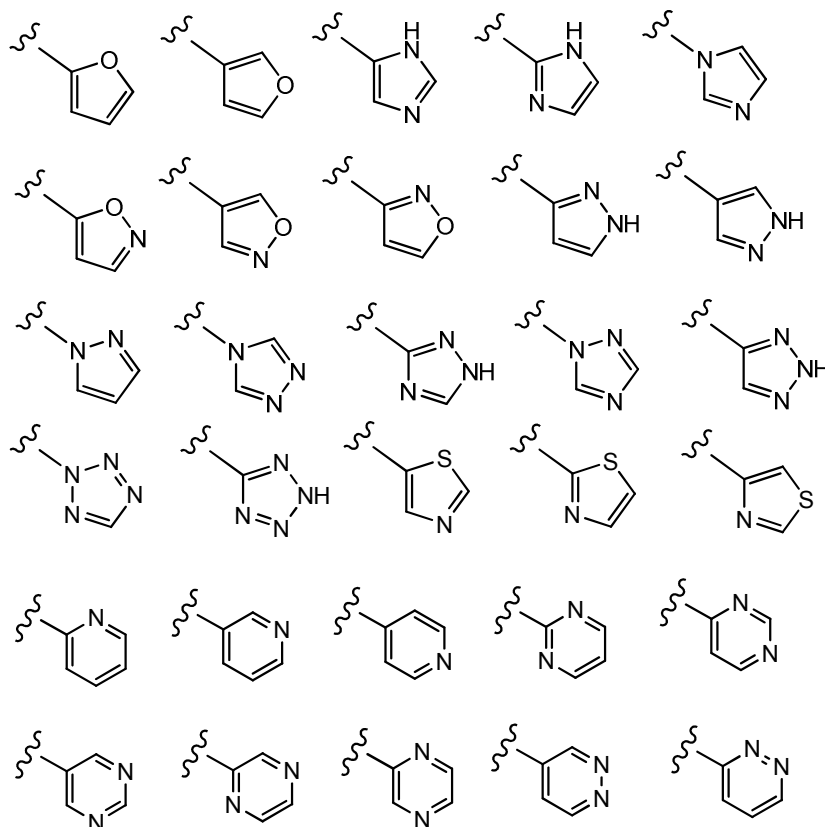
15

Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen aquellos, en los que  $R^4$  es un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, elegido entre 2-furanilo, 3-furanilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-triazolilo y 1-triazolilo.

En una forma de ejecución de la invención,  $R^4$  es 2-aminopirimidin-5-ilo.

20

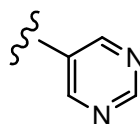
Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen aquellos que están opcionalmente sustituidos por  $R^4$ , que se elige entre:



en los que la línea ondulada indica el sitio de unión.

25

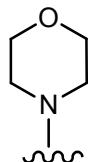
Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen aquellos que están opcionalmente sustituidos por  $R^4$ :



en el que la línea ondulada indica el sitio de unión.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen dos grupos R<sup>5</sup> geminales que forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, ciclohexilo, morfolino o 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen el resto "mor":



en el que la línea ondulada indica el sitio de unión, opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>7</sup> elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)F, -C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)F, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En una forma de ejecución de la invención, uno o más grupos R<sup>5</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo.

En una forma de ejecución de la invención, R<sup>5</sup> es metilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos aquí definidos. En una forma de ejecución, dichos sustituyentes son F, OH u =O.

En una forma de ejecución de la invención, uno o más grupos R<sup>5</sup> se eligen con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo.

Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se da por supuesto que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a ellos: los diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como sus mezclas, por ejemplo las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención.

Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis y trans, así como sus mezclas, están comprendidas dentro del alcance de la invención. Los dos isómeros posicionales individuales y la mezcla de los isómeros posicionales están incluidos también dentro del alcance de la presente invención.

En las estructuras aquí representadas, en las que no se especifica la estereoquímica de un átomo quiral concreto, entonces todos los estereoisómeros se contemplan e incluyen como compuestos de la invención. Si se especifica la estereoquímica con una cuña negra o con una línea discontinua que representan una configuración concreta, entonces este estereoisómero queda así especificado y definido.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada o solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agua, etanol y similares, y se da por supuesto que la invención abarca no solo las formas solvatadas, sino también las sin solvatar.

Los compuestos de la presente invención pueden existir también en diferentes formas tautómeras y todas estas formas están contempladas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" indica isómeros estructurales de diferentes energía, que son interconvertibles traspasando una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones realizadas por migración de un protón, por ejemplo las isomerizaciones ceto-enólicas e imina-

enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones realizadas por reorganización de algunos de los electrones del enlace.

5 La presente invención abarca también los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, que son idénticos a los aquí reproducidos, excepto en que uno o más átomos de han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente del que se halla normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de un átomo o elemento concreto especificado se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención y de sus usos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen a los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro e yodo, por ejemplo: el H<sup>2</sup> (D), H<sup>3</sup>, C<sup>11</sup>, C<sup>13</sup>, C<sup>14</sup>, N<sup>13</sup>, N<sup>15</sup>, O<sup>15</sup>, O<sup>17</sup>, O<sup>18</sup>, P<sup>32</sup>, P<sup>33</sup>, S<sup>35</sup>, F<sup>18</sup>, Cl<sup>36</sup>, I<sup>123</sup> e I<sup>125</sup>. Ciertos compuestos de la presente invención marcados con isótopos (p.ej. los marcados con H<sup>3</sup> o C<sup>14</sup>) son útiles en los ensayos de distribución del compuestos en el sustrato y/o tejido. Los isótopos tritados (H<sup>3</sup>) o marcados con carbono-14 (C<sup>14</sup>) son útiles por su facilidad de obtención y de detección. Además, la sustitución por isótopos más pesados, en especial por deuterio (es decir, H<sup>2</sup>) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, que se traducen en una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo una mayor vida media "in vivo" o requerir una dosis más reducida) y por ello pueden preferirse en determinadas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, por ejemplo el O<sup>15</sup>, N<sup>13</sup>, C<sup>11</sup> y F<sup>18</sup>, son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de un sustrato con un receptor. Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos pueden obtenerse en general con arreglo a procedimientos similares a los descritos en los esquemas y/o en los ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por otro reactivo que esté marcado con isótopo.

#### Evaluación biológica

25 La determinación del efecto de un compuesto de la fórmula I sobre la actividad de la quinasa PI3 es posible por un gran número de métodos de detección directos e indirectos. Ciertos compuestos ejemplares aquí descritos se han ensayado por su fijación sobre la p110 $\alpha$  (alfa) y otra isoforma de la PI3K (ejemplo 901) y por su actividad "in vitro" contra células tumorales (ejemplo 902). Ciertos compuestos ejemplares de la invención tienen valores IC<sub>50</sub> de actividad de fijación sobre la PI3K inferiores a 10 nM. Ciertos compuestos de la invención tienen valores EC<sub>50</sub> de actividad basada en células tumorales inferiores a 100 nM.

30 La actividad citotóxica o citostática de los compuestos ejemplares de la fórmula I se mide del modo siguiente: estableciendo una línea celular tumoral proliferativa de un mamífero en un medio de cultivo celular, añadiéndole un compuesto de la fórmula I, cultivando las células durante un período de tiempo comprendido entre 6 horas y unos días; y midiendo la viabilidad celular (ejemplo 902). Los ensayos de base celular "in vitro" se realizan para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (IC<sub>50</sub>), la citotoxicidad (EC<sub>50</sub>) y la inducción de la apoptosis (activación de la caspasa).

35 La potencia "in vitro" de los compuestos ejemplares de la fórmula I se mide mediante un ensayo de proliferación celular, el ensayo llamado de viabilidad celular de luminiscencia CellTiter-Glo<sup>®</sup>, suministrado por la empresa Promega Corp., Madison, WI (ejemplo 902). Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de la luciferasa de los coleópteros (US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables del cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crouch y col., J. Immunol. Meth. 160, 81-88, 1993; US 6602677). En ensayo CellTiter-Glo<sup>®</sup> se realiza en un formato de 96 ó 384 hoyos, lo cual permite adaptarlo a una exploración automatizada de alto rendimiento (HTS) (Cree y col., AntiCancer Drugs 6, 398-404, 1995). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición de un solo reactivo (el reactivo CellTiter-Glo<sup>®</sup>) directamente a las células cultivadas en un medio suplementado con suero. No se requieren el lavado celular, la separación del medio ni múltiples pasos de pipeteo. Este sistema permite detectar cantidades tan pequeñas como 15 células/hoyo en un formato de 384 hoyos en 10 minutos después de la adición del reactivo y el mezclado.

50 El formato "añadir-mezclar-medir" homogéneo se traduce en la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad del ATP presente. La cantidad del ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo<sup>®</sup> genera una señal luminiscente de tipo "incandescente" (glow), producida por la reacción de la luciferasa, que por lo general tiene una vida media superior a cinco horas, en función del tipo de células y de medio que se emplea. Las células viables se reflejan en las unidades relativas de luminiscencia (RLU). El sustrato, la luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente por la luciferasa de la luciérnaga recombinante con una conversión concomitante del ATP en el AMP y la generación de fotones. La vida media prolongada permite prescindir de la necesidad de usar inyectores de reactivo y aporta flexibilidad para el procesado en modo continuo o discontinuo (por partidas) en múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular puede aplicarse a varios formatos multihoyo, por ejemplo al formato de 96 hoyos o de 384 hoyos. Los datos pueden recuperarse del luminómetro o del dispositivo de generación de imágenes con cámara CCD. Los resultados de luminiscencia se presentan en forma de unidades relativas de luz (RLU), medidos a lo largo del tiempo.

Los efectos antiproliferativos de los compuestos ejemplares de la fórmula I se mide mediante un ensayo CellTiter-Glo® (ejemplo 902) aplicado a diversas líneas celulares tumorales. Los valores de potencia EC<sub>50</sub> se establecen para los compuestos ensayados. El intervalo de las actividades de potencia sobre células “in vitro” se sitúa entre aprox. 100 nM y 10 µM. Ciertos compuestos ensayados tienen valores EC<sub>50</sub> inferiores a 1 micromolar (1 µM) para interrumpir la proliferación de ciertas líneas celulares tumorales.

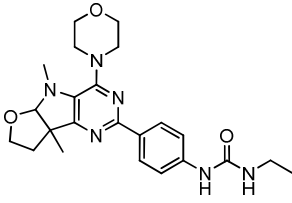
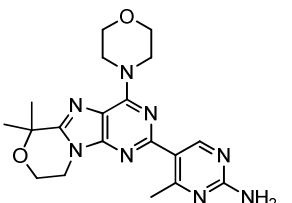
Se miden ciertas propiedades ADME para ciertos compuestos ejemplares mediante los ensayos que incluyen: la permeabilidad de la Caco-2 (ejemplo 903), la excreción de hepatocitos (ejemplo 904), la inhibición del citocromo P450 (ejemplo 905), la inducción del citocromo P450 (ejemplo 906), la fijación sobre las proteínas del plasma (ejemplo 907) y el bloqueo del canal del hERG (ejemplo 908).

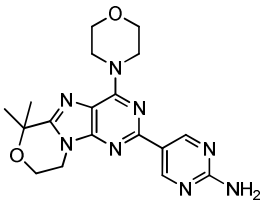
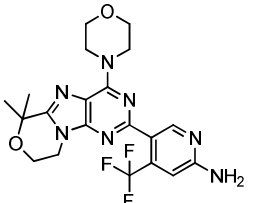
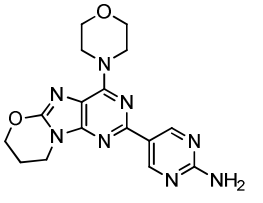
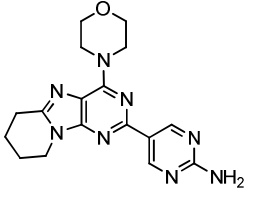
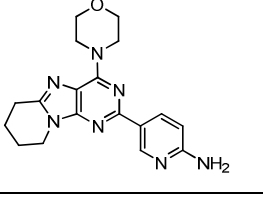
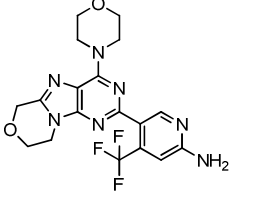
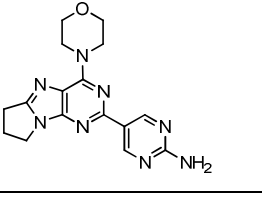
Se ensayan ciertos compuestos ejemplares para determinar la eficacia en los estudios de escalado de dosis administradas en modelos de ratón Taconic NCR sin pelo que llevan un tumor (ejemplo 909). Se emplea el modelo de injerto ajeno a ratones por vía subcutánea de células U-87 MG Merchant (un variante generada en los laboratorios de la empresa, derivada de las células U-87 MG de ATCC, Manassas, VA), para evaluar los compuestos de la fórmula I en un escalado de dosis junto con el vehículo (MCT, control negativo). Se mide el retraso del crecimiento tumoral administrando dosis orales durante < 28 días. Como indicador de seguridad se miden los cambios de peso corporal en el curso del tratamiento. Se examina también en este mismo modelo de injerto tumoral ajeno subcutáneo (ejemplo 913) la respuesta farmacocinética y farmacodinámica a la dosis en función del tiempo después de la administración del fármaco.

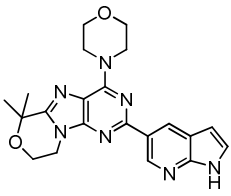
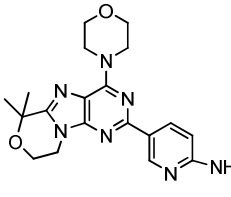
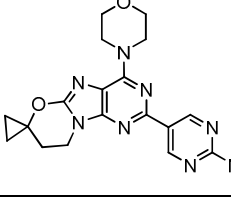
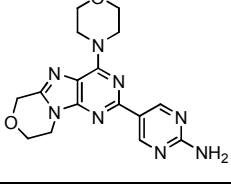
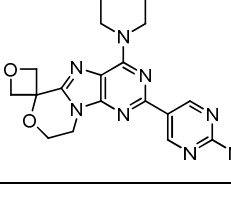
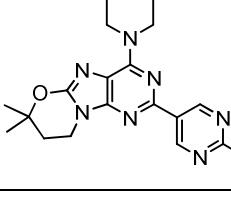
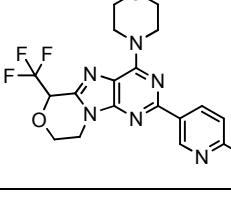
El potencial [las propiedades] de penetración a través de la barrera hematoencefálica se evalúa “in vitro” empleando células MDCK transfectadas de modo estable con glicoproteína P (MDR1) o bcrp1 (ejemplo 911). Se determina “in vivo” la penetración en el cerebro midiendo las concentraciones de compuesto (ejemplo 912) y/o midiendo la modulación del mecanismo de la PI3K (ejemplo 913) en el cerebro de los ratones después de una sola dosis i.v. u oral. Se mide la eficacia antitumoral en el cerebro en el ejemplo 914 con el GS-2 (glioblastoma multiforme humano (GBM) diseñado para expresar la luciferasa). Se evalúa el efecto de una sola dosis oral diaria en el crecimiento de los implantes intracraneanos de GS-2 por generación de imágenes de resonancia magnética (MRI). Los ratones con injertos tumorales ajenos de células U-87 MG reciben dosis de fármaco o de vehículo y se analizan las muestras por métodos PK, PD, y/o IHC (ejemplo 915).

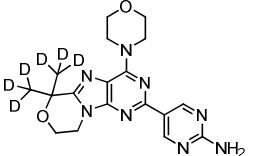
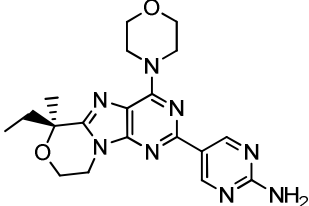
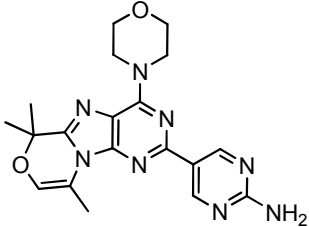
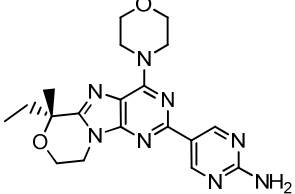
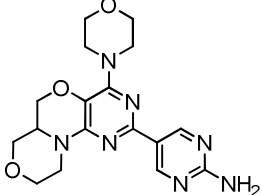
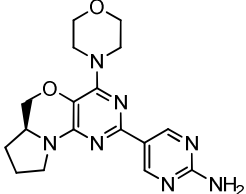
Se obtienen los compuestos ilustrativos de la fórmula I de los n° 101-177 de la tabla 1, se caracterizan y se ensayan para determinar la inhibición que provocan de la PI3K alfa (IC<sub>50</sub> o K<sub>i</sub> de la fijación sobre p110 alfa menor que 1 micromolar, µM) y la selectividad con arreglo a los métodos de esta invención, que tienen las estructuras siguientes y los nombres correspondientes (ChemBioDraw Ultra, versión 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA).

Tabla 1

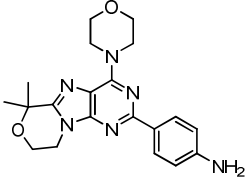
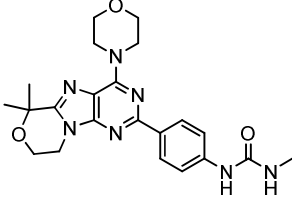
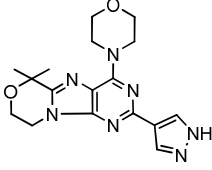
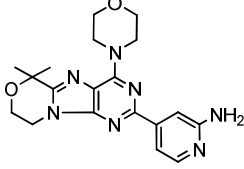
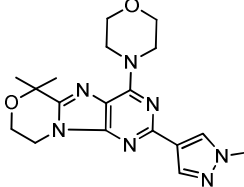
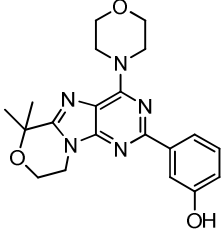
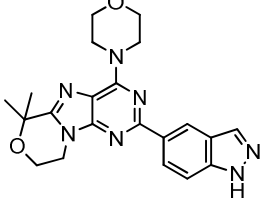
n°	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
101		1-[4-(3a,8-dimetil-7-morfolin-4-il-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-1-oxa-4,6,8-triazina-ciclopenta[a]-inden-5-il)-fenil]-3-etil-urea	2,1
102		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]-purin-2-il)-4-metil-pirimidina-2-amina	0,0018

nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
103		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00209
104		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-4-(trifluorometil)-piridil-2-amina	0,00389
105		5-(4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purin-2-il)-pirimidina-2-amina	0,00684
106		5-(4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00388
107		5-(4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-2-il)-piridina-2-amina	0,0507
108		5-(4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-4-(trifluorometil)piridil-2-amina	0,0112
109		5-(4-morfolino-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2,1-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00826

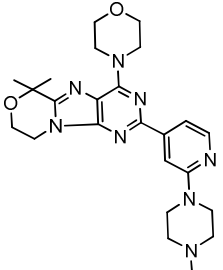
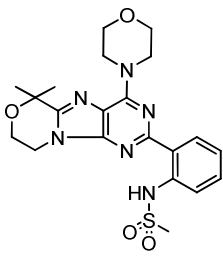
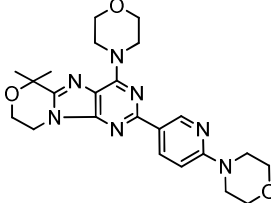
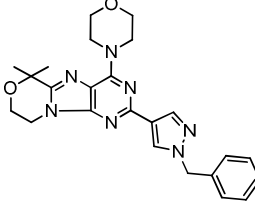
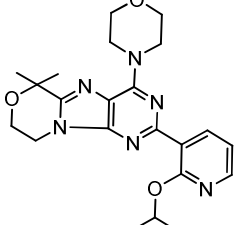
nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
110		6,6-dimetil-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	0,0140
111		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-amina	0,0186
112		5-(4-morfolino-8,9-dihidro-espiro[[1,3]oxazino[2,3-e]-purina-7,1'-ciclopropano]-2-il)pirimidina-2-amina	0,00137
113		5-(4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00432
114		5-(4-morfolino-8,9-dihidro-espiro[[1,4]oxazino[3,4-e]-purina-6,3'-oxetano]-2-il)-pirimidina-2-amina	0,00245
115		5-(7,7-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]-purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00509
116		5-(4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)-piridina-2-amina	0,0452

nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
117		5-(6,6-(hexadeuterio)dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00259
118		(S)-5-(6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00311
119		5-(6,6,9-trimetil-4-morfolino-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00473
120		(R)-5-(6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00596
121		5-(1-morfolin-4-il-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triazafenantren-3-il)-pirimidin-2-ilamina	0,00572
122		5-((S)-6-morfolin-4-il-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-7,9,9b-triazaciclopenta[a]naftalen-8-il)-pirimidin-2-ilamina	0,0779

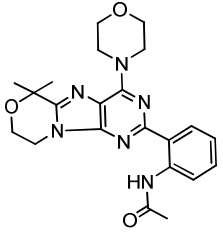
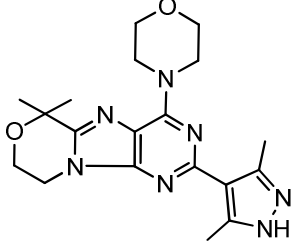
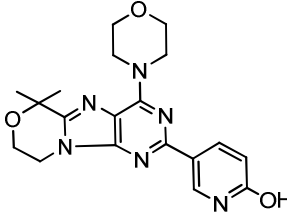
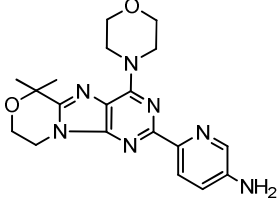
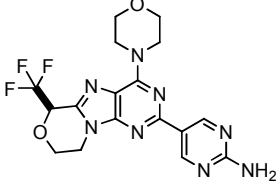
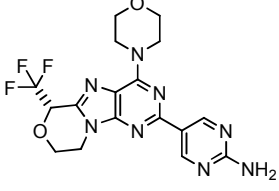
ES 2 530 545 T3

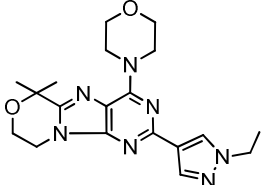
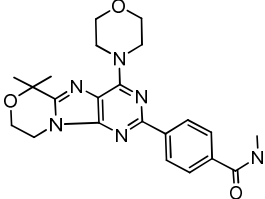
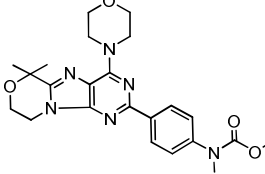
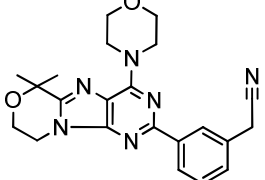
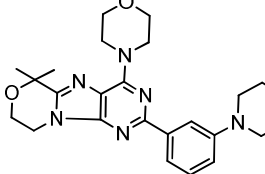
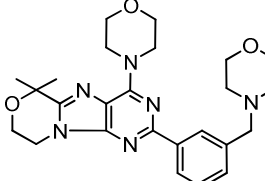
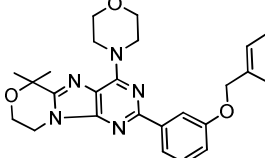
nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
123		4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)anilina	0,541
124		1-(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)-3-metilurea	0,00671
125		6,6-dimetil-4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	0,382
126		4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-amina	0,685
127		6,6-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
128		3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenol	0,00458
129		2-(1H-indazol-5-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695

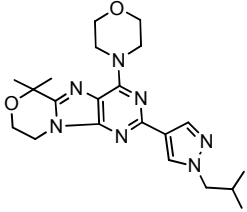
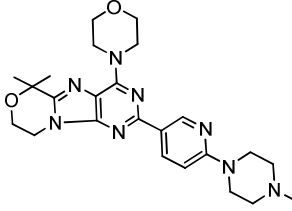
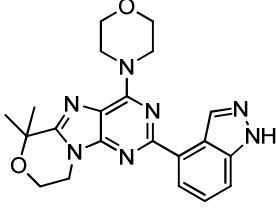
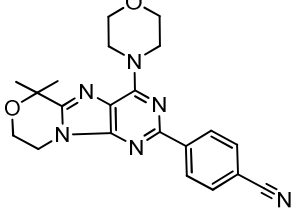
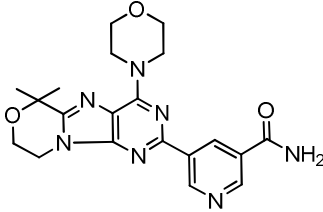
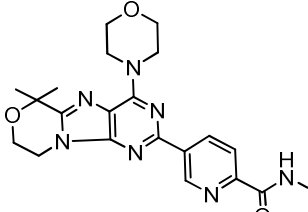


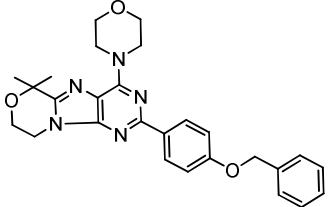
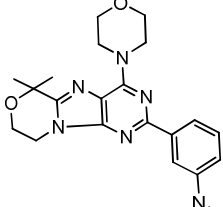
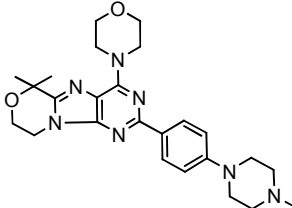
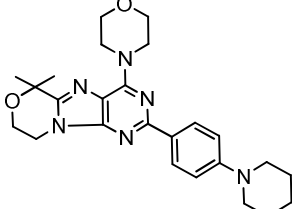
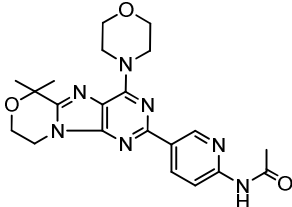
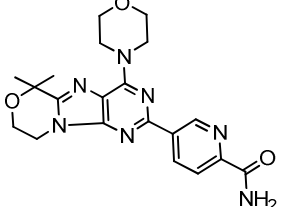
nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
130		6,6-dimetil-2-(2-(4-metil-piperazin-1-il)piridina-4-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
131		N-(2-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)-metanosulfonamida	0,638
132		6,6-dimetil-4-morfolino-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
133		2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
134		2-(2-isopropoxipiridin-3-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695

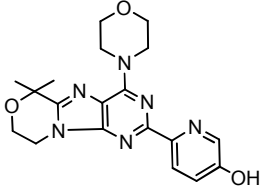
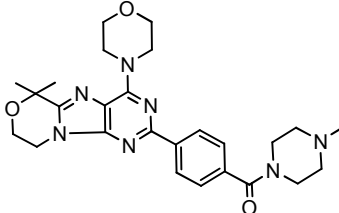
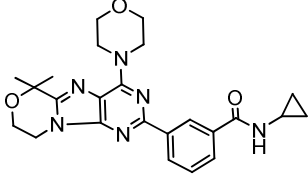
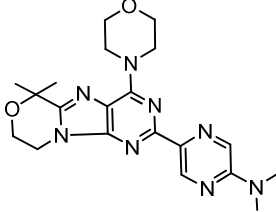
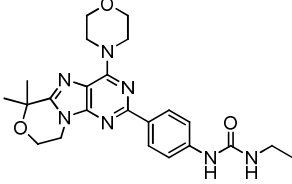
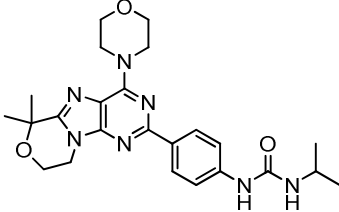
ES 2 530 545 T3

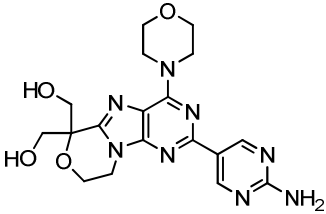
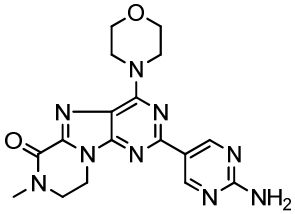
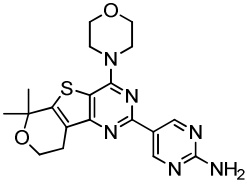
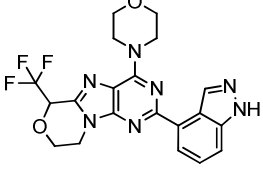
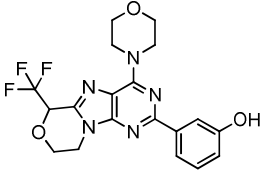
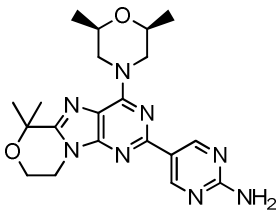
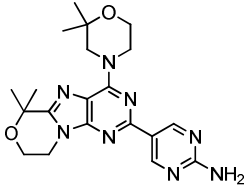
nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
135		N-(2-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)fenil)-acetamida	>0,695
136		2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
137		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-ol	>0,695
138		6-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-3-amina	>0,695
139		(R)-5-(4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00357
140		(S)-5-(4-morfolino-6-(tri-fluormetil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00345

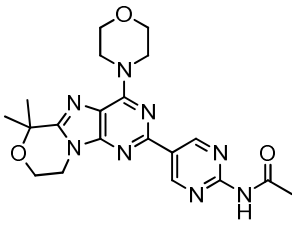
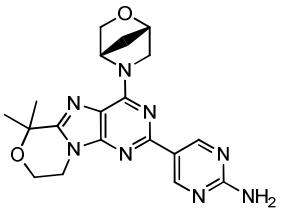
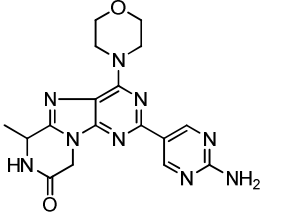
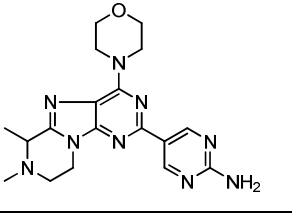
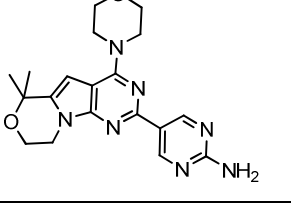
nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
141		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
142		4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetil-benzamida	>0,695
143		4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil(metil)-carbamato de tert-butilo	>0,695
144		2-(3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)-acetoniitrilo	>0,695
145		6,6-dimetil-4-morfolino-2-(3-morfolinofenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
146		6,6-dimetil-4-morfolino-2-(3-(morfolinometil)fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
147		2-(3-(benciloxi)fenil)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695

nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
148		2-(1-isobutyl-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
149		6,6-dimetil-2-(6-(4-metil-piperazin-1-il)piridina-3-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
150		2-(1H-indazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	0,0198
151		4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)benzonitrilo	>0,695
152		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)nicotinamida	0,0352
153		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N-metil-picolinamida	>0,695

nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
154		2-(4-(benziloxy)fenil)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
155		3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetil-anilina	>0,695
156		6,6-dimetil-2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
157		6,6-dimetil-4-morfolino-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	>0,695
158		N-(5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-il)acetamida	0,0490
159		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)picolinamida	---

nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
160		6-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-3-ol	---
161		(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	>0,695
162		N-ciclopropil-3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)benzamida	>0,695
163		5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetil-pirazina-2-amina	>0,695
164		1-(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)fenil)-3-etilurea	0,0417
165		1-(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)fenil)-3-isopropilurea	0,337

nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
166		2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina-6,6-diil)dimetanol	0,0128
167		2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-pirazino[2,1-e]purin-6(7H)-ona	0,0215
168		5-(8,8-dimetil-1-morfolino-4-il-5,8-dihidro-6H-7-oxa-9-tia-2,4-diazafloren-3-il)-pirimidin-2-ilamina	0,00100
169		2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina	0,0452
170		3-(4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenol	0,0797
171		5-(4-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,01398
172		5-(4-(2,2-dimetilmorfolino)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,201

nº	estructura	nombre	IC <sub>50</sub> , Ki (µmolar), ensayo de fijación sobre PI3K, p110 alfa
173		N-(5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida	0,242
174		5-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-il)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,394
175		2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-metil-4-morfolino-6,7-dihidropirazino[2,1-e]purin-8(9H)-ona	0,00428
176		5-(6,7-dimetil-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,1-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina	0,00689
177		5-(8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b-triaza-fluoren-3-il)-pirimidin-2-ilamina	0,000831

#### Administración de los compuestos de la fórmula I

Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden administrarse por cualquier vía que sea apropiada para el estado patológico a tratar. Las vías apropiadas incluyen la oral, parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluida la bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden dosificarse por administración intralesional, incluida la perfusión o bien por otros modos de contacto del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, en función del estado de salud del paciente. Si el compuesto se administra por vía oral, podrá formularse en forma de píldora, cápsula, tableta, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Si el compuesto se administra por vía parenteral, entonces podrá formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación inyectable unitaria, que se detalla a continuación.



La dosis para tratar pacientes humanos puede situarse entre aprox. 10 mg y 1000 mg del compuesto de la fórmula I. Una dosis típica puede situarse entre aprox. 100 mg y 300 mg del compuesto. Una dosis puede administrarse una vez al día (qid), dos veces al día (bid) o con mayor frecuencia, en función de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluidas la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de un compuesto concreto.

5 Además, los factores de toxicidad pueden influir en el régimen de dosificación y administración. Si se administra por vía oral, la píldora, cápsula o tableta podrá ingerirse diariamente o con menor frecuencia durante un período de tiempo especificado. El régimen puede repetirse durante un cierto número de ciclos de terapia.

#### Métodos de tratamiento con los compuestos de la fórmula I

10 Los compuestos de la fórmula I de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, estados patológicos y/o trastornos hiperproliferativos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los caracterizados por la sobreexpresión de lípido-quinasas, p.ej. la quinasa PI3. Por consiguiente, un aspecto de esta invención incluye métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o estados patológicos que pueden tratarse o prevenirse inhibiendo las lípido-quinasas, incluida la PI3. En una forma de ejecución, el método consiste en administrar a un mamífero que lo  
15 necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, o de un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una forma de ejecución de la invención incluye un método de tratamiento del cáncer en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, dicho cáncer  
20 es un cáncer de mama, de ovarios, de cérvix, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, el glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de estómago, de piel, queratoacantoma, cáncer de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de huesos, de colon, adenoma, cáncer de páncreas, adenocarcinoma, cáncer de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar,  
25 seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de conductos biliares, carcinoma renal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, trastornos mieloides, linfoma, cáncer de células vellosas, de la cavidad bucal, cáncer naso-faríngeo, cáncer de faringe, de labios, de lengua, de boca, de intestino delgado, colorrectal, de intestino grueso, de recto, de cerebro y del sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

30 En una forma de ejecución, el cáncer es un cáncer de cerebro.

En una forma de ejecución de la invención, el método consiste además en administrar al paciente un agente terapéutico adicional, elegido entre un agente quimioterapéutico, un agente terapéutico anti-angiogénesis, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad  
35 cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad del hígado, un agente antiviral, un agente para tratar un trastorno hematológico, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

En una forma de ejecución de la invención, el agente terapéutico adicional es el bevacizumab.

40 En una forma de ejecución se trata un paciente humano con un compuesto de la fórmula I y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable, dicho compuesto de la fórmula I está presente en una cantidad que inhibe de modo detectable la actividad de la quinasa PI3.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser también útiles para tratar enfermedades hiperproliferativas  
45 caracterizadas por la sobreexpresión de proteína-quinasas, como las codificadas por los PIM; los genes Pim-1, Pim-2 y Pim-3 (Proviral Insertion, Moloney), que intervienen en el desarrollo de los linfomas y tumores sólidos (Cuyper y col., Cell, vol. 37 (1) pp. 141-50, 1984; Selten y col., EMBO J., vol. 4 (7) pp. 1793-8, 1985; van der Lugt y col., EMBO J., vol. 14 (11) pp. 2536-44, 1995; Mikkers y col., Nature Genetics, vol. 32 (1) pp. 153-9, 2002; van Lohuizen y col., Cell, vol. 65 (5) pp. 737-52, 1991).

50 Los tipos de cáncer que pueden tratarse con arreglo a los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a: cáncer de mama, de ovarios, de cérvix, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, el glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de estómago, de piel, queratoacantoma, cáncer de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de huesos, de colon, adenoma, cáncer de páncreas, adenocarcinoma, cáncer de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de conductos biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, cáncer de células vellosas, de la cavidad bucal, de faringe (bucal), de labios, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, colorrectal, de intestino grueso, de recto, de cerebro y del sistema  
55 nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles para el diagnóstico o tratamiento de células de mamíferos "in vitro", "in situ" o "in vivo", organismos o estados patológicos asociados, por ejemplo la inflamación sistémica y local, las

5 enfermedades inmuno-inflamatorias, por ejemplo la artritis reumatoide, la supresión inmune, el rechazo de órganos trasplantados, las alergias, la colitis ulcerante, la enfermedad de Crohn, la dermatitis, el asma, el lupus sistémico eritematoso, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, el escleroderma/esclerosis sistémica, la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), los anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), la vasculitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la psoriasis y para efectos generales de protección de las articulaciones.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles para tratar estados patológicos del cerebro y del sistema nervioso central, que requieran el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Ciertos compuestos de la fórmula I tiene propiedades favorables para el transporte hacia el cerebro. Los trastornos del cerebro que pueden tratarse eficazmente con los compuestos de la fórmula I incluyen los tumores metastásicos y primarios del cerebro, por ejemplo el glioblastoma y el melanoma.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles para tratar trastornos oculares, por ejemplo la degeneración macular debida a la edad (AMD) húmeda o seca, o el edema de retina, mediante el transporte localizado a los ojos. Ciertos compuestos de la fórmula I tienen propiedades favorables de transporte hacia los ojos y de absorción en los ojos. Ciertos compuestos de la fórmula I pueden mejorar la eficacia y prolongar la duración de la respuesta al tratamiento de la AMD húmeda en combinación con el ranibizumab (LUCENTIS<sup>®</sup>, Genentech, Inc.) y el bevacizumab (AVASTINA<sup>®</sup>, Genentech, Inc.).

20 En otro aspecto de esta invención se proporciona un compuesto de esta invención para el uso en el tratamiento de las enfermedades o estados patológicos aquí descritos en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que sufra tal enfermedad o estado patológico. Se proporciona también el uso de un compuesto de esta invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades y estados patológicos aquí descritos en un animal de sangre caliente, por ejemplo un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufra semejante trastorno.

25 Un aspecto adicional de la invención es un compuesto de esta invención para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

30 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención para tratar un cáncer.

35 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención para fabricar un medicamento destinado a tratar un cáncer.

Un aspecto adicional de la invención es un compuesto de esta invención para el uso en el tratamiento del cáncer.

40 En otro aspecto de la invención, el cáncer es un cáncer de mama, de ovarios, de cérvix, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, el glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de estómago, de piel, queratoacantoma, cáncer de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de huesos, de colon, adenoma, cáncer de páncreas, adenocarcinoma, cáncer de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de conductos biliares, carcinoma renal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, trastornos mieloides, linfoma, cáncer de células vellosas, de la cavidad bucal, cáncer naso-faríngeo, cáncer de faringe, de labios, de lengua, de boca, de intestino delgado, colorrectal, de intestino grueso, de recto, de cerebro y del sistema nervioso central, de Hodgkin o leucemia.

45 En otro aspecto de la invención, el cáncer es un cáncer de cerebro.

50 Formulaciones farmacéuticas

Con el fin de utilizar un compuesto de la fórmula I para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluidos los seres humanos, dicho compuesto se formulará normalmente con arreglo a la práctica farmacéutica estándar en forma de composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención combinado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

55 Una forma de ejecución de la invención comprende una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 Una forma de ejecución de la invención comprende un proceso de fabricación de una composición farmacéutica, que consiste en combinar un compuesto de esta invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una forma de ejecución de la invención incluye una composición farmacéutica antes descrita, que contiene además un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad del hígado, un agente antiviral, un agente para tratar un trastorno hematológico, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

Se prepara una formulación típica mezclando un compuesto de la fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes son ya conocidos por los expertos e incluyen materiales que son hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos e hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto que se emplee dependerá del medio y del fin, para el que se aplique el compuesto de la presente invención. Los disolventes se eligen en general en base a los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para la administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, por ejemplo el agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos apropiados incluyen el agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p.ej., el PEG 400, el PEG 300), etc. y las mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir además uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes de deslizamiento, auxiliares de proceso, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del medicamento (es decir, de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

Las formulaciones pueden fabricarse aplicando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, se disuelve la sustancia farmacológica en bruto (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto de la fórmula I, p.ej. un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) en un disolvente apropiado en presencia de uno o más de los excipientes recién descritos. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosis fácilmente controlable del fármaco y para facilitar al cliente una mejor tolerancia del régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) pueden envasarse para su aplicación en un gran número de maneras en función del método empleado para la administración del fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un recipiente que contenga en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos conocen perfectamente los envases apropiados, que incluyen materiales del tipo frascos (plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El contenedor puede incluir también un conjunto precintado para impedir el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el contenedor tiene pegada una etiqueta, en la que se describe su contenido. La etiqueta puede incluir también los avisos pertinentes.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse para varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I que tenga el grado deseado de pureza puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980, 16ª edición, Osol, A., coord.), en forma de formulación liofilizada, polvo molido o solución acuosa. La formulación puede fabricarse por mezclado a temperatura ambiente, a un pH apropiado y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración de compuesto, pero puede situarse entre aprox. 3 y 8. La formulación en un tampón acetato de pH 5 es una forma de ejecución adecuada.

El compuesto de esta invención para la utilización en cuestión será con preferencia estéril. En particular, las formulaciones que se empleen para la administración "in vivo" tienen que ser estériles. Tal esterilización puede efectuarse fácilmente por filtración a través de membranas filtrantes estériles.

El compuesto puede almacenarse de modo ordinario en forma de composición sólida, de formulación liofilizada o de solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que contengan un compuesto de la fórmula I se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, en cantidades, concentraciones, regímenes, sucesión, vehículos y vías de administración, consistentes con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar deberá gobernarse con estas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Tal cantidad se situará con preferencia

por debajo de la cantidad que es tóxica para el hospedante o que convierte el hospedante significativamente más susceptible a la hemorragia.

5 Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del compuesto de la fórmula I que se administre por vía parenteral se situará en el intervalo de aprox. 0,01-100 mg/kg, a saber aprox. de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, situándose el intervalo inicial típico del compuesto empleado entre 0,3 y 15 mg/kg/día.

10 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas e incluyen a los tampones tales como el fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluidos el ácido ascórbico y la metionina; los conservantes (por ejemplo el cloruro de octadecildimetilbencil-amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcoholes butilico o bencilico; los alquil-parabenos, por ejemplo el metil- o el propil-parabeno; el catecol; resorcina; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); los péptidos de bajo peso molecular (menos de unos 10 restos); las proteínas, por ejemplo la albúmina del suero, la gelatina o las inmunoglobulinas; los polímeros hidrófilos, por ejemplo la polivinilpirrolidona; los aminoácidos del tipo glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; los monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono, incluidas la glucosa, manosa o dextrinas; los agentes quelantes, tales como el EDTA; los azúcares del tipo sucrosa, manita, trehalosa o sorbita; los contraiones que forman sales, como son el sodio; los complejos metálicos (p.ej., los complejos de Zn-proteína); y/o los tensioactivos no iónicos, tales como el TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos pueden estar también ocultos dentro de microcápsulas preparadas por ejemplo por técnicas de coacervación o de polimerización interfacial, por ejemplo de hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de transporte farmacológico coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúminas, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se han descrito en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Osol, A., coord. (1980).

30 Pueden fabricarse preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de la fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen a las matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contengan un compuesto de la fórmula I, dichas matrices se presentan en forma de artículos moldeados, p.ej. láminas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen a los poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o alcohol polivinílico), polilactidas (US 3773919), copolímeros del ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros no degradables de etilenoacetato de vinilo, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico, por ejemplo el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y el ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.

40 Las formulaciones incluyen a las que son adecuadas para las vías de administración aquí detalladas. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en forma de dosis unitaria y pueden fabricarse por cualquiera de los métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encontrarán en general en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo y el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se fabrican poniendo en asociación uniforme e íntima el ingrediente activo y los vehículos líquidos o los vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y después, si fuera necesario, moldeando el producto.

50 Las formulaciones de un compuesto de la fórmula I idóneas para la administración oral pueden fabricarse en forma de unidades discretas, tales como píldoras, cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la fórmula I.

55 Las tabletas comprimidas pueden fabricarse en una máquina apropiada comprimiendo el ingrediente activo en una forma de buena fluidez, por ejemplo polvos o gránulos, mezclada opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina apropiada de una mezcla del ingrediente activo pulverulento humedecido con un diluyente inerte líquido. Las tabletas pueden opcionalmente recubrirse o impregnarse y opcionalmente podrán formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas.

60 Las tabletas, pastillas, rombos, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p.ej. cápsulas de gelatina, jarabes o elixires pueden fabricarse para el uso oral. Las formulaciones de compuestos de la fórmula I destinadas al uso oral pueden fabricarse con arreglo a cualquier método ya conocido de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos los agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable para el paladar. Son aceptables las

5 tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el carbonato cálcico o sódico, la lactosa, el fosfato cálcico o sódico; los agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo el almidón de maíz o el ácido algínico; los agentes aglutinantes, por ejemplo el almidón, la gelatina o la acacia; y los agentes lubricantes, por ejemplo el estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas ya conocidas, que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Puede emplearse, por ejemplo, un material para el retraso temporal del tipo monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

10 Para el tratamiento los ojos o de otros tejidos externos, p.ej. la boca o la piel, las formulaciones pueden aplicarse en forma de ungüento tópico o de crema que contenga el o los ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20% p/p. Si se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de aceite-en-agua.

15 Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo, por ejemplo el propilenglicol, butano-1,3-diol, manita, sorbita, glicerina y polietilenglicol (incluido el PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de modo deseable un compuesto que intensifique la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales intensificadores de penetración dérmica incluyen el sulfóxido de dimetilo y análogos afines.

20 La fase aceite de las emulsiones de esta invención pueden estar constituidas por los ingredientes ya conocidos de un modo ya conocido. La fase puede contener meramente un emulsionante, pero de modo deseable contendrá una mezcla por lo menos de un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, la grasa y el aceite. Con preferencia, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizador. Es también preferida la inclusión tanto de un aceite como de una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen la llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen el llamado ungüento emulsionante, que forma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones de tipo crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión idóneos para el uso en la formulación de la invención incluyen al Tween<sup>®</sup> 60, Span<sup>®</sup> 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

25 Las suspensiones acuosas de los compuestos de la fórmula I contienen los materiales activos mezclados con excipientes idóneos para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia y agentes dispersante o humectante, por ejemplo las fosfátidas de origen natural (p.ej. la lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p.ej. el poli-oxietileno-estearato), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p.ej., heptadecaetileno-oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p.ej., polioxietileno-monooléato de sorbita). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, por ejemplo el p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, por ejemplo la sucrosa o la sacarina.

30 Las composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula I pueden presentarse en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse con arreglo a las técnicas ya conocidas, empleando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, ya mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril puede adoptar también la forma de solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable, parenteralmente no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol o prepararse en forma de polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse de modo convencional como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- y diglicéridos sintéticos. Además, para la fabricación de inyectables pueden utilizarse igualmente los ácidos grasos, por ejemplo el ácido oleico.

35 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material vehicular para producir una forma de dosis unitaria puede variar en función del hospedante a tratar y del modo de administración concreto. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehicular, que puede variar entre aprox. el 5 y el 95 % de la composición total (en peso). La composición

farmacéutica puede fabricarse para aportar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aprox. 3 a 500 µg de ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que la infusión de un volumen adecuado pueda realizarse con una velocidad de aprox. 30 ml/h.

5 Las formulaciones idóneas para la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, sustancias bacteriostáticas y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

10 Las formulaciones idóneas para la administración tópica para los ojos incluyen las gotas, en las que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado, en especial un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente con preferencia en tales formulaciones en una concentración aprox. del 0,5 al 20% p/p, por ejemplo del 0,5 al 10% p/p, por ejemplo en torno al 1,5% p/p.

15 Las formulaciones idóneas para la administración tópica bucal incluyen los rombos, que contienen el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y los colutorios que contienen el ingrediente activo en un vehículo líquido apropiado.

20 Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorio con una base apropiada que contiene por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

25 Las formulaciones idóneas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula comprendido por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluidos los tamaños de partículas comprendidos dentro del intervalo de 0,1 a 500 micras en incrementos de micras tales como 0,5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca, de modo que pueda llegar a los alvéolos pulmonares. Las formulaciones idóneas incluyen las soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo. Las formulaciones idóneas para la administración de aerosol o polvo seco pueden fabricarse con arreglo a métodos convencionales y pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos empleados anteriormente para el tratamiento o profilaxis de trastornos como los que se describen a continuación.

30 Las formulaciones idóneas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espray, que además del ingrediente activo contienen los vehículos apropiados, ya conocidos en la técnica.

35 Las formulaciones pueden envasarse en paquetes monodosis o multidosis, por ejemplo en ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado liofilizado, que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para la inyección extemporánea se fabrican a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo antes descrito. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, ya mencionada antes, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

40 La invención proporciona además composiciones veterinarias que contienen por lo menos un ingrediente activo, ya definido antes, junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para la finalidad de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por otro lado son inertes o aceptables para el uso veterinario y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía que se desee.

50 Terapia de combinación  
 Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno aquí descritos, por ejemplo un trastorno hiperproliferativo (p.ej. un cáncer). En ciertas formas de ejecución se combina un compuesto de la fórmula I en una formulación farmacéutica de combinación, o en un régimen de dosificación en forma de terapia de combinación, con un segundo compuesto que tenga propiedades antiproliferativas o que sea útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (p.ej. un cáncer). El segundo compuesto de la formulación farmacéutica de combinación o régimen de dosificación tiene con preferencia actividades complementarias a las del compuesto de la fórmula I, de modo que no se afecten negativamente el uno al otro. Tales compuestos estarán presentes de modo conveniente en la combinación en cantidades que sean efectivas para el fin pretendido. En una forma de ejecución, una composición de esta invención contiene un compuesto de la fórmula I en combinación con un agente quimioterapéutico como los que aquí se describen.

La terapia de combinación puede administrarse en un régimen simultáneo o sucesivo. Si se administra sucesivamente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, empleando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única y la administración sucesiva en cualquier orden, habiendo con preferencia un período de tiempo, en el que los dos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosis idóneas para cualquiera de los agentes antes coadministrados son las que se emplean actualmente y pueden reducirse debido a la acción de la combinación (sinergismo) del agente recién identificado y los demás agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

La terapia de combinación puede aportar "sinergismo" y demostrar su calidad de "sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los ingredientes activos empleados al mismo tiempo es superior a la suma de los efectos que se obtiene cuando los compuestos se emplean por separado. Un efecto sinérgico puede obtenerse cuando los ingredientes activos: (1) se co-formulan y administran o aportan de modo simultáneo en una formulación combinada de dosis unitaria; (2) se aportan alternando o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) se aportan por otro régimen. Si se administran en la terapia alternante, el efecto sinérgico puede conseguirse cuando los compuestos se administran o aportan de modo sucesivo, p.ej. por diferentes inyecciones con jeringuillas separadas, píldoras o cápsulas separadas o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra sucesivamente una dosis eficaz de cada ingrediente activo, es decir, uno después del otro, mientras que en la terapia de combinación las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

En una forma de ejecución particular de la terapia anticáncer puede combinarse un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos, por ejemplo los aquí descritos, pudiendo además combinarse con terapia quirúrgica o con radioterapia. Las terapias de combinación según la presente invención consisten, pues, en la administración por lo menos de un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso por lo menos de otro método adicional para el tratamiento del cáncer. Las cantidades del o de los compuesto(s) de la fórmula I y el otro o los otros agentes farmacéuticamente activo(s) y los regímenes temporales relativos de administración se elegirán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

#### Metabolitos de los compuestos de la fórmula I

Están también comprendidos dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos "in vivo" de la fórmula I aquí descrita. Tales productos pueden ser el resultado por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, de los compuestos administrados. Por consiguiente, la invención incluye los metabolitos de compuestos de la fórmula I, incluidos los compuestos producidos en un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para formar un producto metabólico del mismo.

Los productos metabólicos se identifican típicamente separando un compuesto de la invención marcado con un radioisótopo (p.ej.  $C^{14}$  o  $H^3$ ), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p.ej. superior a aprox. 0,5 mg/kg) a un animal del tipo rata, ratón, cobaya, simio o una persona humana, dejando tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo (normalmente de unos 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión en la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan empleando anticuerpos capaces de fijarse sobre los epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras metabólicas se determinan por métodos convencionales, p.ej. por análisis EM, LC/EM o RMN. En general, se efectúa el análisis de metabolitos por el mismo método que los estudios convencionales de metabolismo farmacológico, que los expertos conocen perfectamente. Los productos metabólicos, en el supuesto de que no se encuentren de otro modo "in vivo", pueden ser útiles para ensayos de diagnóstico destinados a determinar la dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

#### Artículos fabricados

En otra forma de ejecución de la invención se proporciona un artículo fabricado o "kit", que contiene los materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos antes descritos. El kit contiene un recipiente, en el que se envasa un compuesto de la fórmula I. El kit puede tener además una etique o prospecto, pegado sobre o adjunto al recipiente. El término "prospecto" se emplea aquí para indicar las instrucciones que normalmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contiene información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos relativos al uso de tales productos terapéuticos.

Una forma de ejecución de la invención consiste en un kit para tratar un estado patológico mediado por la PI3K, que contiene un compuesto de esta invención y las instrucciones de uso.

Los envases idóneos incluyen, por ejemplo, los frascos, viales, jeringuillas, blísters, etc. El envase o recipiente puede fabricarse con una gran variedad de materiales, por ejemplo de vidrio o de plástico. El recipiente puede albergar un compuesto de la fórmula I o una formulación del mismo, que sea eficaz para tratar un estado patológico y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa para una solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo de la composición será un compuesto de la fórmula I. La etiqueta o el prospecto indica que la composición se emplea para tratar el estado patológico en cuestión, por ejemplo un cáncer. Además, la etiqueta o el prospecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que sufre un trastorno, por ejemplo un trastorno hiperproliferativo, una neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o un episodio neurotraumático. En una forma de ejecución, la etiqueta o el prospecto indica que la composición que contiene un compuesto de la fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o el prospecto pueden indicar también que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Como alternativa o adicionalmente, el artículo fabricado puede contener un segundo recipiente o envase que albergue un tampón farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua bacteriostática para inyectables (BWFI), una solución salina tamponada con fosfato, una solución de Ringer y una solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial o del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

El kit puede contener además direcciones para la administración del compuesto de la fórmula I y, si está presente, una segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit lleva una primera composición que contiene un compuesto de la fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, entonces el kit podrá contener además direcciones para la administración simultánea, sucesiva o separada de las composiciones farmacéuticas primera y segunda al paciente que las necesita.

En otra forma de ejecución, los kits son idóneos para la aportación de formas sólidas orales de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo tabletas o cápsulas. Tal kit incluye con preferencia un gran número de dosis unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosis orientadas en el orden de la utilización a la que se destinan. Un ejemplo de kit de este tipo es un "envase blíster". Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se emplean con mucha frecuencia para el envasado de formas farmacéuticas de dosis unitaria. Si se desea, puede aportarse una ayuda para la memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o un calendario insertado, en el que se anoten los días del régimen de tratamiento, en los que pueden administrarse las dosis.

Según una forma de ejecución, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de la fórmula I en su interior; y opcionalmente (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica en su interior, dicha segunda formulación farmacéutica contiene un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Como alternativa o adicionalmente, el kit puede contener además un tercer envase que albergue un tampón farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua bacteriostática para inyectables (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial o del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

En ciertas formas de ejecución adicionales, en las que el kit contiene una composición de la fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede contener un envase para albergar composiciones separadas, por ejemplo un frasco dividido o un paquete de tipo lámina dividido, sin embargo, las composiciones separadas pueden albergarse también dentro de un envase único sin dividir. Normalmente, el kit contiene direcciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es especialmente ventajosa cuando los componentes separados se administran con preferencia en formas de dosificación diferentes (p.ej. oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación o cuando el facultativo que prescribe desea valorar los componentes individuales de la combinación.

#### Obtención de los compuestos de la fórmula I

Los compuestos tricíclicos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos de síntesis que incluyen procesos similares a aquellos que son bien conocidos en química orgánica, en particular a la luz de la descripción aquí contenida. Los materiales de partida se pueden obtener en general de suministradores comerciales, por ejemplo de Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o son compuestos que pueden obtenerse aplicando métodos que los expertos conocen bien (p.ej. pueden obtenerse por los métodos generales descritos por Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y. (ed. 1967-2006), o en el manual Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4ª edición, ed. Springer, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles por la base de datos "on-line" de Beilstein).

En ciertas formas de ejecución, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse fácilmente aplicando procedimientos bien conocidos de obtención de compuestos de purina (Hammarstrom y col., Tetrahedron Lett. 48(16), 2823-2827, 2007; Cerna y col., Organic Letters 8(23), 5389-5392, 2006; Chang y col., J. Med. Chem. 49(10),



2861-2867, 2006; Yang y col., J. Comb. Chem. 7, 474-482, 2005; Liu y col., J. Comb. Chem. 7, 627-636, 2005; Hocek y col., Synthesis 17, 2869-2876, 2004; Hammarstrom y col., Tetrahedron Lett. 44, 8361-8363, 2003; Hammarstrom y col., Tetrahedron Lett. 43, 8071-8073, 2002; Booth y col., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chem. 7, 1521-1526, 1987; Booth y col., J. Chem. Soc., Chemical Communications 15, 788-789, 1981; Yoneda y col., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chem. 14, 1547-1550, 1976; Taylor y col., J. Org. Chem. 36(21), 3211-3217, 1971; Lister, J.H.; Fenn, M.D., The Purines, suplemento 1, John Wiley & Sons, 1996, volumen 54; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, coordinado por Weissberger, A.; Taylor E.C., Wiley Interscience, 1971, volumen 24; Legraverend, M.; Grierson, D.S., Bioorg. Med. Chem. 14, 3987-4006, 2006; Hocek, M., Eur. J. Org. Chem. 245-254, 2003; US 7122665; US 6743919; US 5332744; US 4728644; US 3016378; US 2008/0058297; US 2003/0139427; WO 2008/043031); y otros heterociclos, que se describen en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, coordinado por Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, p.ej. volumen 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9), 1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta 41, 1052-60, 1958; Arzneimittel-Forschung, 40(12), 1328-31, 1990.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a título individual o en forma de bibliotecas de compuestos que contienen por lo menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por una estrategia combinatoria "cortar y mezclar" o por síntesis paralelas múltiples, empleando la química de fase en solución o de fase sólida, o por procedimientos que los expertos ya conocen. Por tanto, según otro aspecto de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que contiene por lo menos 2 compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para fines ilustrativos, los procedimientos generales describen métodos generales que pueden aplicarse para la obtención de los compuestos de la fórmula I, así como de compuestos intermedios clave. Las secciones de las figuras y de los ejemplos contienen una descripción más detallada de los pasos individuales de reacción. Los expertos podrán apreciar que se pueden aplicar otros métodos de síntesis para obtener los compuestos de la invención. Aunque ciertos materiales de partida y vías de obtención se representan en los esquemas, procedimientos generales y ejemplos, se pueden sustituir por otros materiales de partida y otras vías similares para obtener una gran variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos obtenidos por los métodos descritos a continuación pueden seguir modificándose a la luz de esta descripción aplicando la química convencional, que los expertos conocen perfectamente.

Para obtener los compuestos de la fórmula I, puede ser necesaria la protección de los grupos funcionales remotos (p.ej. aminas primaria o secundaria) de los compuestos intermedios. La necesidad de tal protección puede variar en función de la naturaleza del grupo funcional remoto y de las condiciones de los métodos de obtención. Los grupos idóneos para proteger el grupo amino incluyen al acetilo, trifluoracetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoicarbonilo (Fmoc). Los expertos podrán determinar fácilmente la necesidad de tal protección. En cuanto a la descripción general de grupos protector y su utilización, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, tercera ed., 1999.

#### Métodos de separación

En los métodos de obtención de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o series de pasos se separan y/o purifican (separándolos a continuación) hasta el grado de homogeneidad deseado por técnicas habituales de química. Normalmente, las separaciones de este tipo implican la extracción multifase, la cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía abarca un amplio abanico de métodos, que incluyen por ejemplo la fase inversa y la fase normal; la exclusión de tamaños; el intercambio iónico; los métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de presión alta, media y baja; la escala analítica pequeña; el lecho móvil simulado (SMB) y la cromatografía de capa fina o de capa gruesa; así como las técnicas de pequeña escala para la cromatografía de capa fina y la cromatografía flash.

Otros grupo de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo elegido para fijarse sobre o para hacer separable un producto deseado, un material de partida que no haya reaccionado, un producto secundario de la reacción o similares. Tales reactivos incluyen los adsorbentes y absorbentes, por ejemplo el carbón activo, los tamices moleculares, los medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de fijación por ejemplo anticuerpos, proteínas de fijación, quelantes selectivos, por ejemplo los éteres corona, los reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de los métodos apropiados de separación dependerá de la naturaleza de los materiales en cuestión. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de los materiales en medio ácido y básico en la extracción multifase y similares. Los expertos sabrán aplicar las técnicas más apropiadas para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas, por métodos que los expertos conocen bien, como son la cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p.ej. un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o el cloruro de ácido de Mosher), por separación de los diastereómeros y conversión (p.ej. por hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (p.ej., bariolos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante una columna quiral de HPLC.

Puede obtenerse un estereoisómero individual, p.ej., un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica aplicando un método tal como la formación de diastereómeros con agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C.H., J. Chromatogr. 113(3), 283-302, 1975). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier método apropiado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, la separación de los diastereómeros y la conversión en los estereoisómeros puros y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales, véase "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, coord., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1993.

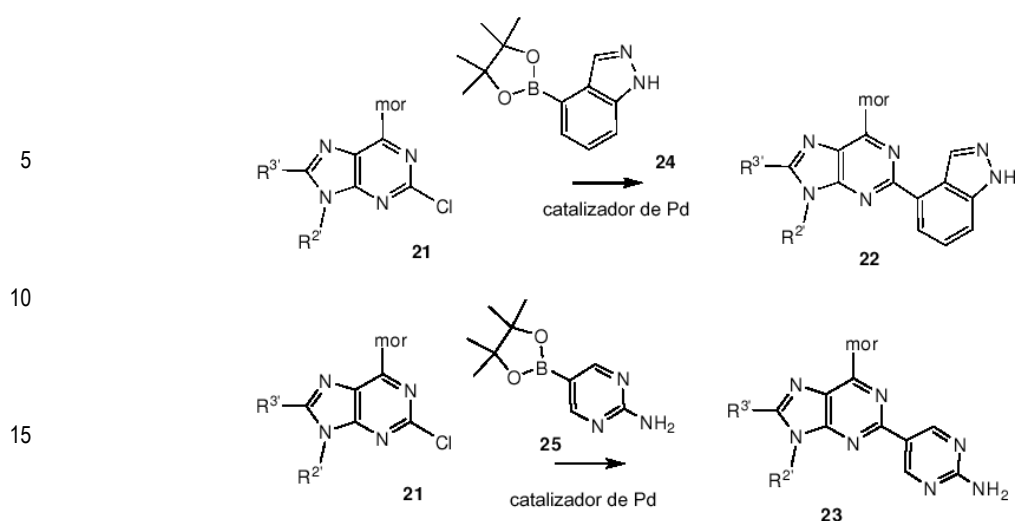
Con el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción con bases quirales enantioméricamente puras, por ejemplo la brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que lleven grupos funcionales ácidos, por ejemplo ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, con la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, por ejemplo el ácido alcanforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico, se puede conseguir la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, en el método (2), se hace reaccionar el sustrato a resolver con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse por reacción de compuestos asimétricos con agentes derivatizantes quirales enantioméricamente puros, por ejemplo derivados de mentilo, y por posterior separación de los diastereómeros e hidrólisis para formar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica consiste en formar los ésteres quirales, por ejemplo el éster de mentilo, p.ej., el cloroformiato de (-)-mentilo, en presencia de una base, o el éster de Mosher, el acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluormetil)fenilo (Jacob III., J. Org. Chem. 47, 4165, 1982), de la mezcla racémica y analizar el espectro RMN- $H^1$  para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropoisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropoisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía en fase normal e inversa, con arreglo a los métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropoisoméricas (WO 96/15111).

Con el método (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía empleando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography", W.J. Lough, coord., Chapman and Hall, Nueva York, 1989; Okamoto, J. Chromatogr. 513, 375-378, 1990). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por los métodos aplicados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, por ejemplo la rotación óptica y el dicroísmo circular.

#### Procedimientos generales de obtención

Procedimiento general A Con densación Suzuki:



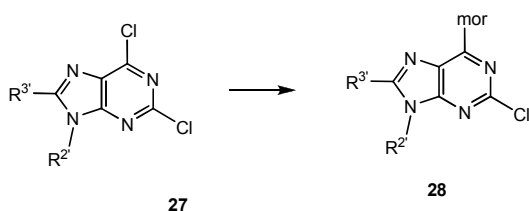
20 La reacción de condensación de tipo Suzuki es útil para insertar un heteroarilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado, un heteroarilo bicíclico fusionado o un fenilo en la posición 2 del anillo de la pirimidina de una 2-cloropurina 21. Por ejemplo puede combinarse el compuesto 21 con 1,5 equivalentes del 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-indazol 24 y disolverse en unos 3 equivalentes de carbonato sódico en forma de solución aprox. 1 molar en agua y un volumen aprox. igual de acetonitrilo. Se añade una cantidad catalíticamente suficiente, o más, de un reactivo de paladio de valencia baja, por ejemplo el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). En lugar del éster del ácido indazol-borónico indicado puede utilizarse una gran variedad de ácidos borónicos o de ésteres de ácidos borónicos. Además, como alternativa, puede protegerse el nitrógeno del indazol, por ejemplo el compuesto 41 que está protegido con THP sobre N. En algunos casos se emplea el acetato potásico en lugar del carbonato sódico para ajustar el pH de la fase acuosa. La reacción de condensación de Suzuki catalizada paladio puede optimizarse y/o acelerarse por irradiación con microondas. La mezcla reaccionante puede calentarse a aprox. 100-150°C con presión, en un reactor de microondas, por ejemplo el Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) durante un tiempo de 10 a 30 minutos. Se enfría el contenido, se concentra y se extrae con acetato de etilo o con otro disolvente orgánico. Después de concentrar la fase orgánica pueden purificarse los productos de la condensación de Suzuki, la 2-(1H-indazol-4-il)-purina 22 sustituida en las posiciones 6,8,9, o la 2-(5-pirimidina-2-amina)-purina 23 sustituida en las posiciones 6,8,9, por cromatografía a través de gel de sílice o por HPLC en fase inversa. Los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> pueden ser R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ya definidos o formas protegidas o compuestos previos de síntesis de los mismos.

35

Puede utilizarse una gran variedad de catalizadores de paladio durante el paso de condensación de Suzuki para formar los compuestos, incluidas las formas de ejecución ilustrativas 22 y 23. La condensación de Suzuki es una reacción de condensación cruzada catalizada con paladio de un haluro de arilo, por ejemplo el compuesto 21, con un ácido borónico o un éster de ácido borónico, por ejemplo el 4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol 24 o la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina 25. Para la reacción de condensación de Suzuki pueden emplearse los catalizadores de Pd (II) y de Pd (0) de valencias bajas, incluidos el PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(t-Bu)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>-dppf-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)/PPh<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[(Pet<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], Pd(DIPHOS)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd-(Bipy), [PdCl(PPh<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], Cl<sub>2</sub>Pd[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(furilo)<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(furilo)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-F-Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, y los catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)-EnCat™ BINAP30 (US 2004/0254066). Un catalizador de paladio para la reacción de Suzuki es el complejo del [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano, representado en forma de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.

45

50 **Procedimiento general B**  
Sustitución con nitrógeno sobre C-6



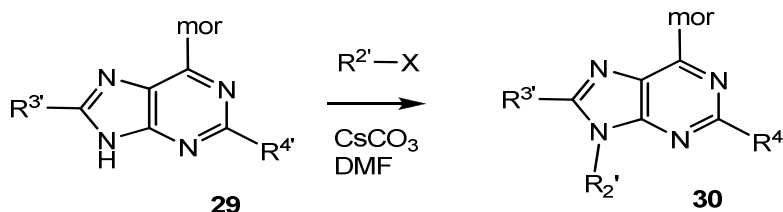
A un compuesto intermedio 2,6-dicloropurina 27 en un disolvente de tipo etanol se le añade una morfolino-amina (mor, 1,1 equiv.) y una base no nucleófila, por ejemplo la trietilamina (NEt<sub>3</sub>, 1,5 equiv.). Como alternativa puede utilizarse el acetonitrilo como disolvente y el carbonato potásico como base. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante aprox. 1 hora o durante una noche, se eliminan los componentes volátiles con vacío y

55

se reparte el residuo entre DCM y salmuera. Si la mezcla es insoluble, entonces podrá irradiarse con ultrasonidos y el producto sólido se recoge por filtración. Se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio N'-(2-cloro purin-6-il)-amina sustituida 28, normalmente en forma de sólido cristalino, o se tritura. Los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> pueden ser R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ya definidos o formas protegidas o compuestos previos de síntesis de los mismos.

#### Procedimiento general C

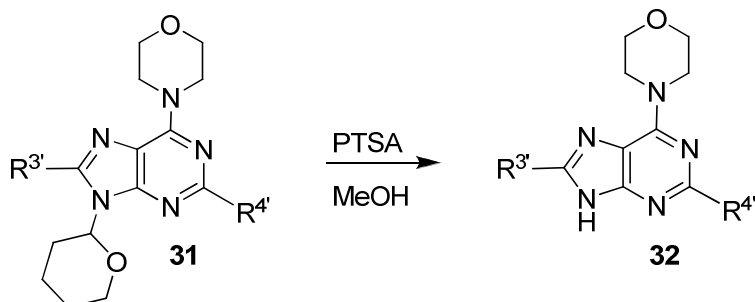
Alquilación sobre el nitrógeno N-9



Se disuelve el compuesto intermedio 9-H-purina 29 en DMF y se añaden 2 equiv. de carbonato de cesio a la mezcla reaccionante. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C, después se le añaden 3 equivalentes de un haluro de alquilo R<sup>2</sup>-X. Se hace el seguimiento de la reacción por CCF o CL/EM y se agita hasta que finaliza, normalmente durante varias horas. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc y agua, se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose la purina 30 alquilada sobre 9 en bruto, que se emplea directamente para la reacción siguiente o se purifica por HPLC en fase inversa. Los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> ya definidos o formas protegidas o compuestos previos de síntesis de los mismos.

#### Procedimiento general D

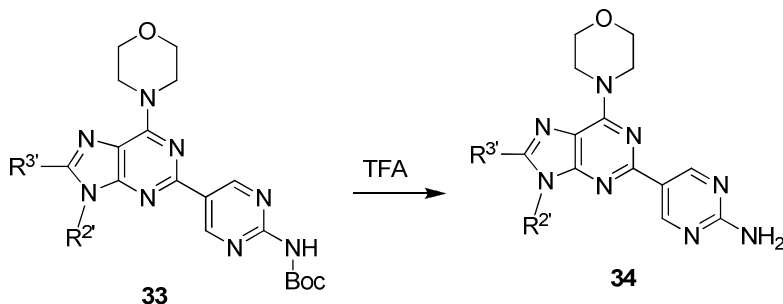
Desprotección del THP



En general puede tratarse el compuesto 31 sustituido con tetrahidropirano sobre N-9 con una cantidad catalíticamente suficiente del ácido para-toluenosulfónico (PTSA) en una solución en metanol y calentarse aprox. a 50°C hasta que se elimine el grupo tetrahidropirano (THP), obteniéndose el compuesto 32. Puede hacerse el seguimiento de la reacción por CL/EM o por CCF. Los sustituyentes R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> ya definidos o formas protegidas o compuestos previos de síntesis de los mismos.

#### Procedimiento general E

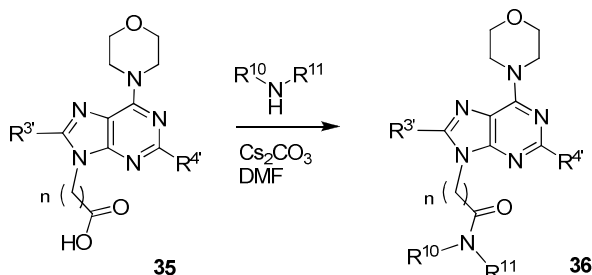
Desprotección del Boc



En general se trata el compuesto 33 sustituido por Boc con TFA o HCl 4N para eliminar el o los grupos t-butoxi-carbonilo y se hace el seguimiento de la reacción por CL-EM para saber si ha finalizado. Después se concentra el

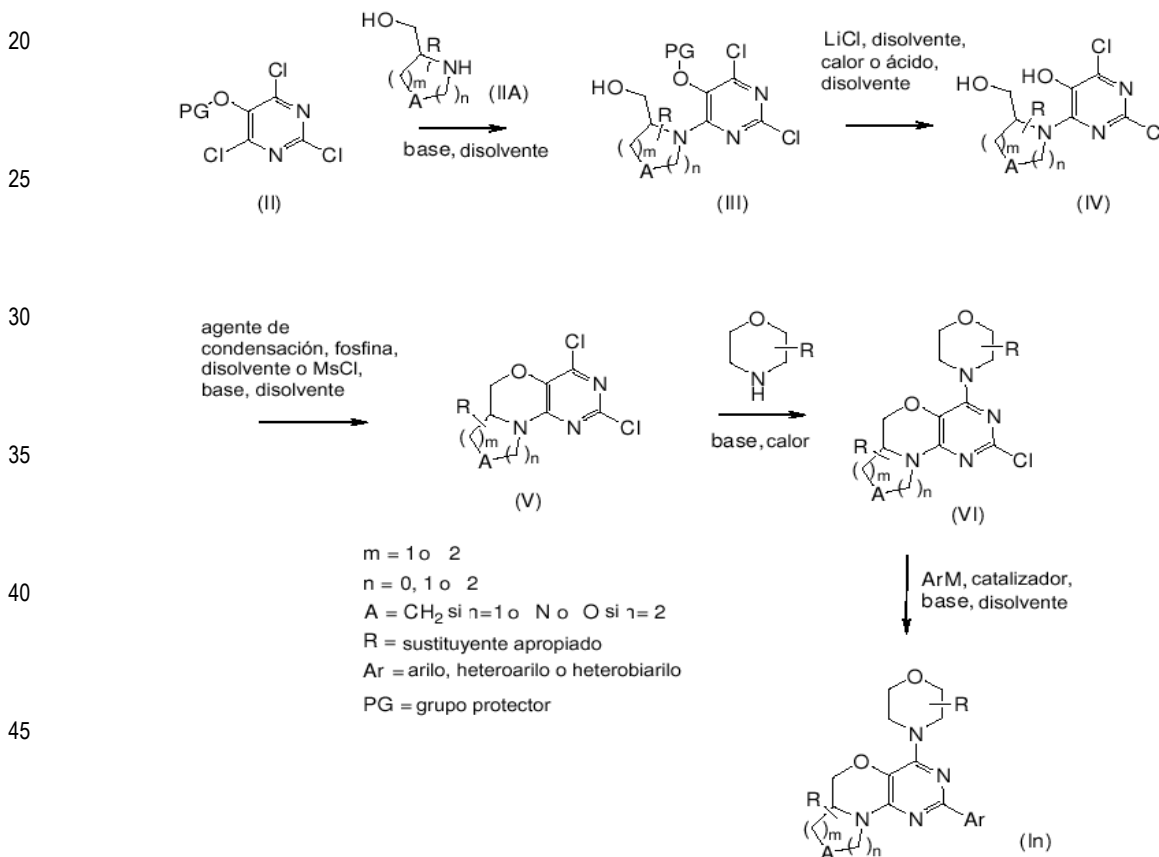
producto en bruto y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el producto 34 en forma de sólido puro. Los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser  $R^2$  y  $R^3$  ya definidos o formas protegidas o compuestos previos de síntesis de los mismos.

5 Procedimiento general F  
Condensación para formar la amida



10 Se trata la 9-alkilcarboxil-purina 35 sustituida en las posiciones 2,6,8, en la que n es un número de 1 a 3, con 1,5 eq. de HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), un exceso (por ejemplo 3 eq.) de una alquilamina ( $HNR^{10}R^{11}$ ) y un exceso (por ejemplo 3 eq.) de carbonato de cesio en dimetilformamida (DMF). Como alternativa pueden emplearse otros reactivos de condensación. Se agita la mezcla reaccionante hasta que finaliza la reacción y se extrae con acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, formándose el compuesto intermedio acilado en bruto, que se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el producto 36. Los sustituyentes  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser  $R^3$  y  $R^4$  ya definidos o formas protegidas o compuestos previos de síntesis de los mismos.

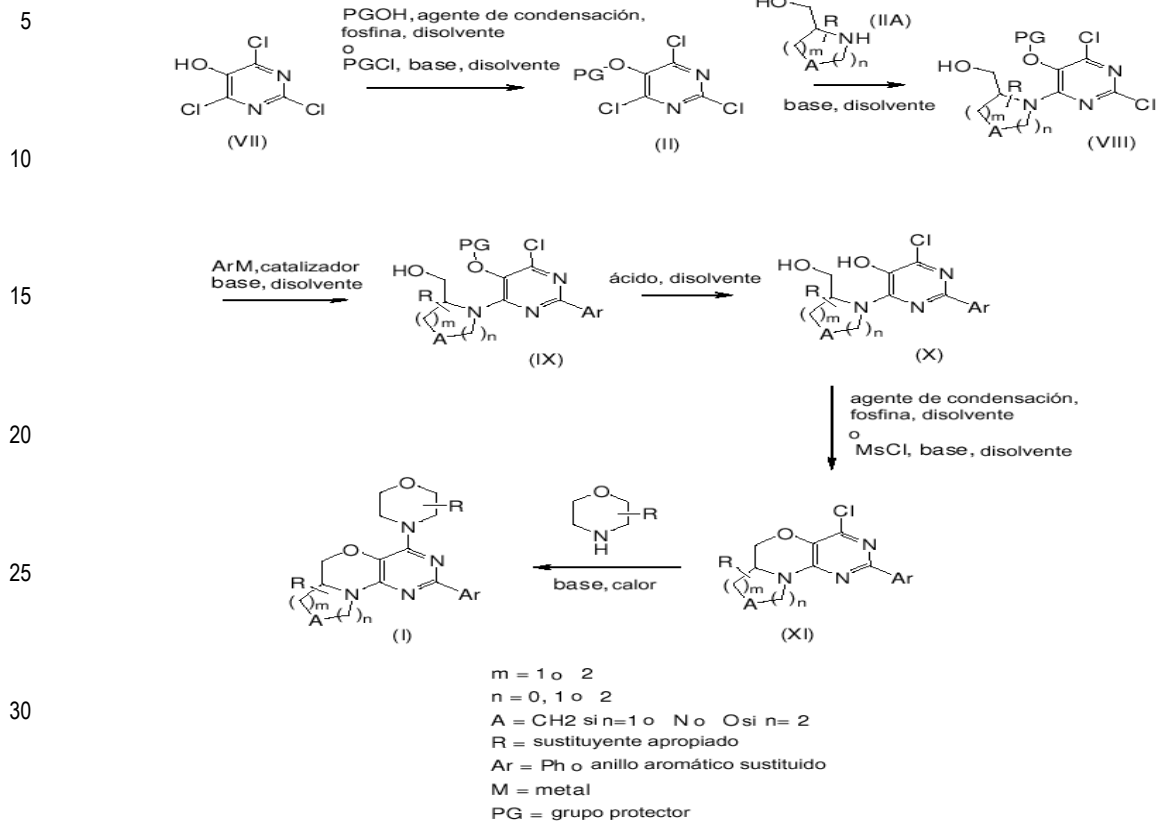
Procedimiento general G  
Síntesis de la pirimidooxazina (fórmula In)



Esquema 1

Se obtienen las pirimidooxazinas de la fórmula (In) con arreglo a los procedimientos descritos a continuación, pertenecientes al anterior esquema 1, o por métodos ya conocidos de química orgánica. Se obtienen las tricloropirimidinas protegidas de la fórmula (II) aplicando métodos descritos en la bibliografía técnica. Los tricloruros pueden hacerse reaccionar con una amina cíclica de la fórmula (IIA) en presencia de una base del tipo trietilamina, en un disolvente de tipo etanol, en torno a la temperatura ambiente, generándose los dicloruros de la fórmula (III). Puede desprotegerse la metoxi-pirimidina empleando un reactivo del tipo LiCl, en un disolvente como la DMF, por irradiación de microondas, en el caso de que PG = Me o por tratamiento con un ácido del tipo TFA en un disolvente del tipo DCM cuando el PG = p-metoxibencilo, formándose los fenoles de la fórmula (IV). Las pirimidooxazinas tricíclicas de la fórmula (V) pueden obtenerse a continuación a partir de los dioles de la fórmula (IV) con un compuesto azoico del tipo DIAD, en presencia de una fosfina como la trifetil-fosfina, en un disolvente del tipo 1,4-dioxano. Como alternativa, la formación de compuestos (V) puede lograrse transformando en primer lugar el grupo hidroxilo en un grupo saliente apropiado y después realizando una reacción de sustitución intramolecular, facilitada por la reacción con un reactivo del tipo cloruro de metanosulfonilo, en presencia de base, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente del tipo THF. Los compuestos de la fórmula (VI) pueden obtenerse a partir de los compuestos (V) por reacción con un derivado de morfolina (que incorpore los sustituyentes R apropiados), en presencia de una base del tipo trietilamina, en un disolvente de tipo etanol, a temperatura elevada. En el caso de que n = 2, A = O, la adición de morfolina se realiza de modo regioespecífico, mientras que en el caso de que n = 1, A = CH<sub>2</sub>, esta reacción puede conducir también a la formación del regioisómero no deseado. Las pirimidooxazinas de la fórmula (I) pueden formarse por reacción de compuestos de la fórmula (VI) con un reactivo arilo o heteroarilo metalado, por ejemplo un ácido heteroaril-borónico, un éster de ácido borónico o un estanano, en presencia de un catalizador de tipo metal de transición, por ejemplo el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y una base del tipo carbonato sódico acuoso, en un disolvente, por ejemplo el acetonitrilo, con irradiación de microondas, a una temperatura de hasta 150°C.

Como alternativa, las pirimidooxazinas de la fórmula (In) pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema 2. Las tricloropirimidinas protegidas de la fórmula (II) pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula (VII) (sintetizados con arreglo a métodos descritos en la técnica) por reacción con un alcohol, por ejemplo el alcohol p-metoxi-bencílico, en presencia de un compuesto azoico, por ejemplo el DIAD, en presencia de una fosfina del tipo trifetil-fosfina, en un disolvente del tipo 1,4-dioxano. Como alternativa, la formación de compuestos (II) puede lograrse por tratamiento del compuesto (VII) con un haluro de sililo, por ejemplo el tert-butilclorodifenilsilano, en presencia de una base del tipo trietilamina, con un aditivo del tipo N,N-dimetilaminopiridina, en un disolvente del tipo DMF. Las tricloropirimidinas (II) pueden hacerse reaccionar con una amina cíclica de la fórmula (IIA), en presencia de una base del tipo trietilamina, en un disolvente del tipo etanol, a temperatura ambiente, generándose los dicloruros de la fórmula (VII). Los compuestos de la fórmula (IX) pueden obtenerse por reacción de compuestos de la fórmula (VIII) con un reactivo arilo o heteroarilo metalado, por ejemplo un ácido heteroaril-borónico, un éster de ácido borónico o un estanano, en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y una base como el carbonato sódico acuoso, en un disolvente del tipo acetonitrilo, con irradiación de microondas a una temperatura de hasta 150°C. En caso de grupos protectores voluminosos, p.ej. PG = p-metoxibenceno o PG = tert-butildifenilsilano, esta sustitución puede realizarse con control regioespecífico, formándose compuestos 2-arilo o 2-heteroarilo de la fórmula (IX). Los fenoles de la fórmula (X) pueden formarse por desprotección de los compuestos (IX) empleando un ácido del tipo TFA, en un disolvente del tipo DCM, a temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula (X) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (XI) aplicando los métodos descritos para la conversión de los compuestos de la fórmula (IV) en los compuestos de la fórmula (V) en el esquema 1. Finalmente, las pirimidooxazinas de la fórmula (In) pueden formarse por reacción de compuestos de la fórmula (XI) con una morfolina (que incorpore los sustituyentes R apropiados), en presencia de una base del tipo trietilamina, en un disolvente del tipo etanol, a temperaturas que pueden llegar hasta la temperatura de reflujo



Esquema 2

Ejemplos

40 Las reacciones químicas descritas en los ejemplos pueden adaptarse fácilmente para obtener un gran número de inhibidores adicionales de PI3K de la invención y los métodos alternativos de obtención de compuestos de esta invención están comprendidos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no incluidos en los ejemplos según la invención puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones que serán evidentes para los expertos, p.ej. mediante una protección apropiada de los grupos que puedan interferir, utilizando otros reactivos apropiados, ya conocidos en la técnica, distintos a los aquí descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Como alternativa se advertirá que otras reacciones aquí descritas o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para la obtención de otros compuestos de la invención.

50 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se diga otra cosa, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. Los reactivos pueden adquirirse a suministradores comerciales, por ejemplo Sigma Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizan sin más purificación, a menos que se indique otra cosa. Las reacciones descritas se realizan por lo general con presión positiva de nitrógeno o de argón o con un tubo de secado (a menos que se indique otra cosa), con disolventes anhidros y los matraces de reacción están equipados normalmente con septos de caucho para la introducción de sustratos y de reactivos con una jeringuilla. Los objetos de vidrio se secan en la estufa y/o se secan por calor. La cromatografía de columna se realiza en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o un cartucho de gel de sílice del tipo SEP PAK® (Waters). Los espectros RMN- $H^1$  se obtienen a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CH}_3\text{OD}$  o acetona- $\text{d}_6$  deuterados (expresados en ppm), empleando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se indican picos múltiples, se emplean las abreviaturas siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancha), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, si se indican, se expresan en hercios (Hz).

## ES 2 530 545 T3

Se realiza la HPLC por los métodos ilustrativos siguientes:

(A) CL-EM, método corto - duración: 10 min

HPLC-Agilent 1200

fase móvil A	agua con 0,05% de TFA
fase móvil B	acetonitrilo con 0,05% de TFA
columna	Agilent ZORBAX SD-C18, 1,8 µm, 2,1*30 mm
temperatura columna	40 grados C
gradiente CL	3-95% de B en 8,5 min, 95% en 2,5 min
caudal CL	400 µl/min
longitud onda UV	220 nm y 254 nm
espectro de masas - Agilent quadrupole 6140	
ionización	ESI positivo
intervalo explorado	110-800 amu

(B) Waters Acquity/LCT, método largo - duración: 20 min

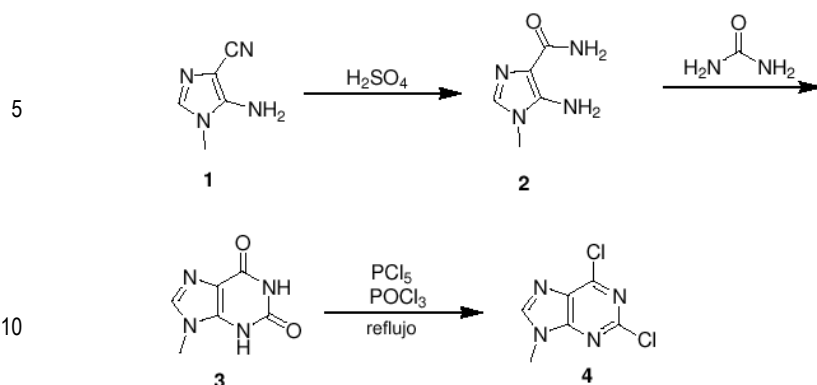
Waters Acquity UPLC

fase móvil A	Waters con 0,05% de TFA
fase móvil B	acetonitrilo con 0,05% de TFA
columna	Acquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1*50 mm
temperatura columna	40 grados C
gradiente CL	2-98% de B en 17,0 min, 98% en 1,5 min
caudal CL	600 µl/min
longitud onda UV	254 nm
espectro de masas - Waters LCT Premier XE	
ionización	ESI positivo
intervalo explorado	100-800 amu

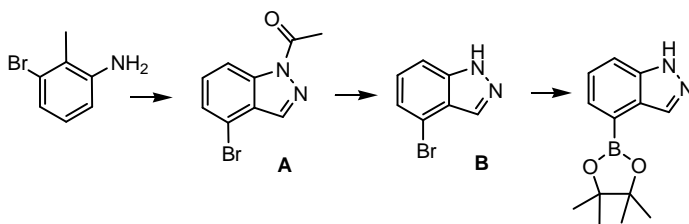
(C) CL-EM, 2,5 min, método quirál

- 5 fase móvil A: CO<sub>2</sub>  
fase móvil B: metanol  
condiciones isocráticas: 25% de B  
caudal: 5 ml/min  
presión de salida: 120 bares
- 10 temperatura: 40 grados C  
columna: ChiralCel OJ (4,6x50 mm, 3 µm)  
longitud onda UV: 230 nm  
sistema: Berger Analytical SFC/MS
- 15 Purificación quirál:  
condiciones A:  
fase móvil A: CO<sub>2</sub>  
fase móvil B: metanol  
condiciones isocráticas: 25% de B
- 20 caudal: 60 ml/min  
presión de salida: 100 bares  
temperatura: 40 grados C  
columna: ChiralCel OJ (21,2x250 mm, 5 µm)  
longitud onda UV: 230 nm
- 25 sistema: Berger MGII



**Ejemplo 1****2,6-dicloro-9-metil-9H-purina 4**

El grupo ciano del 5-amino-1-metil-1H-imidazol-4-carbo-nitrilo 1 se hidroliza a amida en ácido sulfúrico, formándose la 5-amino-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida 2, que se cicla con urea para generar la 9-metil-1H-purina-2,6(3H,9H)-diona 3. Por cloración del compuesto 3 se obtiene la 2,6-dicloro-9-metil-9H-purina 4.

**Ejemplo 2****4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol 24 – método 1**

A una solución de la 3-bromo-2-metil-anilina (5,0 g, 26,9 mmoles) en cloroformo (50 ml) se le añade acetato potásico (1,05 equiv., 28,2 mmoles, 2,77 g). Se le añade anhídrido acético (2,0 equiv., 53,7 mmoles, 5,07 ml) con enfriamiento simultáneo en agua-hielo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y pasado este tiempo se forma un sólido gelatinoso blanco. Se le añaden el 18-corona-6 (0,2 equiv., 5,37 mmoles, 1,42 g) y el nitrato de iso-amilo (2,2 equiv., 59,1 mmoles, 7,94 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 18 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante y se reparte entre cloroformo (3 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (100 ml), se separan y se secan (MgSO<sub>4</sub>). Se concentra el producto en bruto sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía eluyendo con EtOAc del 20 al 40% en éter de petróleo, obteniéndose la 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona A (3,14 g, 49%) en forma de sólido anaranjado y el 4-bromo-1H-indazol B (2,13 g, 40%) en forma de sólido anaranjado pálido. A: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,80 (3H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 7,8Hz). B: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25 (1H, t, J = 7,3Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,3Hz), 8,11 (1H, s), 10,20 (1H, br s).

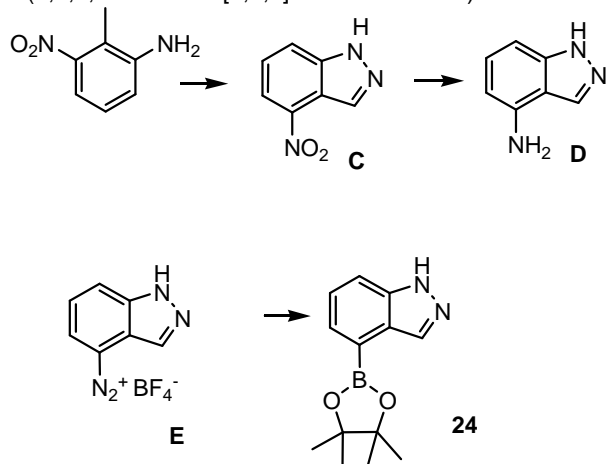
A una solución de la 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona A (3,09 g, 12,9 mmoles) en MeOH (50 ml) se le añade HCl acuoso 6 N (30 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h. Se evapora el MeOH y se reparte la mezcla entre EtOAc (2 x 50 ml) y agua (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se separan y se secan (MgSO<sub>4</sub>). Se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose el 4-bromo-1H-indazol B (2,36 g, 93%).

A una solución del 4-bromo-1H-indazol B (500 mg, 2,54 mmoles) y el bis(pinacolato)diboro (1,5 equiv., 3,81 mmoles) en DMSO (20 ml) se le añaden el acetato potásico (3,0 equiv., 7,61 mmoles, 747 mg; secado con pistola de secado) y el PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (3 % molar, 0,076 mmoles, 62 mg). Se desgasifica la mezcla con argón y se calienta a 80°C durante 40 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante y se reparte entre agua (50 ml) y éter (3 X 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se separan y se secan (MgSO<sub>4</sub>). Se purifica el material en bruto por cromatografía eluyendo con EtOAc del 30 al 40% en éter de petróleo, formándose una mezcla 3:1 inseparable del 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol 24 (369 mg, 60%) e indazol (60 mg, 20%), aislado en forma de goma amarilla que solidifica en reposo, obteniéndose en forma de sólido blanco mate. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,41 (12H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,4Hz, 6,9Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,9Hz), 10,00 (1H,

br s), 8,45 (1H, s) e indazol: 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,09 (1H, s); impureza a 1,25.

### Ejemplo 3

5 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol 24 – método 2



A una solución de la 2-metil-3-nitroanilina (2,27 g, 14,91 mmoles) en ácido acético (60 ml) se le añade una solución de nitrito sódico (1,13 g, 1,1 equiv.) en agua (5 ml). Pasadas 2 h se vierte la solución de color rojo oscuro sobre agua-hielo y se recoge el precipitado resultante por filtración, obteniéndose el 4-nitro-1H-indazol C (1,98 g, 81%).

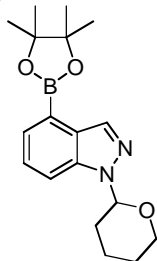
10 Se agita con la presión de hidrógeno del balón durante 4 h una mezcla del 4-nitro-1H-indazol C (760 mg, 4,68 mmoles), paladio al 10% sobre carbón (cat.) y etanol (30 ml). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la 1H-indazol-4-ilamina D (631 mg, 100%).

15 Se añade por goteo a menos de 0°C una solución acuosa de nitrito sódico (337 mg, 4,89 mmoles) en agua (2 ml) a una suspensión de la 1H-indazol-4-ilamina D (631 mg, 4,74 mmoles) en ácido clorhídrico 6 M (7,2 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añade el tetrafluorborato sódico (724 mg) a la mezcla reaccionante. Se forma una solución viscosa, que se filtra y se lava brevemente con agua, obteniéndose la sal tetrafluorborato de 1H-indazol-4-diazonio E (218 mg, 20%) en forma de sólido rojo oscuro.

20 Se purga metanol seco (4 ml) con argón durante 5 minutos. Se le añade la sal tetrafluorborato de 1H-indazol-4-diazonio (218 mg, 0,94 mmoles), el bis-pinacolato-diboro (239 mg, 1,0 equiv.) y el cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) (20 mg). Se agita la mezcla reaccionante durante 5 h y se filtra a través de Celite. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol 24 (117 mg).

### Ejemplo 4

1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (método A)



30 Paso A: obtención del 4-cloro-1H-indazol: Se introducen en un matraz de 250 ml de capacidad con barra de agitación la 2-metil-3-cloroanilina (8,4 ml, 9,95 g, 70,6 mmoles), el acetato potásico (8,3 g, 84,7 mmoles) y el cloroformo (120 ml). Se enfría esta mezcla a 0°C con agitación. A la mezcla enfriada se le añade por goteo durante 2 minutos el anhídrido acético (20,0 ml, 212 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 25°C y se agita durante 1 hora. En este punto se calienta la mezcla reaccionante a 60°C. Se le añade nitrito de isoamil (18,9 ml, 141 mmoles)

35 y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche. Una vez finalizada la reacción, se añaden agua (75 ml) y THF (150 ml) y se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se le añade LiOH (20,7 g, 494 mmoles) y se agita la

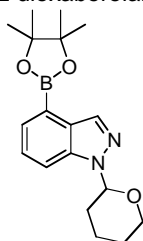
mezcla reaccionante a 0°C durante 3 horas. Se le añade agua (200 ml) y se extrae el producto con EtOAc (300 ml, 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran con vacío, obteniéndose el 4-cloro-1H-indazol 11,07 g (100%) en forma de sólido anaranjado. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,18 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz 1H), 7,31 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7 Hz, 1 Hz, 1H). CL-EM (ESI pos.) m/e 153 (M+1).

5 Paso B: Obtención del 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol: Se introducen en un matraz de 1 l de capacidad con agitador mecánico el 4-cloro-1H-indazol (75,0 g, 0,492 moles), el p-toluenosulfonato de piridinio (1,24 g, 4,92 mmoles), el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y el 3,4-dihidro-2H-pirano (98,6 ml, 1,08 moles). Se calienta esta mezcla con agitación a 45°C durante 16 horas. El análisis de la mezcla reaccionante muestra la producción de ambos isómeros del producto. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se le añade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Se lava la solución con agua (300 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se purifica el producto en bruto por disolución en EtOAc/hexanos (4:6, 1 l) y se le añade SiO<sub>2</sub> (1,2 l). Se filtra la mezcla y se lava la torta con EtOAc/Hexanos (4:6, 2 l). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose el 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol, 110,2 g (95%) en forma de sólido anaranjado. Isómero 1: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,10 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9 Hz, 1 Hz 1H), 7,29 (dd, J = 9 Hz, 8 Hz 1H), 7,15 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz 1H) 5,71 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz 1H) 4,02 (m, 1H) 3,55 (m, 1H) 2,51 (m, 1H) 2,02 (m, 2H) 1,55 (m, 3H). CL-EM (ESI pos.) m/e 237 (M+1); isómero 2: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,25 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9 Hz, 1 Hz 1H), 7,20 (dd, J = 9 Hz, 8 Hz 1H), 7,06 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz 1H) 5,69 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz 1H) 4,15 (m, 1H) 3,80 (m, 1H) 2,22 (m, 2H) 2,05 (m, 1H) 1,75 (m, 3H). CL-EM (ESI pos.) m/e 237 (M+1).

20 Paso C: Obtención del 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol: Se introducen en un matraz de 500 ml de capacidad con barra de agitación el 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10,0 g, 42,2 mmoles), el DMSO (176 ml), el PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,2 g, 8,86 mmoles), la triciclohexilfosfina (0,47 g, 1,69 mmoles), el bis(pinacolato)diboro (16,1 g, 63,4 mmoles) y el acetato potásico (12,4 g, 0,127 moles). Se calienta la mezcla con agitación a 130°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se le añade EtOAc (600 ml) y se lava con agua (2 x 250 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y se concentra con vacío hasta sequedad. Se purifica el producto en bruto a través de un cartucho de SiO<sub>2</sub> (120 g), eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos (1 l) y EtOAc al 30% en hexanos (1 l). Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 13,9 g (100%) del 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en forma de solución al 20% (p/p) en acetato de etilo. La RMN-H<sup>1</sup> indica la presencia de un 20 % (p/p) de bis(pinacolato)-diboro. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,37 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 14 Hz, 2 Hz 1H), 7,60 (dd, J = 7 Hz, 1 Hz 1H), 7,31 (dd, J = 8 Hz, 7 Hz 1H) 5,65 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz 1H) 4,05 (m, 1H) 3,75 (m, 1H) 2,59 (m, 1H) 2,15 (m, 1H) 2,05 (m, 1H) 1,75 (m, 3H) 1,34 (s, 12H). CL-EM (ESI pos.) m/e 245 (M+1).

### 35 Ejemplo 5

1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (método B)



40 Paso A: Obtención del 4-nitro-1H-indazol: se enfría a 15-20°C una mezcla de la 2-metil-3-nitro-anilina (200 g, 1,315 moles) y ácido acético (8000 ml) y se le añade lentamente durante 30 min una solución de nitrito sódico (90,6 g, 1,315 moles) en agua (200 ml). Una vez finalizada la adición se incrementa la temperatura de la mezcla reaccionante a 25-30°C y se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 2-3 h. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF, una vez completada se filtra el producto de la mezcla reaccionante y se lava el residuo con ácido acético (1000 ml). Se destila el ácido acético con vacío (550 mm de Hg) por debajo de 80°C y se le añade agua (8000 ml), se enfría a 25-30°C y se agita durante 30 min. Se filtra la suspensión y se lava con agua (1000 ml). Se seca el producto en bruto con calentamiento a 70-80°C durante 2 horas, se recoge en una solución de acetato de etilo al 5% en n-hexano (100:2000 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1-1,5 h. Se filtra la suspensión y se lava con una mezcla de acetato de etilo al 5% en n-hexano (25:475 ml). Se seca el producto obtenido con vacío a menos de 80°C durante 10-12 h, obteniéndose el 4-nitro-1H-indazol en forma de sólido marrón (150 g, 70%); p.f. = 200-203°C; RMN-H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13,4 (br, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2-7,95 (dd, 2H), 7,4 (m, 1H). EM-ES m/z 164 (M+1); pureza = 95% (HPLC).

Paso B: Obtención del 4-amino-1H-indazol: se hidrogena a temperatura ambiente una mezcla del 4-nitro-1H-indazol (200 g, 1,22 moles), paladio al 10% sobre carbón (20,0 g) y EtOH (3000 ml) (la reacción es exotérmica y la temperatura se incrementa a 50°C). Una vez completada la reacción se separa el catalizador por filtración. Se

evapora el disolvente con vacío a menos de 80°C, se enfría a temperatura ambiente, se añade n-hexano (1000 ml) al residuo y se agita durante 30 min. Se filtra el sólido aislado y se lava con n-hexano (200 ml). Se seca el producto con vacío a 70-80°C durante 10-12 h, obteniéndose el 4-amino-1H-indazol en forma de sólido marrón (114 g, 70%), p.f. = 136-143°C. RMN-H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12 (br, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,1-7,0 (dd, 2H), 6,5 (d, 1H), 3,9 (m, 2H). EM-ES m/z 134 (M+1); pureza = 90-95% (HPLC).

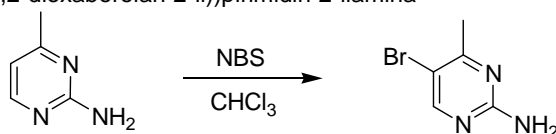
Paso C: Obtención del 4-yodo-1H-indazol: se enfría a -10°C una mezcla del 4-amino-1H-indazol (50,0 g, 0,375 moles) en agua (100 ml) y ácido clorhídrico conc. (182 ml). A esta solución se le añade por goteo a -10°C en 30-60 min una solución de nitrito sódico (51,7 g, 0,75 moles) en agua (75 ml) (durante la adición se observa formación de espuma). En otro matraz se prepara a temperatura ambiente una mezcla de yoduro potásico (311 g, 1,87 moles) y agua (3000 ml) y a la mezcla anterior se le añade a 30-40°C en unos 30-40 min la sal de diazonio enfriada. Se mantiene la mezcla reaccionante a 30°C durante 1 h, una vez completada la reacción se le añade acetato de etilo (500 ml) y se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 X 500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de tiosulfato sódico al 5% (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml), se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, hexano, acetato de etilo del 15 al 20% en hexano), obteniéndose el 4-yodo-1H-indazol en forma de sólido anaranjado (23,0 g, 25%); p.f. = 151 – 177°C; RMN-H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12,4 (br, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (dd, 2H), 7,1 (d, 1H). EM-ES m/z 245 (M+1); pureza = 95-98% (HPLC).

Paso D: Obtención del 4-yodo-1-(2-tetrahidropiraniil)-indazol: se calienta a 50°C durante 2 h una mezcla del 4-amino-1H-indazol (250,0 g, 1,024 moles), el 3,4-dihidro-2H-piran (126,0 g, 1,5 moles), el PPTS (2,57 g, 0,01 moles) y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1250 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre agua (625 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (625 ml), se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía (gel de sílice, hexano, acetato de etilo del 5 al 10% en hexano), obteniéndose el 4-yodo-1-(2-tetrahidropiraniil)indazol en forma de aceite (807,0 g, 60%). RMN-H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,2-3,8 (dd, 1H), 2,2-2,0 (m, 4H) 2,0-1,8 (m, 4H). EM-ES m/z 329 (M+1).

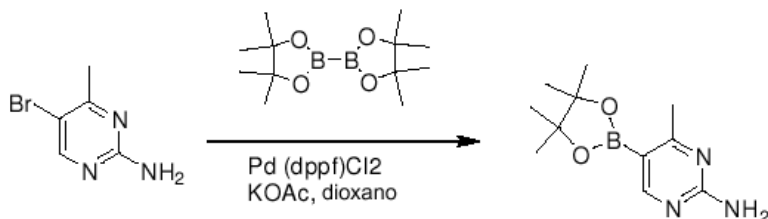
Paso E: Obtención del 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol: se calienta a 80°C durante 2-3 h una mezcla del 4-yodo-1-(2-tetrahidropiraniil)indazol (100 g, 0,304 moles), el bispinacolatodiborano (96,4 g, 0,381 moles), el PdCl<sub>2</sub>(dppf) (8,91 g, 0,012 moles), el acetato potásico (85,97 g, 0,905 moles) y el DMSO (500 ml). Una vez finalizada la reacción, se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua (1500 ml). Se extrae la mezcla reaccionante en acetato de etilo (3 x 200 ml), se reúnen las fases orgánicas, se concentran, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano, acetato de etilo del 5 al 10% en hexano), obteniéndose el 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en forma de aceite viscoso marrón (70,0 g, 70%). RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,2-3,8 (dd, 1H), 2,2-2,0 (m, 4H) 2,0-1,8 (m, 4H) 1,4-1,2 (s, 12H). EM-ES m/z 329 (M+1).

#### Ejemplo 6

4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina



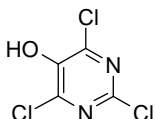
A una solución de la 4-metilpirimidin-2-ilamina (8,0 g, 0,073 moles) en cloroformo (320 ml) se le añade la N-bromosuccinimida (13,7 g, 0,077 moles). Se agita la mezcla reaccionante en la oscuridad durante 18 h. El análisis CL-EM indica que se ha completado la reacción. Se diluye la mezcla con DCM, se lava con una solución acuosa de 1 N NaOH y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra, obteniéndose la 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilamina (12 g, rendimiento = 86%).



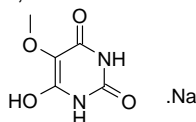
En atmósfera de nitrógeno se agita durante 20 min una mezcla de la 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilamina (5,0 g, 26 mmoles), acetato potásico (7,83 g, 79,8 mmoles), el 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (7,43 g, 29,2 mmoles) y el dioxano (140 ml). A la mezcla reaccionante se le añade un aducto de diclorometano y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (1,08 g, 1,33 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 115°C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción, se enfría la mezcla y se le añade EtOAc. Se somete a ultrasonidos la mezcla resultante y se filtra. Se emplea más EtOAc para lavar el sólido. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía eluyendo con EtOAc del 20 al 100% en hexano, obteniéndose 4,5 g de la 4-metil-5-(4,4,5,5-tetra-metil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina (rendimiento = 74%). RMN-H<sup>1</sup> (DMSO, 400 MHz): δ = 8,28 (s, 1H), 6,86 (br s, 2H), 2,35 (s, 3 H), 1,25 (s, 12 H). EM (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>) 236,15, 154,07.

### Ejemplo 7

#### 2,4,6-tricloro-5-hidroxi-pirimidina

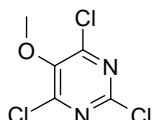


15 Paso 1: 6-hidroxi-5-metoxi-1H-pirimidina-2,4-diona, sal sódica



En atmósfera de nitrógeno se añade en porciones a 40°C el sodio metálico (1,15 g, 0,05 moles) al etanol (secado con tamices moleculares de 4 Å, 50 ml) y se agita la mezcla hasta que se forma una solución. Se le añade urea (3,0 g, 0,05 moles) y se calienta la mezcla a 100°C durante 15 minutos hasta que se consigue la disolución completa. Se deja enfriar la mezcla reaccionante ligeramente y se le añade malonato de metoximetilo (8,1 g, 0,05 moles), casi inmediatamente se forma un precipitado rosa/blanco. Se le añade más etanol seco (10 ml) para mantener la mezcla agitable. Se calienta la suspensión resultante a 100°C (a reflujo) durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose la 6-hidroxi-5-metoxi-1H-pirimidina-2,4-diona, sal sódica, en forma de sólido de color rosa/blanco se emplea en el paso siguiente sin análisis ni purificación.

25 Paso 2: 2,4,6-tricloro-5-metoxi-pirimidina

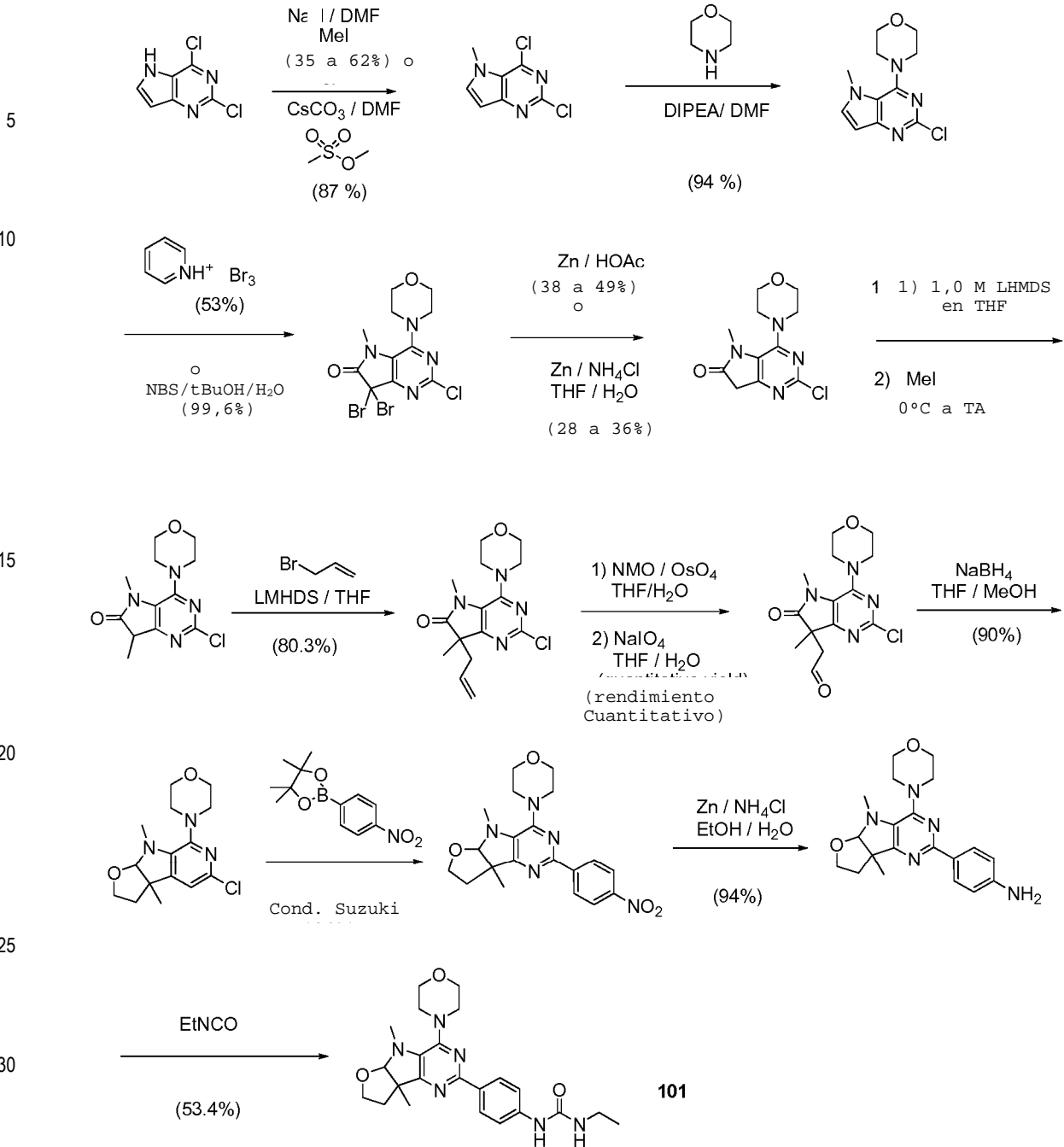


Se suspende la 6-hidroxi-5-metoxi-1H-pirimidina-2,4-diona, sal sódica (21 mmoles) en oxicluro de fósforo (20 ml) y se reparte la mezcla entre dos viales de reacción para microondas de 20 ml de capacidad. Se calientan las mezclas reaccionantes a 130-140°C (~10-12 bares) durante 30 minutos empleando irradiación por microondas (la presión aumenta significativamente). Se reúnen cuidadosamente las mezclas reaccionantes enfriadas, se vierten sobre agua caliente (aproximadamente 40°C), se extrae la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 2,4,6-tricloro-5-metoxi-pirimidina en forma de sólido cristalino de color amarillo/marrón (3,75 g, 84%). RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>): 3,98 (3H, s).

35 Paso 3: en atmósfera de nitrógeno se enfría a 0°C una solución de la 2,4,6-tricloro-5-metoxi-pirimidina (4,0 g, 18,7 mmoles) en DCM (200 ml) y se trata por goteo con tribromuro de boro (puro, 6,6 ml, 65 mmoles). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, el análisis CL-EM indica que se ha completado la reacción. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye cuidadosamente con metanol (25 ml) y se diluye la mezcla reaccionante con agua (200 ml). Se lava la fase acuosa con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 2,4,6-tricloro-5-hidroxi-pirimidina en forma de sólido marrón pálido (2,55 g, 71%). RMN-C<sup>13</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): 149,23 (C), 145,25 (C), 145,08 (C). CL-EM: R<sub>T</sub> = 2,65/2,77 [M-H]<sup>-</sup> = 197/199.

### 45 Ejemplo 101

1-[4-(3a,8-dimetil-7-morfolin-4-il-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-1-oxa-4,6,8-triaza-ciclopenta[a]inden-5-il)-fenil]-3-etil-urea 101



Paso 1: Una mezcla de 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (2.67 g, 14.2 mmol), ester metílico de ácido metansulfónico (1,26 ml, 14.9 mmol) y carbonato de cesio (9,25 g, 28,4 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (21 ml) se agitó a TA (temperatura ambiente) bajo N<sub>2</sub> durante 15h. Se diluyó la mezcla reaccional con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con agua/salmuera 1:1 (3X) y salmuera (1X), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar 2,50 g (87,1 %) de 2,4-dicloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido blanco. EM(ESI) m/z: 202,2/204,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Paso 2: Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (1,25 g, 6,19 mmol), morfolina (1,08 ml, 12,37 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (2,37 ml, 13,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (36 ml) se agitó a TA bajo N<sub>2</sub> durante 15h. Se diluyó la mezcla reaccional con éter dietílico / acetato de etilo 1:1, y se lavó la fase orgánica con agua/salmuera 1:1 (3X) y salmuera (1X), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar 1,47 g (94,0% de 4-(2-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina en forma de un sólido blanco. EM(ESI) m/z: 253,1/255,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Paso 3: A una mezcla agitada de 4-(2-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-yl)morfolina (1,46 g, 5.78 mmol) en alcohol ter-butílico (50 ml) y agua (20 ml) a TA se adicionó NBS (3,08 g, 17,33 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a 30°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla reaccional a 30 °C durante 18 h. Se diluyó la mezcla reaccional con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró, y concentró en vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice para dar 2,45 g (99,4%) de 7,7-dibromo-2-cloro-5-metil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin 6(7H)-ona en forma de un sólido. EM(ESI) m/z: 427 [M+1]<sup>+</sup>.

Paso 4: A 7,7-dibromo-2-cloro-5-metil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6(7H)-ona (1,70 g, 3,99 mmol) en 2M solución acuosa de cloruro amónico (9.96 ml, 19.9 mmol) y THF (40 ml) at 0 °C se adicionó polvo de zinc (573,4 mg, 8,775 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a TA durante 30 minutos y luego se diluyó con DCM (40 ml). Se filtró la mezcla reaccional a través de una almohadilla de Celite. Se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, and brine, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró, y concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía del gel de sílice para dar 679 mg (63.4 %) de 2-cloro-5-metil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6(7H)-ona, un sólido. EM(ESI) m/z: 269.2 [M+1]<sup>+</sup>.

Paso 5: A 2-cloro-5-metil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6(7H)-ona (466.0 mg, 1.73 mmol) en THF anhidro se adicionó por goteo (25 ml) bajo N<sub>2</sub> a -78 °C hexametildisilazida de litio 1,0 M en THF (3.8 ml, 3.8 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a -78 °C bajo N<sub>2</sub> durante 60 minutos. Se adicionó luego yoduro de metilo (0.32 ml, 5.20 mmol) y se agitó la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 18 horas. Se enfrió la mezcla reaccional con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluido con acetato de etilo/heptano del 20 al 100% dió dos compuestos: 2-cloro-5,7,7-trimetil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6(7H)-ona (169,0 mg, 32.8%) como el primer eluyente; EM(ESI) m/z: 297,0 [M+1]<sup>+</sup>, y 2-cloro-5,7-dimetil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6(7H)-ona como segundo eluyente (63,8 mg, 13,0 %); EM(ESI) m/z: 283,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Paso 6: A 2-cloro-5,7-dimetil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6(7H)-ona (92,0 mg, 0,32 mmol) en THF anhidro (5 ml) bajo N<sub>2</sub> a -78 °C se adicionó por goteo hexametildisilazida de litio 1,0 M en THF (0,65 ml, 0,65 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a -78°C bajo N<sub>2</sub> durante 60 minutos. Se adicionó bromuro de alilo (0,062 ml, 0,72 mmol) disueltos en 0,5 ml de THF, y se agitó la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 16 h. Se enfrió la mezcla reaccional con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. La purificación mediante cromatografía del gel de sílice eluido con 10 a 100% de acetato de etilo dió 84,3 mg (80,3 %) of 7-alil-2-cloro-5,7-dimetil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6(7H)-ona. EM(ESI) m/z: 323,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Paso 7: A una solución agitada de 7-alil-2-cloro-5,7-dimetil-4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6(7H)-ona (80,0 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro (3,0 ml) y agua (1,0 mL) enfriado a 0°C se adicionó N-óxido de N-metilmorfolina (34,8 mg, 0,29 mmol), seguido de tetraóxido de osmio al 2,5% en terc-butanol. (0,033 ml, 0,025 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. Se adicionó luego sulfito sódico (312,4 mg, 2,48 mmol) y se agitó la mezcla reaccional a TA durante 20 minutos. Se diluyó la mezcla reaccional con agua y luego se extrajo

con acetato de etilo (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío. El intermedio bruto se diluyó luego con THF anhidro (3,0 ml) y agua (1,0). Se adicionó peryodatosódico (79,5 mg, 0,372 mmol), y se sometió a ultrasonidos la mezcla reaccional durante 1 minuto y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se diluyó la mezcla reaccional con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío, lo que dió 80,4 mg (99%) de 2-(2-cloro-5,7-dimetil-4-morfolino-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-7-il)acetaldehído. EM(ESI) m/z: 325,1  $[\text{M}+1]^+$ .

Paso 8: A una solución de 2-(2-cloro-5,7-dimetil-4-morfolino-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-7-il)acetaldehído (80,4 mg, 0,248 mmol) en THF (3,7 ml) y metanol (0,25 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se adicionó borohidruro sódico (20,6 mg, 0,55 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla reaccional a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 5h y luego se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró en vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluido con 15 a 100% de acetato de etilo/heptano dió 76 mg (99%) de 4-(2-cloro-5-metil-3a,6-dimetilhexahidro-2H-furo[2,3-b]pirroló[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina. EM(ESI) m/z: 311,2  $[\text{M}+1]^+$ .

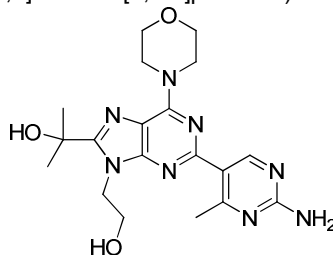
Paso 9: En un vial de microondas se dispuso 4-(2-cloro-5-metil-3a,6-dimetilhexahidro-2H-furo[2,3-b]pirroló[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (70,0 mg, 0,225 mmol), ester pinacólico del ácido 4-nitrofenilborónico (70,1 mg, 0,281 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18,2 mg, 0,016 mmol), carbonato sódico (41,1 mg, 0,38 mmol), y carbonato potásico (49,8 mg, 0,36 mmol). Se adicionó acetonitrilo desgasado (3,5 ml) y agua desgasada (1,0). Se sometió la mezcla reaccional a irradiación de microondas a  $120^\circ\text{C}$  durante 15 minutos. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se filtró la mezcla reaccional a través de una almohadilla de Celite para eliminar el exceso de Pd. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluido con 10 a 100% de acetato de etilo/heptano dió 75,3 mg (84,1%) de 4-(5-metil-2-(4-nitrofenil)-3a,6-dimetilhexahidro-2H-furo[2,3-b]pirroló[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina. EM(ESI) m/z: 398,3  $[\text{M}+1]^+$ .

Paso 10: A una solución agitada de 4-(5-metil-2-(4-nitrofenil)-3a,6-dimetilhexahidro-2H-furo[2,3-b]pirroló[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (78,0 mg, 0,196 mmol) disuelto en etanol (4,7 mL) y agua (3,1 ml) se adicionó cloruro amónico (210 mg, 3,93 mmol) seguido de hierro (54,8 mg, 0,982 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a  $95^\circ\text{C}$  durante 2h y luego se diluyó con 10% de MeOH/DCM y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se sometió a ultrasonidos la mezcla reaccional y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el hierro. Se extrajo el filtrado con DCM (3x), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío para obtener 68,0 mg (94,2%) de 4-(5-metil-4-morfolino-13a,6-dimetilhexahidro-2H-furo[2,3-b]pirroló[3,2-d]pirimidin-2-il)anilina en forma de una espuma blanca. EM(ESI) m/z: 368,2  $[\text{M}+1]^+$ .

Paso 11: A una solución agitada de 4-(5-metil-4-morfolino-13a,6-dimetilhexahidro-2H-furo[2,3-b]pirroló[3,2-d]pirimidin-2-il)anilina (17,4 mg, 0,047 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (1,4 mL) se adicionó isocianato de etilo (0,037 mL, 0,47 mmol), y se agitó la mezcla reaccional a  $50^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  durante 2h. Se enfrió la mezcla reaccional con MeOH (1 mL). Se eliminó el disolvente volátil bajo presión reducida, y se purificó el producto bruto mediante HPLC para dar 11,50 mg (55,4%) de 101 en forma de un sólido blanco esponjoso.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,57 (s, 1H), 8,14 (d,  $\text{J} = 8,8$  Hz, 2H), 7,45 (d,  $\text{J} = 8,8$  Hz, 2H), 6,12 (t,  $\text{J} = 5,6$  Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,87 (t,  $\text{J} = 7,0$  Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 4H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,15 (dd,  $\text{J} = 12,2, 3,4$  Hz, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,06 (t,  $\text{J} = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI) m/z: 439,2  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Ejemplo 102

5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)-4-metilpirimidina-2-amina 102



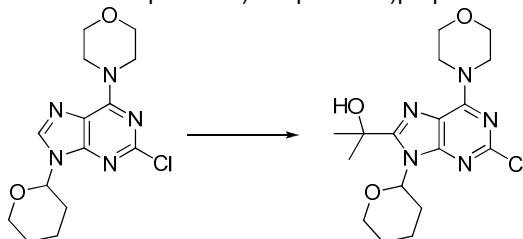


Se calienta a 110°C una mezcla del 2-(2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(2-hidroxi-etil)-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol (550 mg, 1,3 mmoles), el TFA (0,36 ml, 4,7 mmoles) y tolueno (9 ml) y se agita durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. El análisis CL-EM indica la conversión al producto cíclico así como la eliminación del producto secundario, el 2-(2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-6-morfolino-8-(prop-1-en-2-il)-9H-purin-9-il)etanol. Se disuelve el producto en bruto en DMF (1 ml) y se purifica por HPLC-RP preparativa. Con este proceso se obtienen 302 mg (rendimiento = 57%) del compuesto 102. EM (ESI+): m/z 397,4 (M+H<sup>+</sup>). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 8,79 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,74 (s, 5H), 2,63 (s, 4H), 1,58 (s, 7H).

#### 10 Ejemplo 103

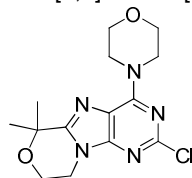
5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 103

Paso 1: 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)propan-2-ol



Se enfría a -42°C la 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (20,0 g, 0,062 moles) en THF (400 ml). Se le añade en porciones durante 10 min una solución de n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 48 ml, 0,12 moles). La mezcla vira gradualmente al amarillo. Se mantiene en agitación la mezcla reaccionante a -42°C durante 30 minutos y se le añade acetona anhidra (10 ml, 0,1 moles) en una porción. Se calienta lentamente la mezcla reaccionante resultante a 0°C durante un período de 2 horas. Se trata la mezcla sucesivamente con agua, se extrae con EtOAc y se seca con MgSO<sub>4</sub>. Se filtra la suspensión y se concentra con vacío, obteniéndose el 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)propan-2-ol (23 g, 98%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI+): m/z 382,1 (M+H<sup>+</sup>) 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)propan-2-ol.

Paso 2: 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina



Se suspende el 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)propan-2-ol (23 g, 0,06 moles) en MeOH (270 ml) y se le añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,22 g, 7,1 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C y se agita durante 16 h. La solución se vuelve homogénea con calentamiento prolongado. El análisis CL-EM indica la completa conversión en el producto desprotegido de THP. Se concentra la mezcla reaccionante para eliminar completamente el MeOH y se diluye sucesivamente el sólido resultante con agua y EtOAc. Se reparten las fases, se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Se trata el 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol en bruto (aprox. 15,0 g, 50,4 mmoles) con 1,2-dibromoetano (8,7 ml, 100 mmoles) y carbonato de cesio (41,0 g, 126 mmoles) en DMF (200 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 1,5 h. El análisis CL-EM indica la conversión completa en el producto cíclico con la presencia de ~10% del producto de eliminación E2. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre un embudo de separación que contiene HCl 1 N y EtOAc (50:50). Se extrae la fase acuosa varias veces con EtOAc, se reúnen las porciones orgánicas y se lavan una vez con agua. Después se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra, obteniéndose un residuo aceitoso en bruto. Se introduce este material en una columna ISCO de 300 g y se purifica por cromatografía de columna flash de gradiente lento (EtOAc del 15 al 30% en heptano). Se concentran las fracciones que contienen el producto deseado y se secan con alto vacío durante un período de una noche, obteniéndose 14,3 g (rendimiento = 88%) de la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina. EM (ESI+): m/z 324,2 (M+H<sup>+</sup>). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 4,07 (m, 8H), 3,72 (m, 4H), 1,57 (s, 6H).

Paso 3: se añade la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (180 mg, 0,56 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (5,1 ml) a la 5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina 25 (180 mg, 0,83 mmoles) y carbonato de cesio 1,0 M en agua (1,7 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante durante 5 min y se recicla en atmósfera de nitrógeno. A continuación se le añade el cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)

(54 mg, 0,067 mmoles), se desgasifica la mezcla y se vuelve a reciclar. Se somete el vial de reacción a irradiación de microondas a 140°C durante 20 min. Se filtra el sólido precipitado formado durante la reacción y se enjuaga con un exceso de agua. Se recoge el precipitado en DCM y se purifica por FCC (40 g, MeOH del 0,5 al 4% en DCM, gradiente lento), obteniéndose el compuesto 103 en forma de polvo marrón (56 mg, rendimiento = 27%). EM (ESI+): m/z 383,1 (M+H<sup>+</sup>). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 9,09 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 4,13 (m, 4H), 3,79 – 3,68 (m, 4H), 2,50 (s, 6H).

#### Ejemplo 104

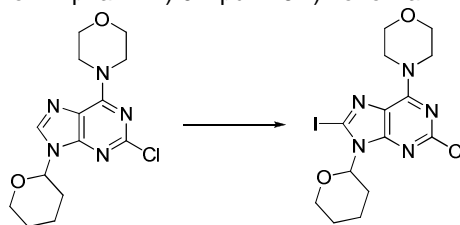
5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-4-(trifluorometil)piridil-2-amina 104

Se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (180 mg, 0,56 mmoles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridina-2-amina (240 mg, 0,83 mmoles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose el compuesto 104 (204 mg, rendimiento = 70%). CL-EM (ESI+): m/z 450 (M+H). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 8,47 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,19 (s, 4H), 4,11 (s, 4H), 3,71 (s, 4H), 1,59 (s, 6H).

#### Ejemplo 105

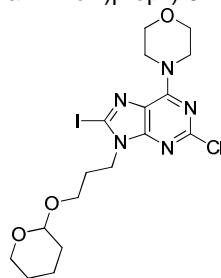
5-(4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 105

Paso 1: 4-(2-cloro-8-yodo-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina



A una solución de la 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (1,0 g, 3,1 mmoles) y la N,N,N',N'-tetrametilenodiamina (0,7 ml, 4,6 mmoles) en THF anhidro (23 ml) se le añade por goteo a -42°C deslizando sobre la pared interior del matraz de reacción una solución de n-butil-litio 2,5 M en hexano (4,3 ml, 11,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura fría, se mantiene durante 1 h y se le añade el 1-cloro-2-yodoetano (1,4 ml, 15 mmoles). Se continúa la agitación durante un período de 1,5 h. El análisis CL-EM indica que la mezcla reaccionante se ha convertido en el producto deseado. Se trata la mezcla reaccionante sucesivamente, se separa por extracción con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, que se extrae con EtOAc (3 veces), se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose la 4-(2-cloro-8-yodo-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (1,4 g, rendimiento = 84%), determinando por CL-EM que es de una pureza >90%. EM (ESI+): m/z 450,1 (M+H<sup>+</sup>).

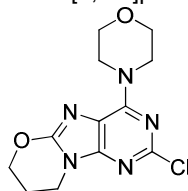
Paso 2: 4-(2-cloro-8-yodo-9-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)-9H-purin-6-il)morfolina



A una suspensión de la 4-(2-cloro-8-yodo-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (0,655 g, 1,46 mmoles) en metanol (6 ml) se le añade una cantidad catalítica del ácido p-toluenosulfónico (25 mg, 0,14 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante un período de una noche. Pasado este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reduce el volumen de metanol por evaporación con vacío. Se diluye el residuo resultante con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se recoge el precipitado formado por filtración. En total se obtienen 295 mg (56%) de la 4-(2-cloro-8-yodo-9H-purin-6-il)morfolina en forma de sólido blanco, que se disuelve en DMF anhidra (2,5 ml). Se le añade carbonato de cesio (0,53 g, 1,61 mmoles) y se agita la mezcla en conjunto a 23°C durante 10 min. A continuación se añade el 1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-2-iloxi)-3-bromopropano (0,54 g, 2,42 mmoles) a la mezcla. Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 50°C durante 2 h. Se observa la conversión completa al final de este período. Se separa la mezcla reaccionante por extracción mediante dilución con HCl 1 N y EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las porciones orgánicas, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo mediante FCC (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc del 0 al 50% en heptano), obteniéndose 385 mg (rendimiento = 94%) de la 4-(2-cloro-8-yodo-9-

(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-propil)-9H-purin-6-il)morfolina en forma de sólido amarillo pálido. EM (ESI+): m/z 508,0 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 3: 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]-oxazino[2,3-e]purina



5

A la 4-(2-cloro-8-yodo-9-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-il-oxi)propil)-9H-purin-6-il)morfolina (0,39 g, 0,8 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade el ácido p-toluenosulfónico (10 mg, 0,08 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 30 min, después de lo cual se observa precipitación que indica que la reacción se ha completado. Esta se confirma mediante análisis por CL-EM. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el 3-(2-cloro-8-yodo-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol. Se mezclan el yoduro de cobre (I) (9 mg, 0,05 mmoles), el ácido picolínico (10 mg, 0,09 mmoles) y el fosfato potásico (0,4 g, 1,9 mmoles) en un matraz de fondo redondo y de 50 ml de capacidad, secado en la estufa, y se someten a vacío y se reciclan en atmósfera de N<sub>2</sub>. A continuación se disuelve el 3-(2-cloro-8-yodo-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol en sulfóxido de dimetilo anhidro (6,7 ml) y se introducen mediante una jeringuilla. Se calienta toda la mezcla a 80°C durante 20 h. El análisis CL-EM indica la buena conversión en el producto deseado. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y EtOAc, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo mediante FCC (columna de 40 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 100% en heptano), obteniéndose 112 mg de la 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purina (40%). EM (ESI+): m/z 296,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

15

20

25

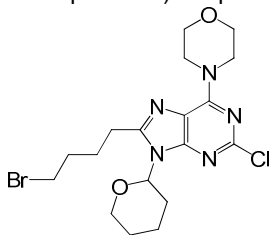
Paso 4: se introducen la 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purina (112 mg, 0,38 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina 25 (0,1 g, 0,454 mmoles), el carbonato de cesio 1 M en agua (0,8 ml, 0,8 mmoles) y el acetonitrilo (0,8 ml) en un vial de reacción para microondas CEM de 10 ml de capacidad y se sella. Se somete el matraz a vacío lentamente y se rellena con una atmósfera de nitrógeno. Se introduce el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (43,8 mg, 0,038 mmoles) y se repite el ciclo de someter a vacío y rellenar con N<sub>2</sub>. Se irradia la mezcla reaccionante en el sintetizador de microondas a 140°C durante 20 min. El análisis CL-EM indica que la conversión es completa. Se filtra la mezcla a través de un cartucho corto de Celite<sup>®</sup> eluyendo con EtOAc y seguidamente se concentra con vacío. Y se purifica el residuo por HPLC-RP, obteniéndose el compuesto 105 (62,3 mg, rendimiento = 46%). EM (ESI+): m/z 355,1 (M+H<sup>+</sup>).

30

#### Ejemplo 106

5-(4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 106

Paso 1: 4-(8-(4-bromobutil)-2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina

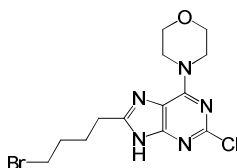


35

Se enfría a -42°C una solución de la 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (ejemplo 118) (5,0 g, 15 mmoles) y la N,N,N',N'-tetrametiletieno-diamina (3,5 ml, 23 mmoles) en THF (110 ml) y se trata por goteo durante 5 minutos con una solución de n-butil-litio 2,5 M en hexano (22 ml, 54 mmoles). Pasados 30 minutos a -42°C se le añade el 1,4-dibromo-butano (8,9 ml, 75 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante lentamente a 0°C durante 1 h y se calienta a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se trata la mezcla con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluye con acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se absorben a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose la 4-(8-(4-bromobutil)-2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina en forma de sólido blanco (1,1 g, 15%). CL-EM (ESI+): m/z 459 (M+H).

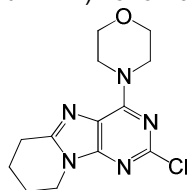
40

Paso 2: 4-(8-(4-bromobutil)-2-cloro-9H-purin-6-il)-morfolina



Se trata una suspensión de la 4-(8-(4-bromobutyl)-2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (1,1 g, 2,4 mmoles) en metanol (10 ml) con ácido p-tolueno-sulfónico (40 mg, 0,24 mmoles) y se calienta a 50°C durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la 4-(8-(4-bromobutyl)-2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (880 mg, rendimiento cuantitativo). CL-EM (ESI+): m/z 375 (M+H).

Paso 3: 4-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]-purin-4-il)morfolina



Se trata una suspensión de la 4-(8-(4-bromobutyl)-2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (880 mg, 2,4 mmoles) en DMSO (6,7 ml) con carbonato de cesio (1,5 g, 4,7 mmoles) y se calienta a 50°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y DCM y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con DCM (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose la 4-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-4-il)-morfolina en forma de sólido blanco (460 mg, 67%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ = 4,28 – 4,03 (m, 4H), 4,00 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 4H). CL-EM (ESI+): m/z 294 (M+H).

con arreglo al procedimiento general A se calientan por irradiación con microondas a 140°C durante 15 minutos la 4-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-4-il)morfolina (310 mg, 1,0 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina (300 mg, 1,4 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg, 52 μmoles, 5,0 % molar) suspendido en MeCN (2,6 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1,0 M (2,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante enfriada con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo resultante por HPLC, obteniéndose el compuesto 106 en forma de sólido blanco (220 mg, 60%). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ = 9,09 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,93 (s, 2H). CL-EM: R<sub>T</sub> = 6,13 min, M+H<sup>+</sup> = 353,1.

#### Ejemplo 107

5-(4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-2-il)piridina-2-amina 107

Se calientan por irradiación con microondas a 140°C durante 15 minutos la 4-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-4-il)morfolina del ejemplo 106 (150 mg, 0,50 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina (140 mg, 0,64 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (29 mg, 25 μmoles, 5,0 % molar) suspendido en MeCN (1,2 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(acuoso) 1,0 M (0,94 ml). Se concentra la mezcla reaccionante enfriada con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo resultante por HPLC, obteniéndose el compuesto 107 en forma de sólido blanco (170 mg, 63%). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ = 8,91 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,92 (s, 2H). CL-EM: R<sub>T</sub> = 6,23 min, M+H<sup>+</sup> = 352,1.

#### Ejemplo 108

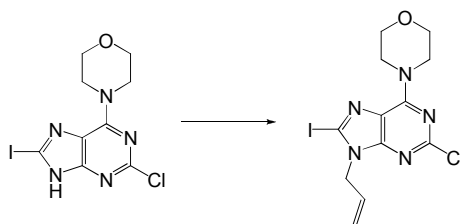
5-(4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-4-(trifluorometil)piridil-2-amina 108

Se hacen reaccionar la 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (80 mg, 0,0003 moles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridina-2-amina (120 mg, 0,0004 moles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose el compuesto 108 (40 mg, rendimiento = 40%). CL-EM (ESI+): m/z 422 (M+H). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ = 8,56 – 8,42 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,16 (d, J = 20,6 Hz, 8H), 3,80 – 3,58 (m, 4H).

#### Ejemplo 109

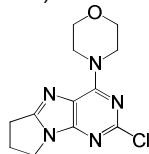
5-(4-morfolino-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2,1-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 109

Paso 1: 4-(9-alil-2-cloro-8-yodo-9H-purin-6-il)-morfolina



Se agitan juntos a temperatura ambiente durante 10 minutos la 4-(2-cloro-8-yodo-9H-purin-6-il)morfolina (500 mg, 1,0 mmoles) y el carbonato de cesio (890 mg, 2,7 mmoles) en DMF (4,2 ml). Se les añade el bromuro de alilo (0,36 ml, 4,1 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con salmuera y DCM y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con DCM (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose la 4-(9-aliil-2-cloro-8-yodo-9H-purin-6-il)morfolina en forma de espuma blanca (480 mg, 90%). RMN- $H^1$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 5,94 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,19 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,73 (s, 4H). CL-EM (ESI+): m/z 406 (M+H).

Paso 2: 4-(2-cloro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2,1-e]purin-4-il)morfolina



Se añade a temperatura ambiente la 4-(9-aliil-2-cloro-8-yodo-9H-purin-6-il)morfolina (230 mg, 0,57 mmoles) a una solución del 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,50 M en hexano (1,7 ml). Se le añade THF para solubilizar la mezcla reaccionante. Con la adición del 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,50 M en hexano (1,7 ml) no se consigue la conversión y se agita la mezcla reaccionante durante 15 h. Se le añaden fosfato potásico monohidratado (200 mg, 0,85 mmoles) y el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (16 mg, 14  $\mu$ moles, 2,5 % molar), se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 15 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y DCM y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con DCM (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose la 4-(2-cloro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2,1-e]purin-4-il)morfolina en forma de sólido (32 mg, 20%). CL-EM (ESI+): m/z 280 (M+H).

Paso 3: Se calientan por irradiación con microondas a 140°C durante 15 minutos la 4-(2-cloro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2,1-e]purin-4-il)morfolina (32 mg, 0,11 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina (33 mg, 0,15 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (6,6 mg, 5,7  $\mu$ moles, 5,0 % molar) suspendido en MeCN (0,28 ml) y  $Na_2CO_3$  1,0 M (0,22 ml). Se concentra la mezcla reaccionante enfriada con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo resultante por HPLC, obteniéndose el compuesto 109 en forma de sólido blanco (1,7 mg, 4,4%), RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,99 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,85 (hept., J = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 6H), 3,73 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,48 min,  $M+H^+$  = 339,1.

#### Ejemplo 110

6,6-dimetil-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 110

Se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (100 mg, 0,0003 moles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (110 mg, 0,00046 moles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose el compuesto 110 (54 mg, rendimiento = 50%). CL-EM (ESI+): m/z 406 (M+H). RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,75 (s, 1H), 9,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,41 (m, 1H), 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,17 (dd, J = 18,0, 5,1 Hz, 4H), 3,88 – 3,69 (m, 4H), 1,60 (s, 6H).

#### Ejemplo 111

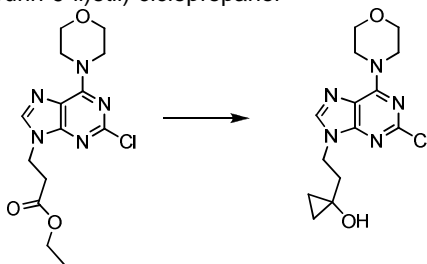
5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-amina 111

Se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (100 mg, 0,0003 moles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina-2-amina (110 mg, 0,0005 moles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose el compuesto 111 (75 mg, rendimiento = 70%). CL-EM (ESI+): m/z 382 (M+H). RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,86 – 3,65 (m, 4H), 1,57 (s, 6H).

**Ejemplo 112**

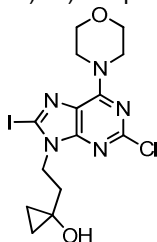
5-(4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,3]oxazino[2,3-e]purina-7,1'-ciclopropano]-2-il)pirimidina-2-amina 112

Paso 1: 1-(2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)ciclopropanol



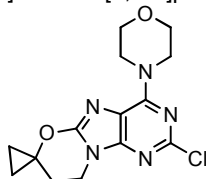
- 5 Se trata una solución del 3-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoato de etilo (500 mg, 1,5 mmoles) en éter de dietilo (37 ml) con etóxido de titanio (IV) (31  $\mu$ l, 0,15 mmoles) y se le añade por goteo a temperatura ambiente durante 90 minutos el bromuro de etilmagnesio 3,0 M en éter (0,98 ml, 2,9 mmoles). Se observa una conversión parcial con la adición de etóxido de titanio (IV) (31  $\mu$ l, 0,15 mmoles) y bromuro de etilmagnesio 3,0 M en éter (0,98 ml, 2,9 mmoles). Pasadas 2 h se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de HCl 1,0 M (20 ml), se filtra a través de un cartucho de Celite y se lava con acetato de etilo. Se diluye la mezcla con agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose el 1-(2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)ciclopropanol en forma de aceite incoloro (220 mg, 46%). CL-EM (ESI+): m/z 324 (M+H).

- 15 Paso 2: 1-(2-(2-cloro-8-yodo-6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)ciclopropanol



- 20 Se enfría a  $-42^{\circ}\text{C}$  una solución del 1-(2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)ciclopropanol (220 mg, 0,68 mmoles) y la N,N,N',N'-tetrametiletileno-diamina (0,15 ml, 1,0 mmoles) en THF (4,9 ml) y se trata por goteo durante 5 minutos con una solución de n-butil-litio 2,5 M en hexano (1,5 ml, 3,7 mmoles). Pasados 30 minutos a  $-42^{\circ}\text{C}$  se le añade el 1-cloro-2-yodoetano (0,31 ml, 3,3 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante lentamente a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se trata la mezcla con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se diluye con acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se absorben a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose el 1-(2-(2-cloro-8-yodo-6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)ciclopropanol en forma de aceite incoloro (220 mg, 71%). CL-EM (ESI+): m/z 450 (M+H).

- 25 Paso 3: 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,3]oxazino[2,3-e]purina-7,1'-ciclopropano]



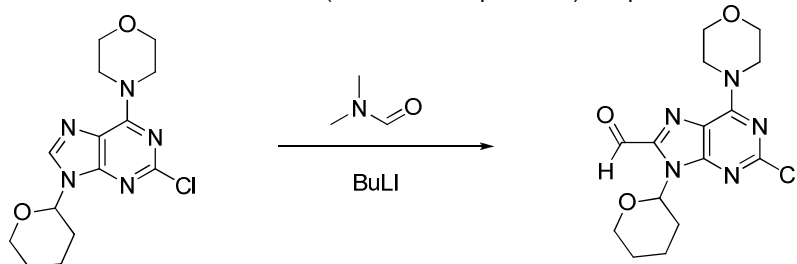
- 30 Se mezclan el yoduro de cobre (I) (4,6 mg, 24  $\mu$ moles), el ácido picolínico (6,0 mg, 48  $\mu$ moles) y el fosfato potásico (210 mg, 0,97 mmoles) en un matraz de fondo redondo secado en la estufa, se somete a vacío y se recicla con  $\text{N}_2$  (3x). A continuación se introduce con una jeringuilla una solución del 1-(2-(2-cloro-8-yodo-6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)ciclopropanol (220 mg, 0,48 mmoles) disuelto en DMSO (3,4 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose el 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,3]oxazino[2,3-e]purina-7,1'-ciclopropano] en forma de sólido amarillo (41 mg, 26%). CL-EM (ESI+): m/z 322 (M+H).

Paso 4: se calienta mediante irradiación con microondas a 140°C durante 15 minutos el 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,3]oxazino[2,3-e]purina-7,1'-ciclopropano] (37 mg, 0,11 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina (33 mg, 0,15 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (6,6 mg, 5,7  $\mu$ moles, 5,0 % molar) suspendido en MeCN (0,28 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1,0 M (0,22 ml). Se concentra la mezcla reaccionante enfría con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo resultante por HPLC, obteniéndose el compuesto 112 en forma de sólido blanco (22 mg, 50%). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,07 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,75 – 3,65 (m, 4H), 2,26 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H). CL-EM: R<sub>T</sub> = 3,57 min, M+H<sup>+</sup> = 381,1.

10 Ejemplo 113

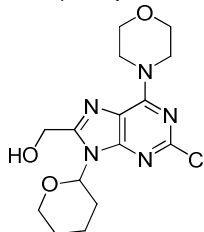
5-(4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 113

Paso 1: 2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-8-carbaldehído



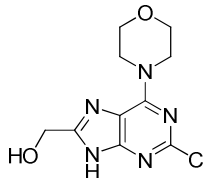
A una mezcla de la 4-(2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (5 g, 20 mmoles) y el THF (100 ml) se le añaden por goteo a -78°C la tetrametiletilendiamina (3,5 ml, 23 mmoles) y el n-BuLi 2,5 M (9,3 ml, 23 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 hora, se le añade la N,N-dimetilformamida (2,4 ml, 31 mmoles) y se continúa la agitación a -78°C durante 1 hora. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se tritura el material en bruto con EtOAc, obteniéndose el 2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-8-carbaldehído puro en forma de sólido blanco (4,5 g, rendimiento = 80%). CL-EM (ESI<sup>+</sup>): m/z 353 (M+H).

Paso 2: (2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)metanol



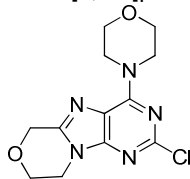
Se trata el 2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-8-carbaldehído (3,8 g, 11 mmoles) en MeOH (22 ml) con tetrahidroborato sódico (0,817 g, 22 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el material en bruto con ISCO con EtOAc del 0 al 80% en hexano, obteniéndose el (2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)metanol puro (3,4 g, rendimiento = 89%). CL-EM (ESI<sup>+</sup>): m/z 354 (M+H).

Paso 3: (2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)metanol



Se trata el (2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)metanol (3,4 g, 0,0096 moles) en MeOH (20 ml) con una cantidad catalítica de ácido p-tolueno-sulfónico (0,25 g, 0,00144 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad, obteniéndose el (2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)metanol (2,6 g, rendimiento = 100%). CL-EM (ESI<sup>+</sup>): m/z 271 (M+H).

Paso 4: 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purina



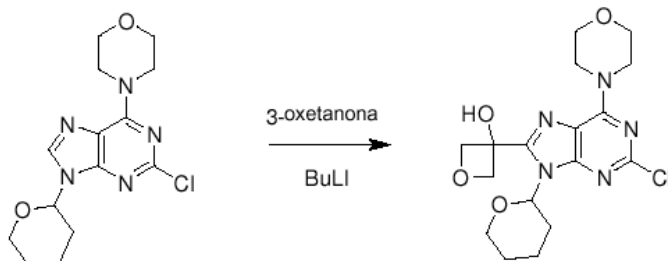
Se calienta a 90°C durante 12 horas una mezcla del (2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)metanol (1 g, 0,004 moles), el 1,2-dibromoetano (0,64 ml, 0,0074 moles), el carbonato de cesio (3,6 g, 0,011 moles) y la DMF (14 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el producto en bruto mediante ISCO con EtOAc del 0 al 50% en hexano, obteniéndose la 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (0,7 g, 60%). CL-EM (ESI+): m/z 297 (M+H).

Paso 5: se hacen reaccionar la 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (160 mg, 0,00056 moles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina-2-amina (180 mg, 0,00083 moles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose el compuesto 113 (40 mg, rendimiento = 15%) junto con una cierta cantidad del producto secundario, el (2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9-vinil-9H-purin-8-il)metanol (7 mg). CL-EM (ESI+): m/z 355 (M+H). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 9,10 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,34 – 4,07 (m, 8H), 3,90 – 3,63 (m, 4H). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 9,10 (s, 2H), 7,35 (dd, J = 15,9, 9,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,88 – 3,63 (m, 4H).

#### Ejemplo 114

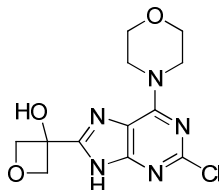
5-(4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,4]oxazino[3,4-e]-purina-6,3'-oxetano]-2-il)pirimidina-2-amina 114

Paso 1: 3-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol



A una mezcla de la 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (2,9 g, 9 mmoles) y la THF (50 ml) se le añade por goteo a -78°C el n-BuLi 2,5 M (9 ml, 22 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 minutos, se le añade la 3-oxetanona (1,3 ml, 18 mmoles) y se continúa la agitación a -78°C durante 2 horas. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía ISCO con EtOAc del 0 al 100% en hexano, obteniéndose el 3-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol puro en forma de sólido blanco (2,5 g, rendimiento = 70%). CL-EM (ESI+): m/z 397 (M+H).

Paso 2: 3-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol



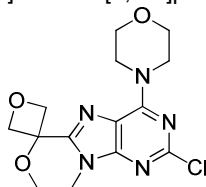
Se trata el 3-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol (1,8 g, 0,0045 moles) en MeOH (50 ml) con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (78 mg, 0,00044 moles). Se calienta la mezcla



reaccionante a 50°C durante una noche y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad, obteniéndose el 3-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol (1,2 g, rendimiento = 84%). CL-EM (ESI+): m/z 312 (M+H).

5

Paso 3: 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,4]-oxazino[3,4-e]purina-6,3'-oxetano]



Se calienta a 90°C durante 12 horas una mezcla del 3-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol (356 mg, 0,0011 moles), el 1,2-dibromoetano (0,21 ml, 0,0024 moles), el carbonato de cesio (1,13 g, 0,0034 moles) y la DMF (4 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el producto en bruto mediante ISCO con EtOAc del 0 al 80% en hexano, obteniéndose el 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,4]-oxazino[3,4-e]purina-6,3'-oxetano] (0,34 g, 85%). CL-EM (ESI+): m/z 339 (M+H).

10

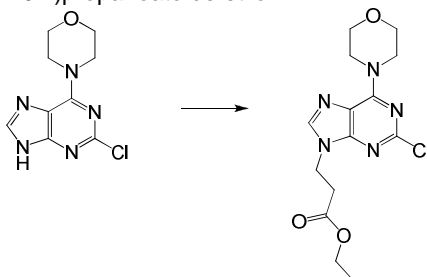
Paso 4: se hacen reaccionar el 2-cloro-4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,4]oxazino[3,4-e]purina-6,3'-oxetano] (200 mg, 0,0006 moles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)pirimidina-2-amina (210 mg, 0,00095 moles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose el compuesto 114 (0,123 mg, rendimiento = 60%). CL-EM (ESI+): m/z 397 (M+H). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 9,10 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 4,97 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,90 – 3,62 (m, 4H).

20

#### Ejemplo 115

5-(7,7-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino-[2,3-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 115

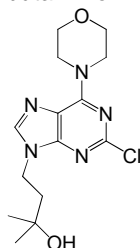
Paso 1: 3-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoato de etilo



Se trata una solución de la 4-(2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (3,0 g, 13 mmoles) en DMF (39 ml) con carbonato de cesio (8,2 g, 25 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade el 3-bromopropanoato de etilo (6,8 g, 38 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h. Se observa una conversión parcial con la adición de carbonato de cesio (8,2 g, 25 mmoles) y el 3-bromopropanoato de etilo (6,8 g, 38 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 70°C. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con salmuera y DCM y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con DCM (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose el 3-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoato de etilo en forma de sólido blanco (3,5 g, 83%). CL-EM (ESI+): m/z 340 (M+H).

30

Paso 2: 4-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)-2-metil-butan-2-ol



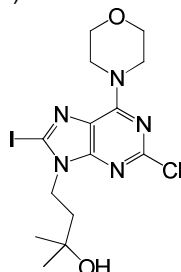
35

Se trata por goteo a 0°C una solución del 3-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoato de etilo (500 mg, 1,5 mmoles) en THF (30 ml) con una solución de cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (2,0 ml). Pasados 90 minutos a

0°C se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluye con salmuera y DCM y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con DCM (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose el 4-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)-2-metilbutan-2-ol en forma de espuma blanca (452 mg, 94%). CL-EM (ESI+): m/z 326 (M+H).

5

Paso 3: 4-(2-cloro-8-yodo-6-morfolino-9H-purin-9-il)-2-metilbutan-2-ol

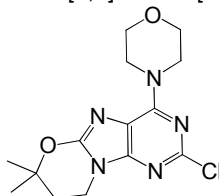


Se enfría a -42°C una solución del 4-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)-2-metilbutan-2-ol (360 mg, 1,1 mmoles) y la N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,25 ml, 1,7 mmoles) en THF (8,1 ml) y se trata por goteo durante 5 minutos con una solución de n-butil-litio 2,5 M en hexano (BuLi, 2,0 ml, 5,0 mmoles). Pasados 30 minutos a -42°C se le añade el 1-cloro-2-yodoetano (0,51 ml, 5,4 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante lentamente a 0°C durante 1 h. Se trata la mezcla con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluye con acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se absorben a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose el 4-(2-cloro-8-yodo-6-morfolino-9H-purin-9-il)-2-metilbutan-2-ol en forma de espuma blanca (390 mg, 78%). CL-EM (ESI+): m/z 452 (M+H).

10

15

Paso 4: 2-cloro-7,7-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purina



Se mezclan el yoduro de cobre (I) (3,2 mg, 17 μmoles), ácido picolínico (4,1 mg, 33 μmoles) y fosfato potásico (140 mg, 0,67 mmoles) en un matraz de fondo redondo secado en la estufa, se somete a vacío y se recicla con N<sub>2</sub> (3x). Seguidamente se introduce con una jeringuilla una solución del 4-(2-cloro-8-yodo-6-morfolino-9H-purin-9-il)-2-metilbutan-2-ol (150 mg, 0,33 mmoles) en DMSO (2,4 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 20 h. Se observa una conversión parcial con la adición de yoduro de cobre (I) (3,2 mg, 17 μmoles), ácido picolínico (4,1 mg, 33 μmoles) y fosfato potásico (140 mg, 0,67 mmoles) y se continúa la agitación de la mezcla reaccionante a 80°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose la 2-cloro-7,7-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purina en forma de sólido blanco (61 mg, 56%). CL-EM (ESI+): m/z 324 (M+H).

20

25

30

Paso 5: se calienta mediante irradiación con microondas a 140°C durante 15 minutos la 2-cloro-7,7-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purina (61 mg, 0,19 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina (54 mg, 0,24 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 9,4 μmoles, 5,0 % molar) suspendido en MeCN (0,46 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(acuoso) 1,0 M (0,36 ml). Se concentra la mezcla reaccionante enfriada con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo resultante por HPLC, obteniéndose el compuesto 115 en forma de sólido blanco (27 mg, 37%). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 9,06 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 4,18 – 4,06 (m, 6H), 3,75 – 3,65 (m, 4H), 2,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H). CL-EM: R<sub>T</sub> = 2,75 min, M+H<sup>+</sup> = 383,1.

35

#### Ejemplo 116

5-(4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-amina 116

Se hacen reaccionar la 2-cloro-4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina, de los ejemplos 139 y 140 (100 mg, 0,0003 moles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina (120 mg, 0,00055 moles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose el compuesto 116 (56 mg, rendimiento = 56%). CL-EM (ESI+): m/z 422 (M+H). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,87 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,49 – 4,10 (m, 8H), 3,75 (t, J = 4,6 Hz, 4H).

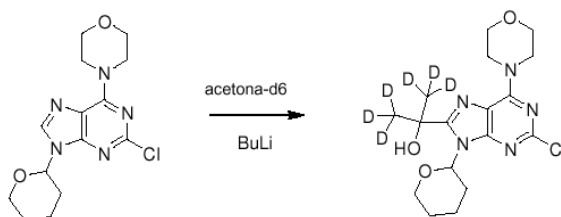
45

**Ejemplo 117**

5-(6,6-(hexadeuterio)dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 117

Paso 1: 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-1,3-hexadeuterio-propan-2-ol

5

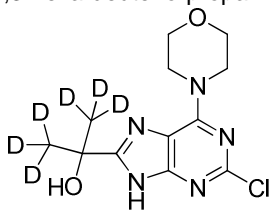


10

A una mezcla de la 4-(2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (5 g, 0,02 moles) en THF (100 ml) se le añade por goteo a  $-78^{\circ}\text{C}$  el n-BuLi 2,5 M (12 ml, 0,031 moles). Se agita la mezcla reaccionante a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, se le añade acetona- $\text{d}_6$  (2,5 ml, 0,034 moles) y se continúa la agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía ISCO con EtOAc del 0 al 100% en hexano, obteniéndose el 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-1,3-hexadeuterio-propan-2-ol puro en forma de sólido blanco (5,7 g, rendimiento = 95%). CL-EM (ESI+): m/z 389 (M+H).

15

Paso 2: 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)-1,3-hexa-deuterio-propan-2-ol

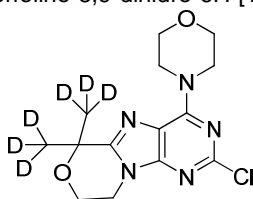


20

Se trata el 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-1,3-hexadeuterio-propan-2-ol (5,7 g, 0,015 moles) en MeOH (59 ml) con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (253 mg, 0,00147 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $50^{\circ}\text{C}$  durante una noche y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran a sequedad, obteniéndose el 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)-1,3-hexa-deuterio-propan-2-ol (4,5 g, rendimiento = 100%). CL-EM (ESI+): m/z 304 (M+H).

25

Paso 3: 2-cloro-6,6-(hexadeuterio)dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina



30

Se calienta a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 12 horas una mezcla del 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)-1,3-hexadeuterio-propan-2-ol (2 g, 0,006 moles), el 1,2-dibromoetano (1,13 ml, 0,013 moles), el carbonato de cesio (6,4 g, 0,02 moles) y la DMF (4 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. Se purifica el producto en bruto mediante ISCO con EtOAc del 0 al 80% en hexano, obteniéndose la 2-cloro-6,6-(hexadeuterio)dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina pura (1,64 g, 82%). CL-EM (ESI+): m/z 331 (M+H).

35

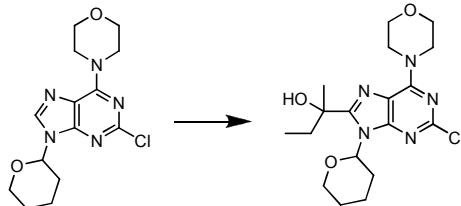
Paso 4: se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-(hexa-deuterio)dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (1,6 g, 0,0048 moles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina (1,6 g, 0,00073 moles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio, obteniéndose el compuesto 117 (600 mg, rendimiento = 32%). CL-EM (ESI+): m/z 389 (M+H). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,85 – 3,67 (m, 2H).

40 **Ejemplo 118**

## ES 2 530 545 T3

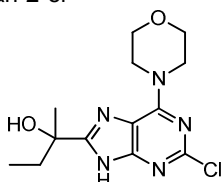
(S)-5-(6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 118

Paso 1: 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)butan-2-ol



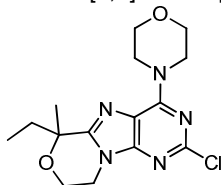
- 5 Se enfría a  $-42^{\circ}\text{C}$  una solución de la 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (5,0 g, 15 mmoles) en THF (100 ml) y se trata por goteo durante 5 minutos con una solución de n-butil-litio (n-BuLi) 2,5 M en hexano (12,35 ml, 31 mmoles). Pasados 15 min a  $-42^{\circ}\text{C}$  se le añade la 2-butanona (3,1 ml, 34 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante lentamente a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Se trata la mezcla con agua y se diluye con acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)butan-2-ol en forma de espuma amarilla-anaranjada (rendimiento cuantitativo). CL-EM (ESI+): m/z 396 (M+H).

Paso 2: 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)butan-2-ol



- 15 Se trata una suspensión del 2-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)butan-2-ol (3,87 g, 9,8 mmoles) en metanol (110 ml) con ácido p-toluenosulfónico (170 mg, 0,98 mmoles) y se calienta a  $50^{\circ}\text{C}$  durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)butan-2-ol en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (3,0 g, rendimiento cuantitativo). CL-EM (ESI+): m/z 312 (M+H).

20 Paso 3: 2-cloro-6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina



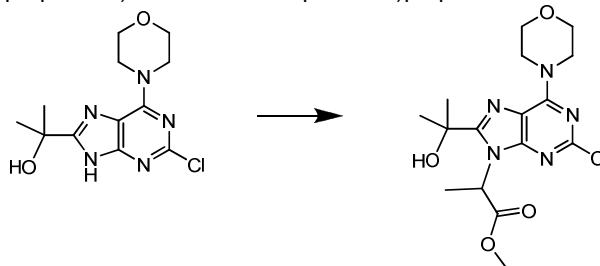
- 25 Se disuelve el 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)-butan-2-ol (1,0 g, 3,3 mmoles) en DMF (13 ml) y se trata con 1,2-dibromoetano (0,57 ml, 6,6 mmoles) y carbonato de cesio (3,2 g, 9,9 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 2 h y se enfría a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con agua y DCM y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con DCM (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose la 2-cloro-6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina en forma de sólido blanco (730 mg, 66%). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 4,22 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 3,78 – 3,63 (m, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL-EM (ESI+): m/z 338 (M+H).

- 30 Paso 4: se calienta por irradiación con microondas a  $140^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos la 2-cloro-6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (730 mg, 2,2 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina (620 mg, 2,8 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg, 0,11 mmoles, 5,0 % molar) suspendido en MeCN (5,2 ml) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (acuoso) 1,0 M (4,1 ml). Se concentra la mezcla reaccionante enfriada con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo resultante por SFC (condiciones A) durante 30 min, 35 ml/min, para separar los dos enantiómeros 118 y 120, obteniéndose el compuesto 118 en forma de sólido blanco (120 mg y 116 mg, 30%). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,09 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,29 – 4,01 (m, 8H), 3,80 – 3,68 (m, 4H), 2,00 (dq, J = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM:  $R_T$  = 9,49 min,  $M+H^+$  = 397,1. Se analizan los enantiómeros 118 y 120 y se separan mediante CL-EM quiral,  $r_t$  = 1,20 min y 1,65 min con fase móvil A =  $\text{CO}_2$ , fase móvil B = metanol, isocrático 25% de B, caudal 5 ml/min,  $40^{\circ}\text{C}$ , ChiralCel OJ (4,6 x 50 mm, 3 micras de partícula, detección UV: 230 nm, Berger Analytical SFC/MS).

Ejemplo 119

5-(6,6,9-trimetil-4-morfolino-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 119

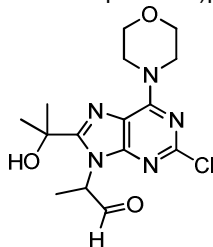
5 Paso 1: 2-(2-cloro-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoato de metilo



Se disuelve el 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)-propan-2-ol (4,6 g, 15 mmoles) en DMF (16 ml), se trata con carbonato de cesio (10 g, 31 mmoles) y 2-bromopropanoato de metilo (7,6 g, 46 mmoles) y se calienta a 50°C durante 3 h. Se observa la conversión parcial, por lo que se añade carbonato de cesio (10 g, 31 mmoles) y 2-bromopropanoato de metilo (7,6 g, 46 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose el 2-(2-cloro-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoato de metilo en forma de espuma amarilla (1,6 g, 26%). CL-EM (ESI+): m/z 384 (M+H).

10

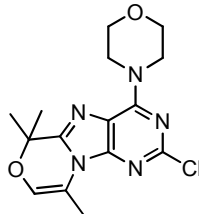
15 Paso 2: 2-(2-cloro-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanal



Se disuelve el 2-(2-cloro-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoato de metilo (1,6 g, 4,1 mmoles) en THF (30 ml) y se enfría a -78°C. Se trata la mezcla reaccionante con una solución de tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (8,6 ml) y se agita a -78°C durante 1 h. Se le añade una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluye la mezcla con DCM. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de sal de Rochelle y se agita a revoluciones elevadas a temperatura ambiente durante 1 h. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con DCM/MeOH (3x), se seca con sulfato sódico, se filtra y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose el 2-(2-cloro-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-propanal en forma de espuma blanca (900 mg, 62%). CL-EM (ESI+): m/z 384 (M+H).

20

25 Paso 3: 2-cloro-6,6,9-trimetil-4-morfolino-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purina



Se trata una solución del 2-(2-cloro-8-(2-hidroxi-propan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanal (900 mg, 2,5 mmoles) en tolueno (8,1 ml) con ácido trifluoroacético (0,58 ml, 7,6 mmoles) y se calienta a 110°C durante 4 h. Se observa la conversión parcial, por lo que se añade ácido trifluoroacético (1,0 ml) y se mantiene la mezcla en agitación durante una noche a 110°C. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a sequedad con vacío. Se vuelve a disolver el residuo resultante en DCM y se absorbe a través de Celite para la purificación por cromatografía flash, obteniéndose la 2-cloro-6,6,9-trimetil-4-morfolino-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purina en forma de sólido (190 mg, 22%). CL-EM (ESI+): m/z 336/338 (M+H).

30

35

Paso 4: se calienta mediante irradiación con microondas a 140°C durante 15 minutos la 2-cloro-6,6,9-trimetil-4-morfolino-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (190 mg, 0,55 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina (160 mg, 0,71 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (32 mg, 27  $\mu$ moles, 5,0 % molar) suspendido en MeCN (1,3 ml) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (acuoso) 1,0 M (1,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante enfriada con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo resultante por HPLC, obteniéndose el compuesto 119 en forma de sólido blanco (120 mg, 54%). CL-EM (ESI+): m/z 395 (M+H). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,06 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,80 – 3,70 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,57 min,  $M+H^+$  = 395,2.

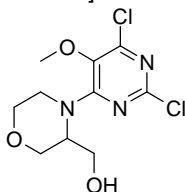
#### Ejemplo 120

(R)-5-(6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 120  
Con arreglo a los procedimientos del ejemplo 118 se aísla el enantiómero R del compuesto 120.

#### Ejemplo 121

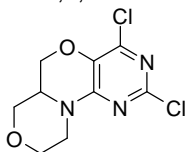
5-(1-morfolin-4-il-5,6,8a,9-tetrahidro-8h-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenanthren-3-il)-pirimidin-2-ilamina 121

Paso 1: [4-(2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-morfolin-3-il]-metanol



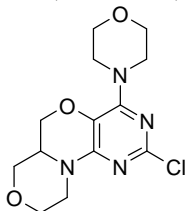
Se agita a t.amb. durante 3 h una mezcla de la 2,4,6-tricloro-5-metoxi-pirimidina (1 g, 4,68 mmoles), el clorhidrato del morfolin-3-il-metanol (0,86 g, 5,6 mmoles), la trietilamina (0,9 ml, 6,5 mmoles) y el IMS (30 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo del 0 al 50% en ciclohexano), obteniéndose el [4-(2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-morfolin-3-il]-metanol (614 mg, 45%). CL-EM (método A):  $R_T$  = 2,63 min,  $[M+H]^+$  = 294/296.

Paso 2: 1,3-dicloro-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno



En un reactor de microondas se calienta a 160°C durante 10 min una mezcla del [4-(2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-morfolin-3-il]-metanol (614 mg, 2,09 mmoles), el cloruro de litio (246 mg, 5,80 mmoles) y la DMF anhidra (5 ml) y se concentra con vacío, formándose el 2,4-dicloro-6-(3-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-pirimidin-5-ol. Se añade DIAD (452  $\mu$ l, 2,3 mmoles) a una solución del 2,4-dicloro-6-(3-hidroximetil-morfolin-4-il)-pirimidin-5-ol (2 mmoles) y trifetil-fosfina (603 mg, 2,3 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml), se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo del 0 al 50% en ciclohexano), obteniéndose el 1,3-dicloro-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (200 mg, 37%). CL-EM (método A):  $R_T$  = 2,91 min,  $[M+H]^+$  = 262/264.

Paso 3: 3-cloro-1-morfolin-4-il-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno



En un reactor de microondas se calienta a 140°C durante 25 min una mezcla del 1,3-dicloro-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (100 mg, 0,38 mmoles), la morfolina (80  $\mu$ l, 0,92 mmoles), la trietilamina (70  $\mu$ l, 0,50 mmoles) y el IMS (5 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo del 0 al 10, al 15 y al 25% en pentano), obteniéndose el 3-cloro-1-morfolin-4-il-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (45 mg, 38%). CL-EM (método A):  $R_T$  = 2,92 min,  $[M+H]^+$  = 313. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4,37 (1H, dd, J = 13,2, 3,0 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 10,8, 3,3 Hz), 3,99 (1H, dd, J

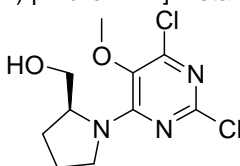
= 11,1, 3,9 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,8, 3,2 Hz), 3,80 (dd, J = 11,1, 8,4 Hz), 3,75 (4H, m), 3,66-3,53 (6H, m), 3,24 (1H, t, J = 11,1 Hz), 3,00 (1H, m).

Paso 4: se desgasifica una mezcla del 3-cloro-1-morfolin-4-il-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triazafenantreno (45 mg, 0,144 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (60 mg, 0,271 mmoles, el PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mg, 0,014 mmoles), el carbonato sódico (460 µl, 0,46 mmoles, solución acuosa 1 M) y el acetonitrilo (2 ml) y se calienta a 120°C durante 30 min en un reactor de microondas. Se introduce la mezcla reaccionante en un cartucho Isolute<sup>®</sup> SCX-2 que se lava con metanol y se eluye el producto con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones básicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por HPLC en fase inversa (Phenomenex Gemini 5 µm C18, HCO<sub>2</sub>H al 0,1% en agua en un gradiente de acetonitrilo del 5 al 98%), obteniéndose el compuesto 121 en forma de sólido blanco (3 mg, 6%). CL-EM (método B): R<sub>T</sub> = 3,08 min, [M+H]<sup>+</sup> = 372. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,11 (2H, s), 5,18 (2H, ancha s), 4,55 (1H, dd, J = 13,5, 2,4 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 10,8, 3,1 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 11,5, 3,5 Hz), 3,88 (2H, m), 3,81 (4H, m), 3,69-3,56 (6H, m), 3,29 (1H, t, J = 11,5 Hz), 3,02 (1H, m).

#### 15 Ejemplo 122

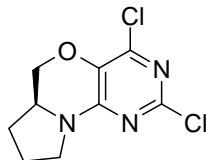
5-((S)-6-morfolin-4-il-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-7,9,9b-triaza-ciclopenta[a]naftalen-8-il)-pirimidin-2-ilamina 122

Paso 1: [(S)-1-(2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-il]-metanol



Se agita a t.amb. durante 20 min una mezcla de la 2,4,6-tricloro-5-metoxi-pirimidina (1,2 g, 5,62 mmoles), el (S)-1-pirrolidin-2-il-metanol (1,1 ml, 11,3 mmoles), la trietilamina (1,08 ml, 7,75 mmoles) y el IMS (36 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo del 0 al 50% en ciclohexano), obteniéndose el [(S)-1-(2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-il]-metanol (1,08 mg, 70%). CL-EM (método A): R<sub>T</sub> = 2,98 min, [M+H]<sup>+</sup> = 278/280.

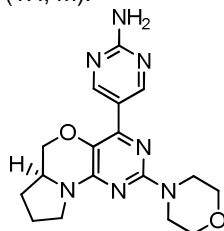
25 Paso 2: (S)-6,8-dicloro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-7,9,9b-triaza-ciclopenta[a]naftaleno



Se calienta a 160°C durante 10 min en un reactor de microondas una mezcla del [(S)-1-(2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-il]-metanol (900 mg, 3,24 mmoles), el cloruro de litio (360 mg, 8,48 mmoles) y la DMF anhidra (10 ml) y se concentra con vacío, formándose el 2,4-dicloro-6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ol. Se añade el DIAD (700 µl, 3,56 mmoles) a una solución del 2,4-dicloro-6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ol (3 mmoles) y trifenil-fosfina (900 mg, 3,43 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml), se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo del 0 al 20% en ciclohexano), obteniéndose el (S)-6,8-dicloro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-7,9,9b-triaza-ciclopenta[a]naftaleno. CL-EM (método A): R<sub>T</sub> = 2,98 min, [M+H]<sup>+</sup> = 246/248.

Paso 3: en un reactor de microondas se calienta a 140°C durante 20 min una mezcla del (S)-6,8-dicloro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-7,9,9b-triaza-ciclopenta[a]naftaleno (290 mg, 1,18 mmoles), morfina (275 µl, 3,14 mmoles), la trietilamina (242 µl, 1,74 mmoles) y el IMS (11 ml) y se concentra con vacío. Se vuelve a disolver el residuo resultante en acetonitrilo (2 ml) y se le añaden la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (500 mg, 2,26 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (88 mg, 0,125 mmoles) y el carbonato sódico (4 ml, 4,0 mmoles, solución acuosa 1 M). En un reactor de microondas se desgasifica la mezcla reaccionante y se calienta a 120°C durante 30 min. Se introduce la mezcla reaccionante en un cartucho Isolute<sup>®</sup> SCX-2, que se lava con metanol y se eluye el producto con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones básicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por HPLC en fase inversa (Phenomenex Gemini 5 µm C18, HCO<sub>2</sub>H al 0,1% en agua, en un gradiente de acetonitrilo del 5 al 60%), obteniéndose el compuesto 122 en forma de sólido blanco (30 mg, 8%). CL-EM (método B): R<sub>T</sub> = 3,34 min, [M+H]<sup>+</sup> = 356. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,15 (2H, s), 5,14 (2H, ancha s), 4,48 (1H, dd, J = 10,4, 3,5 Hz), 3,87-3,68 (10H, m), 3,62 (1H, m), 3,31 (1H, t, J = 10,1 Hz), 2,21-1,94 (3H, m), 1,50 (1H, m).

También se aísla el regioisómero, la 5-((S)-8-morfolino-4-il-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-7,9,9b-triaza-ciclopenta-[a]naftalen-6-il)-pirimidin-2-ilamina (25 mg, 6%). CL-EM (método B):  $R_T = 2,47$  min,  $[M+H]^+ = 356$ . RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 9,09$  (2H, s), 5,14 (2H, ancha s), 4,49 (1H, dd,  $J = 10,8, 3,8$  Hz), 3,80-3,65 (10H, m), 3,66 (1H, m), 3,34 (1H, t,  $J = 9,7$  Hz), 2,20-1,94 (3H, m), 1,48 (1H, m).



5

#### Ejemplo 123

4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)anilina 123

A la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (266 mg, 0,82 mmoles) del ejemplo 103 en acetonitrilo (2,5 ml) se le añaden con arreglo al procedimiento general A el 4-aminofenilboronato de pinacol (270 mg, 1,2 mmoles) y el carbonato de cesio 1,0 M en agua (2,5 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante durante 5 min y se recicla en atmósfera de nitrógeno. A continuación se le añade el dicloruro de bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)paladio (II) (29 mg, 0,041 mmoles), se desgasifica la mezcla y se vuelve a reciclar. Se somete el vial de reacción a irradiación de microondas a 100°C durante 25 min. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se extrae dos veces con EtOAc. Se seca con  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra con vacío. Se purifica por HPLC-RP, obteniéndose el compuesto 123 (151 mg, rendimiento = 48%). EM (ESI+):  $m/z$  381,2 ( $M+H^+$ ). RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta = 8,08$  (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 1,57 (s, 3H).

#### Ejemplo 124

1-(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)-3-metilurea 124

A una solución de la 4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)anilina 123 (0,44 g, 1,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añade la trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmoles) y se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se le añade lentamente el trifosgeno (0,17 g, 0,57 mmoles) y se calienta la mezcla sucesivamente a 70°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente para la adición de la metilamina 2,0 M en THF (2,2 ml, 4,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis CL-EM indica que la conversión es completa y como consecuencia se diluye la mezcla reaccionante con agua y EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa 3x con EtOAc. Se recogen los extractos orgánicos, se secan con  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica por HPLC-RP, obteniéndose el compuesto 124 (122 mg, rendimiento = 25%). EM (ESI+):  $m/z$  438,2 ( $M+H^+$ ). RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta = 8,68$  (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,04 (q,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,14 (d,  $J = 3,4$  Hz, 4H), 3,82 – 3,67 (m, 4H), 2,66 (d,  $J = 4,6$  Hz, 3H), 1,58 (s, 6H).

#### Ejemplo 125

6,6-dimetil-4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)-8,9-di-hidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 125

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 125. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta = 12,98$  (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 3,80 – 3,67 (m, 4H), 1,57 (s, 6H). CL-EM:  $R_T = 3,67$  min,  $M+H^+ = 356$ .

#### Ejemplo 126

4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-amina 126

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 126. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta = 7,99$  (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,15 (d,  $J = 3,5$  Hz, 4H), 3,82 – 3,71 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T = 3,64$  min,  $M+H^+ = 382$ .

#### Ejemplo 127

6,6-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 127

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 127. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta = 8,23$  (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,21 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (dd,  $J = 12,3, 7,7$  Hz, 4H), 1,57 (s, 6H). CL-EM:  $R_T = 3,94$  min,  $M+H^+ = 370$ .



Ejemplo 128

3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenol 128

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dícloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 128. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,41 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 4,5, 2,5 Hz, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 4H), 4,19 – 4,08 (m, 4H), 3,82 – 3,71 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,46 min,  $M+H^+$  = 382.

Ejemplo 129

2-(1H-indazol-5-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 129

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dícloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 129. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 13,11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48 – 8,43 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,17 (dd, J = 16,1, 5,1 Hz, 4H), 3,82 – 3,74 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,47 min,  $M+H^+$  = 406.

Ejemplo 130

6,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 130

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dícloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 130. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,16 (d, J = 26,1 Hz, 4H), 3,77 (s, 4H), 3,55 (s, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,40 min,  $M+H^+$  = 465.

Ejemplo 131

N-(2-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)metanosulfonamida 131

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la N-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dícloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 131. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 12,87 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 3,07 (s, 3H), 1,62 (d, J = 11,5 Hz, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 5,36 min,  $M+H^+$  = 459.

Ejemplo 132

6,6-dimetil-4-morfolino-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 132

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-morfolina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dícloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 132. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,11 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,14 (s, 4H), 3,74 (d, J = 14,7 Hz, 8H), 3,55 (d, J = 3,9 Hz, 4H), 1,60 (d, J = 15,6 Hz, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,79 min,  $M+H^+$  = 452.

Ejemplo 133

2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 133

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dícloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 133. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 4,09 (s, 4H), 3,74 (s, 4H), 1,58 (d, J = 9,4 Hz, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,82 min,  $M+H^+$  = 446.

Ejemplo 134

2-(2-isopropoxipiridin-3-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 134

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 2-isopropoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dícloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 134. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 5,43 – 5,31 (m, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,11 (s, 4H), 3,73 (s, 4H), 1,59 (s, 6H), 1,26 (d, J = 6,1 Hz, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,56 min,  $M+H^+$  = 425.

Ejemplo 135

N-(2-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)acetamida 135

- 5 Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la N-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 135. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 12,45 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 18,4 Hz, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,62 (d, J = 10,6 Hz, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 5,16 min,  $M+H^+$  = 423.

Ejemplo 136

2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 136

- 15 Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilamino-fenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 136. CL-EM:  $R_T$  = 3,81 min,  $M+H^+$  = 384.

Ejemplo 137

5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridin-2-ol 137

- 20 Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 137. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,82 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,75 (s, 4H), 1,57 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,95 min,  $M+H^+$  = 383.

Ejemplo 138

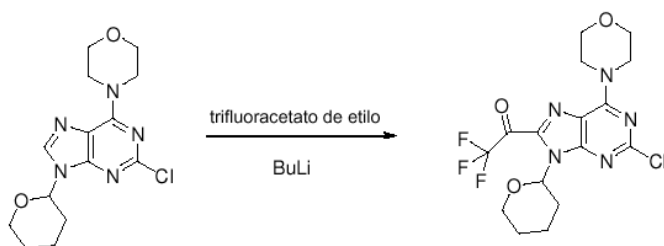
6-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridin-3-amina 138

- 30 Con arreglo al procedimiento general A, se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 138. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,20 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 4,25 – 3,97 (m, 8H), 3,74 (d, J = 3,9 Hz, 4H), 1,55 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,44 min,  $M+H^+$  = 382.

Ejemplos 139 y 140

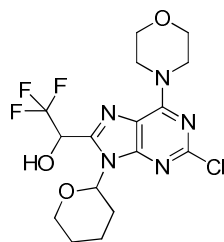
(R)-5-(4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 139 y (S)-5-(4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 140

- 40 Paso 1: 1-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanona



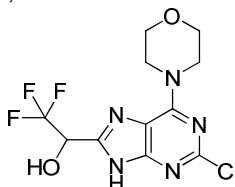
- 45 A una mezcla de la 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (1 g, 9 mmoles) y el THF (25 ml) se le añaden por goteo a  $-78^\circ\text{C}$  la tetrametiletilenodiamina (0,93 ml, 0,0062 moles) y n-BuLi 2,5 M (2,5 ml, 0,0062 moles). Se agita la mezcla reaccionante a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, se le añade el trifluoroacetato de etilo (0,74 ml, 0,0062 moles) y se continúa la agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. Se purifica el material en bruto mediante ISCO con EtOAc del 0 al 100% en hexano, obteniéndose la 1-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanona pura en forma de sólido blanco (2,5 g, rendimiento = 70%). CL-EM (ESI+):  $m/z$  421 ( $M+H$ ).

Paso 2: 1-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanol



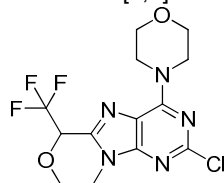
5 Se trata la 1-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanona (1,5 g, 0,0036 moles) en MeOH (22 ml) con tetrahidroborato sódico (0,27 g, 0,0072 moles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el material en bruto con ISCO con EtOAc del 0 al 80% en hexano, obteniéndose el 1-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanol puro (1,3 g, rendimiento = 86%). CL-EM (ESI+): m/z 423 (M+H).

Paso 3: 1-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanol



10 Se trata 1-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanol (1,3 g, 0,0031 moles) en MeOH (12 ml) con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (53 mg, 0,00031 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad, obteniéndose el 1-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanol (1 g, rendimiento = 100%). CL-EM (ESI+): m/z 338 (M+H).

Paso 4: 2-cloro-4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina



20 Se calienta a 90°C durante 12 horas una mezcla del 1-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)-2,2,2-trifluoretanol (1 g, 0,003 moles), el 1,2-dibromoetano (0,51 ml, 0,006 moles), el carbonato de cesio (2,9 g, 0,089 moles) y la DMF (18 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el producto en bruto mediante ISCO con EtOAc del 0 al 50% en hexano, obteniéndose la 2-cloro-4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina pura (0,3 g, 30%). CL-EM (ESI+): m/z 364 (M+H).

25 Paso 5: se hacen reaccionar la 2-cloro-4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (140 mg, 0,0004 moles) y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina (130 mg, 0,00058 moles) en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose la 5-(4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina racémica (36 mg, rendimiento = 32%), que se separa en el enantiómero (R) 139 y el enantiómero (S) 140. CL-EM (ESI+): m/z 423 (M+H). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 9,11 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 5,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 4,35 – 4,09 (m, 6H), 3,76 (s, 4H).

### 35 Ejemplo 141

2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 141

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)-dicloropaladio (II) (11 mg, 16 μmoles), obteniéndose el

compuesto 141. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 6H), 4,10 (s, 4H), 3,78 – 3,69 (m, 4H), 1,58 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM:  $R_T$  = 4,13 min,  $M+H^+$  = 384.

#### Ejemplo 142

5 4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida 142  
 Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetil-aminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles),  
 10 4,28 (s, 4H), 4,16 (m, 4H), 3,81 – 3,73 (m, 4H), 3,06 – 2,87 (m, 6H), 1,60 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,60 min,  $M+H^+$  = 437.

#### Ejemplo 143

4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil(metil)carbamato de tert-butilo 143  
 Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de tert-butilo (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-di-metilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles),  
 15 obteniéndose el compuesto 143. CL-EM:  $R_T$  = 6,07 min,  $M+H^+$  = 495.

#### Ejemplo 144

20 2-(3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)acetonitrilo 144  
 Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)aceto-nitrilo (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilamino-fenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el  
 25 compuesto 144. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,21 – 4,11 (m, 6H), 3,84 – 3,70 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 5,11 min,  $M+H^+$  = 405.

#### Ejemplo 145

6,6-dimetil-4-morfolino-2-(3-(morfolinofenil)-8,9-di-hidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 145  
 30 Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el  
 compuesto 145. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,15 (m, 4H), 3,77 (m, 8H), 3,21 – 3,12 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  =  
 35 4,66 min,  $M+H^+$  = 451.

#### Ejemplo 146

6,6-dimetil-4-morfolino-2-(3-(morfolinometil)fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 146  
 Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el  
 40 compuesto 146. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,16 (m, 4H), 3,83 – 3,72 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,84 min,  $M+H^+$  = 465.

#### Ejemplo 147

2-(3-(benciloxi)fenil)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-di-hidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 147  
 Con arreglo al procedimiento general A, se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 2-(3-(benciloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el  
 50 compuesto 147. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,00 – 7,94 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 3H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 4,15 (m, 4H), 3,82 – 3,69 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 6,33 min,  $M+H^+$  = 472.

#### Ejemplo 148

2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 148  
 Con arreglo al procedimiento general A, se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilamino-fenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el  
 60 compuesto 148. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 3,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 4H), 2,15 (dp, J = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 1,57 (s, 6H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,67 min,  $M+H^+$  = 412.

Ejemplo 149

6,6-dimetil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 149

Con arreglo al procedimiento general A, se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-di-metilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 149. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,14 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,81 – 3,70 (m, 4H), 3,64 – 3,52 (m, 4H), 2,44 – 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,45 min,  $M+H^+$  = 465.

10 Ejemplo 150

2-(1H-indazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-di-hidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 150

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol 24 (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 150. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 13,16 (d, J = 20,9 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (m, 6H), 4,17 (m, 2H), 3,85 – 3,75 (m, 4H), 1,61 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,61 min,  $M+H^+$  = 406.

20 Ejemplo 151

4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)benzonitrilo 151

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 151. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,28 (m, 4H), 4,16 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 5,53 min,  $M+H^+$  = 391.

30 Ejemplo 152

5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)nicotinamida 152

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinamida (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 152. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,61 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 9,08 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 9,02 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,30 (s, 4H), 4,18 (dt, J = 9,7, 4,5 Hz, 4H), 3,81 – 3,71 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,71 min,  $M+H^+$  = 410.

35 Ejemplo 153

5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)-N-metilpicolinamida 153

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 153. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,51 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,79 – 8,72 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,28 (m, 4H), 4,17 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,60 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,64 min,  $M+H^+$  = 424.

45 Ejemplo 154

2-(4-(benciloxi)fenil)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-di-hidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 154

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 2-(4-(benciloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 154. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,14 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 4H), 3,81 – 3,71 (m, 4H), 1,58 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 6,21 min,  $M+H^+$  = 472.

55 Ejemplo 155

3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetilanilina 155

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 155. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,23 – 4,06 (m, 4H), 3,84 – 3,69 (m, 4H), 2,96 (s, 6H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,88 min,  $M+H^+$  = 409.

Ejemplo 156

6,6-dimetil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 156

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetil-aminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 156. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 4,13 (d, J = 3,2 Hz, 4H), 3,80 – 3,72 (m, 4H), 3,26 – 3,20 (m, 4H), 2,48 – 2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,76 min,  $M+H^+$  = 464.

10 Ejemplo 157

6,6-dimetil-4-morfolino-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 157

Con arreglo al procedimiento general A, se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 157. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 4H), 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,81 – 3,69 (m, 4H), 3,27 – 3,21 (m, 4H), 1,61 (m, 6H), 1,58 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,13 min,  $M+H^+$  = 449.

20 Ejemplo 158

N-(5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridin-2-il)acetamida 158

Con arreglo al procedimiento general A, se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-acetamida (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetil-aminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 158. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 10,64 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,15 (dd, J = 15,2, 5,1 Hz, 4H), 3,81 – 3,71 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,95 min,  $M+H^+$  = 424.

30 Ejemplo 159

5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)picolinamida 159

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 159. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,18 (m, 4H), 3,83 – 3,71 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 4,39 min,  $M+H^+$  = 410.

40 Ejemplo 160

6-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridin-3-ol 160

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), el 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ol (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 160. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,24 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,14 (d, J = 2,5 Hz, 4H), 3,81 – 3,70 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,73 min,  $M+H^+$  = 383.

45 Ejemplo 161

(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]-oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona 161

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la (4-metil-piperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-di-metilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 161. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,21 – 4,08 (m, 4H), 3,82 – 3,71 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 2,33 (s, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,64 min,  $M+H^+$  = 492.

55 Ejemplo 162

N-ciclopropil-3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)benzamida 162

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la N-ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetil-aminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 162. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,77 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,17 (dt, J = 9,5, 4,4 Hz, 4H), 3,84 – 3,70 (m, 4H), 2,88 (tq, J = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 0,76 – 0,67 (m, 2H), 0,64 – 0,54 (m, 2H). CL-EM:  $R_T$  = 4,68 min,  $M+H^+$  = 449.

Ejemplo 163

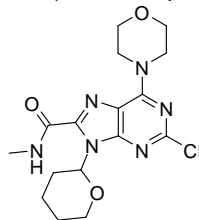
5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetilpirazina-2-amina 163

Con arreglo al procedimiento general A se hacen reaccionar la 2-cloro-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (102 mg, 0,31 mmoles), la N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazina-2-amina (0,31 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-di-metilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (11 mg, 16  $\mu$ moles), obteniéndose el compuesto 163. RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,04 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,14 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,81 – 3,66 (m, 4H), 3,15 (s, 6H), 1,59 (s, 6H). CL-EM:  $R_T$  = 3,93 min,  $M+H^+$  = 411.

Ejemplo 167

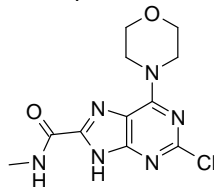
10 2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino-8,9-di-hidropirazino[2,1-e]purin-6(7H)-ona 167

Paso 1: metilamida del ácido 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina-8-carboxílico



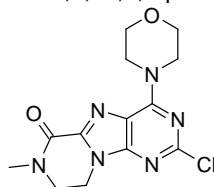
Se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  una solución de la 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (0,50 g, 1,55 mmoles) y la N,N,N',N'- tetrametiletlenodiamina (0,35 ml, 2,33 mmoles) en THF seco (14 ml). Se le añade por goteo el butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,22 ml, 3,05 mmoles) y se agita la solución amarilla oscura a  $-78^\circ\text{C}$  durante 45 min. Se le añade el N-metilcarbamato de N-succinimidilo (0,4 g, 2,33 mmoles) en forma de suspensión en un pequeño volumen de THF y se deja calentar la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en ciclohexano), obteniéndose la metilamida del ácido 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina-8-carboxílico (104 mg, 18%). CL-EM  $R_T$  = 3,26,  $[M+H]^+$  = 381/383.

Paso 2: metilamida del ácido 2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina-8-carboxílico



Se suspende la metilamida del ácido 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina-8-carboxílico (104 mg, 0,27 mmoles) en metanol (6 ml) y se le añade el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10 mg, 0,05 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 68 h, se diluye con agua y se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso. Se filtra el precipitado sólido y se seca a  $50^\circ\text{C}$  con vacío, obteniéndose la metilamida del ácido 2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina-8-carboxílico (56 mg, 70%). CL-EM  $R_T$  = 2,43,  $[M+H]^+$  = 297/299.

Paso 3: 3-cloro-7-metil-1-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren-8-ona



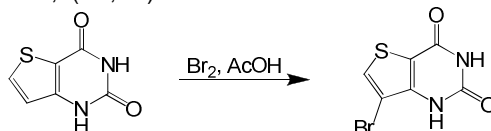
Se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 h una mezcla de la metilamida del ácido 2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina-8-carboxílico (56 mg, 0,19 mmoles), el 1,2-dibromoetano (0,058 ml, 0,68 mmoles), el carbonato de cesio (0,25 g, 0,76 mmoles) y la DMF (2 ml), se enfría, se diluye con agua y se extrae cinco veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran con vacío. Se tritura el residuo resultante dos veces con éter de dietilo y se seca el sólido con vacío, obteniéndose la 3-cloro-7-metil-1-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren-8-ona (47 mg, 77%). CL-EM  $R_T$  = 2,36,  $[M+H]^+$  = 323/325.

Paso 4: se purga con argón una mezcla de la 3-cloro-7-metil-1-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-2,4,4b,7,9-pentaazafluoren-8-ona (47 mg, 0,15 mmoles), el 2-aminopirimidina-5-boronato de pinacol (39 mg, 0,18 mmoles), el carbonato de cesio (131 mg, 0,40 mmoles), el 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (1,5 ml). Se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9 mg, 0,008 mmoles), se purga la mezcla con argón otra vez y se calienta a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla y se diluye con agua. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se tritura con etanol. Se filtra el sólido y se seca (vacío, 50°C), obteniéndose el compuesto 167 (15 mg, 26%). CL-EM  $R_T=2,47$ ,  $[M+H]^+=382$ . RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$  + TFA- $d_1$ , 400 MHz):  $\delta = 9,38$  (2H, s), 4,79 -4,06 (4H, v. ancha), 4,44 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,80 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,11 (3H, s).

10 Ejemplo 168

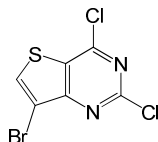
5-(8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,8-dihidro-6H-7-oxa-9-tia-2,4-diaza-fluoren-3-il)-pirimidin-2-ilamina 168

Paso 1: 7-bromotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



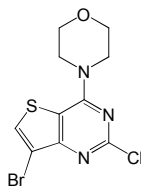
15 Se disuelve la tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (10,38 g, 61,72 mmoles) en ácido acético (230 ml) y se le añade bromo (11,13 ml, 216 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3,5 h. Se confirma por análisis CL-EM que se ha completado la reacción. Se vierte la mezcla reaccionante lentamente sobre hielo-agua y se filtra el precipitado, que se seca durante una noche con vacío, obteniéndose la 7-bromotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (9,1 g, rendimiento = 60%).

20 Paso 2: 7-bromo-2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina



25 Se disuelve la 7-bromotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (9,1 g, 37 mmoles) en  $POCl_3$  (140 ml, 1500 mmoles) y se calienta con una columna Vigreux de condensación colocada sobre el matraz a 110°C durante 20 h. Se confirma por análisis CL-EM que la reacción ha finalizado. Se vierte lentamente sobre agua-hielo y se filtra el precipitado. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100% en heptanos) en el sistema CombiFlash<sup>®</sup> Rf (Teledyne Isco Co.) y se concentra con vacío, obteniéndose la 7-bromo-2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (8,4 g, rendimiento = 80%).

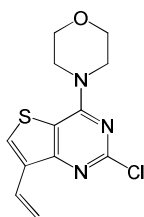
Paso 3: 4-(7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-morfolina



30 Se disuelve la 7-bromo-2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (2,9 g, 10,0 mmoles) en metanol (100 ml, 2000 mmoles), se le añade la morfolina (2 ml, 22 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 1,5 h. Se confirma por análisis CL-EM que la reacción ha finalizado. Se concentra con vacío y se diluye con agua. Se extrae con DCM y se concentra con vacío otra vez. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100% en heptanos) en el sistema CombiFlash<sup>®</sup> Rf y se concentra con vacío, obteniéndose la 4-(7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,2 g, rendimiento = 35%). RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7,78$  (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,85 (m, 4H).

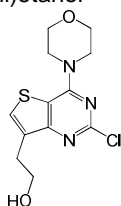
Paso 4: 4-(2-cloro-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-morfolina





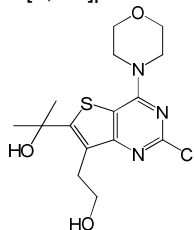
5 En un tubo sellado se mezclan la 4-(7-bromo-2-cloro-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (3,55 g, 10,6 mmoles), el (2-etenil)tri-n-butil-estaño (3,41 ml, 11,7 mmoles), el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (613 mg, 0,53 mmoles) y el 1,4-dioxano (30 ml, 400 mmoles) y se calienta a 100°C durante 19,5 h. Se confirma por análisis CL-EM que se ha completado la reacción. Se concentra con vacío, se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 50% en heptanos) en el sistema CombiFlash<sup>®</sup> Rf y se concentra con vacío, obteniéndose la 4-(2-cloro-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-morfolina (1,18 g, rendimiento = 39,5%).

Paso 5: 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etanol



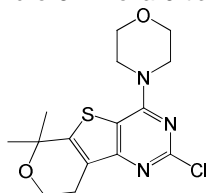
10 Se disuelve la 4-(2-cloro-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (170 mg, 0,6 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml, 100 mmoles) y se enfría a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se le añade el 9-BBN 0,5 M en hexanos (3,4 ml, 2 mmoles), se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. El análisis CL-EM indica que queda la mayor parte del material de partida así que se enfría la mezcla reaccionante a 0°C otra vez, se le añade más 9-BBN 0,5 M en hexanos (8,0 ml, 4 mmoles), se deja calentar a temperatura ambiente y se agita de nuevo durante una noche. Se le añaden peróxido de hidrógeno 20 M (1,4 ml, 20 mmoles) y después hidróxido sódico 5 M en agua (2,4 ml, 10 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico, se concentra con vacío, se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 50% en heptanos) en el sistema CombiFlash<sup>®</sup> Rf y se concentra con vacío, obteniéndose el 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etanol (110 mg, rendimiento = 61%).

Paso 6: 2-(2-cloro-7-(2-hidroxi-etil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol



25 Se disuelve el 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etanol (70 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml, 60 mmoles) y se enfría a -40°C en atmósfera de nitrógeno. Se le añade el n-BuLi 2,5 M en hexanos (370 ml, 0,93 mmoles) y se mantiene en agitación durante 1 h. Se le añade la acetona (86 µl, 1,2 mmoles) y se agita de nuevo a -40°C durante 5 h. La reacción no se ha completado, se trata la mezcla con cloruro amónico saturado, se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose una mezcla sin purificar del material de partida y el 2-(2-cloro-7-(2-hidroxi-etil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (30 mg).

Paso 7: 3-cloro-8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,8-di-hidro-6H-7-oxa-9-tia-2,4-diaza-fluoreno



Se disuelve el 2-(2-cloro-7-(2-hidroxietil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol impuro (30 mg) en tolueno (5 ml, 50 mmoles). Se le añade el ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante dos h. Se confirma por análisis CL-EM que se ha completado la reacción. Se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico, se concentra con vacío, se purifica por cromatografía a

5 través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100% en heptanos) en el sistema CombiFlash<sup>®</sup> Rf empleando una columna de amina y se concentra con vacío, obteniéndose el 3-cloro-8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,8-dihidro-6H-7-oxa-9-tia-2,4-diaza-fluoreno (10 mg, rendimiento = 10%).

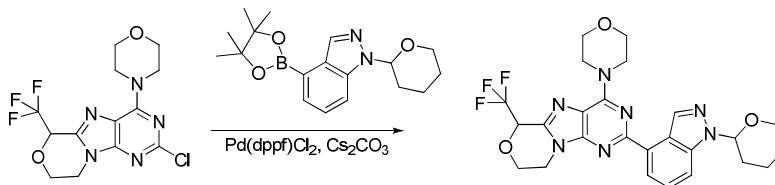
Paso 8: se disuelve el 3-cloro-8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,8-dihidro-6H-7-oxa-9-tia-2,4-diaza-fluoreno (10 mg, 0,03 mmoles) en acetonitrilo (2 ml, 40 mmoles) y se le añaden carbonato sódico 1 M en agua (2 ml, 2 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)pirimidina-2-amina (9,0 mg, 0,041 mmoles) y el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaldio (II) (1,1 mg, 0,0016 mmoles). Se coloca la mezcla reaccionante en el microondas Biotage a 120°C durante 15 minutos. Se pipetea la fase acuosa, se concentra la fase orgánica con vacío, se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100% en heptanos) en el sistema CombiFlash<sup>®</sup> Rf empleando una columna de alúmina básica y se concentra con vacío, obteniéndose

15 (pureza del 85%) el compuesto 168 (2,7 mg, rendimiento = 20%). M+1: 399,3. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,30 (s, 2H), 5,34 (brs, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 1,62 (s, 6H).

#### Ejemplo 169

2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina 169

20 Paso 1: 4-morfolino-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino-[3,4-e]purina



Se hacen reaccionar la 2-cloro-4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina, de los ejemplos 139 y 140 (90 mg, 0,0002 moles) y el 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (160 mg, 0,0005 moles) con el Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano) y carbonato de cesio en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose la 4-morfolino-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (90 mg, rendimiento = 90%). CL-EM (ESI+): m/z 530 (M+H).

30 Paso 2: se trata la 4-morfolino-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina (100 mg, 0,0002 moles) en MeOH (1 ml) con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (3 mg, 0,02 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto 169 (13 g, rendimiento = 16%). CL-EM (ESI+): m/z 446 (M+H). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 13,16 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 – 4,17 (m, 8H), 3,80 (t, J = 4,6 Hz, 4H).

#### Ejemplo 170

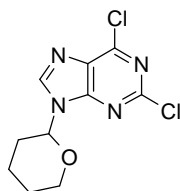
3-(4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenol 170

40 Se hacen reaccionar la 2-cloro-4-morfolino-6-(trifluorometil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina, de los ejemplos 139 y 140 (50 mg, 0,00015 moles) y el 3-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (76 mg, 0,00034 moles) con el Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> y el carbonato de cesio en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio y con irradiación de microondas, obteniéndose el compuesto 170 (10 mg, rendimiento = 15%). CL-EM (ESI+): m/z 422 (M+H). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ = 7,96 – 7,74 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (dt, J = 23,4, 11,6 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,51 – 4,08 (m, 8H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,23 – 0,98 (m, 1H).

#### Ejemplo 171

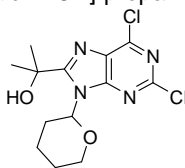
5-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 171

Paso 1: 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina



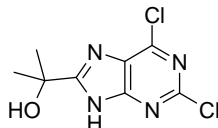
Se calienta a 100°C durante 18 h una mezcla de la 2,6-dicloro-9H-purina (10,0 g, 53 mmoles), el 3,4-dihidro-2H-piran (9,5 ml, 93 mmoles), el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,0 g, 5,0 mmoles) y el THF (100 ml), se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo del 0 al 10% en ciclohexano), obteniéndose la 2,6-dicloro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purina en forma de sólido cremoso (10,9 g, 75%). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,33 (1H, s), 5,77 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 4,19 (1H, m), 3,78 (1H, dt, J = 11,6, 2,9 Hz), 2,17 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,87-1,69 (3H, m).

Paso 2: 2-[2,6-dicloro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-propan-2-ol



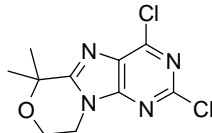
Se añade por goteo a -78°C el BuLi (20 ml, 40,0 mmoles, 2 M en pentano) a una solución de la 2,6-dicloro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purina (8,0 g, 29,3 mmoles) y la TMEDA (6,4 ml, 42,4 mmoles) en THF anhidro (100 ml). Se agita la solución oscura resultante a -78°C durante 45 min, se le añade acetona (4 ml, 54,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 min y a t.amb. durante 30 min. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo del 0 al 20% en ciclohexano), obteniéndose el 2-[2,6-dicloro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-propan-2-ol en forma de sólido oscuro (6,0 g, 62%). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,19 (1H, dd, J = 11,2, 2,8 Hz), 4,26 (1H, m), 3,77 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,90-1,71 (11H, m).

Paso 3: 2-(2,6-dicloro-9H-purin-8-il)-propan-2-ol



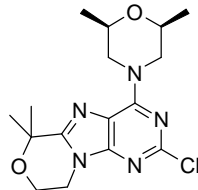
Se añade HCl (5 ml, 5 mmoles, solución acuosa 1 M) a una solución del 2-[2,6-dicloro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-propan-2-ol (6,0 g, 20,66 mmoles) en una mezcla de DCM (15 ml) y metanol (15 ml), se agita la solución resultante a t.amb. durante 1 h y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de metanol del 0 al 50% en DCM), obteniéndose el 2-(2,6-dicloro-9H-purin-8-il)-propan-2-ol en forma de sólido oscuro (3,38 g, 66%). CL-EM (método A): R<sub>T</sub> = 2,12 min, [M-H] = 245/247. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,50 (6H, s).

Paso 4: 1,3-dicloro-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno



Se añaden el carbonato de cesio (9,3 g, 28,5 mmoles) y el 1,2-dibromoetano (4,1 ml, 47,6 mmoles) a una solución del 2-(2,6-dicloro-9H-purin-8-il)-propan-2-ol (3,3 g, 13,36 mmoles) en DMF (100 ml), se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se separa el extracto orgánico, se lava con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo del 0 al 10 al 20% en ciclohexano), obteniéndose el 1,3-dicloro-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno en forma de sólido amarillo (1,0 g, 27%). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,26 (2H, dd, J = 6, 4 Hz), 4,19 (2H, dd, J = 6, 4 Hz).

Paso 5: 3-cloro-1-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno



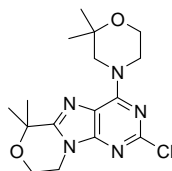
En un reactor de microondas se calienta a 140°C durante 20 min una mezcla del 1,3-dicloro-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno (100 mg, 0,366 mmoles), la (2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina (84 mg, 0,732 mmoles), la trietilamina (77 µl, 0,55 mmoles) y el IMS (2 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 10% en ciclohexano), obteniéndose el 3-cloro-1-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno en forma de sólido blanco (128 mg, 99%). CL-EM (método A): R<sub>T</sub> = 3,62 min, [M+H]<sup>+</sup> = 352.

Paso 6: se desgasifica una mezcla del 3-cloro-1-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno (128 mg, 0,36 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (121 mg, 0,55 mmoles), el PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (26 mg, 0,036 mmoles), el carbonato sódico (1 ml, 1,0 mmoles, solución acuosa 1 M) y el acetonitrilo (4 ml), se calienta a 120°C durante 30 min en un reactor de microondas y se calienta térmicamente a 100°C durante 18 horas. Se introduce la mezcla reaccionante en un cartucho Isolute<sup>®</sup> SCX-2 que se lava con metanol y se eluye el producto con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones básicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por HPLC en fase inversa (Phenomenex Gemini 5 µm C18, HCO<sub>2</sub>H al 0,1% en agua gradiente de acetonitrilo del 5 al 98%), obteniéndose el compuesto 171 en forma de sólido blanco (10 mg, 7%). CL-EM (método B): R<sub>T</sub> = 4,14 min, [M+H]<sup>+</sup> = 411. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,26 (2H, s), 5,49-5,30 (2H, v. ancha s), 5,20 (2H, ancha s), 4,21 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,75 (2H, m), 2,80 (2H, m), 1,67 (6H, s), 1,30 (6H, d, J = 6,8 Hz).

#### Ejemplo 172

5-(4-(2,2-dimetilmorfolino)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 172

Paso 1: 3-cloro-1-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno



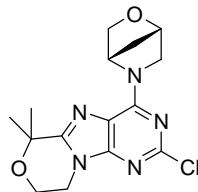
En un reactor de microondas se calienta a 140°C durante 20 min una mezcla del 1,3-dicloro-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno (100 mg, 0,366 mmoles), la 2,2-dimetil-morfolina (84 mg, 0,732 mmoles), la trietilamina (77 µl, 0,55 mmoles) y el IMS (2 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 10% en ciclohexano), obteniéndose el 3-cloro-1-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno en forma de sólido blanco (110 mg, 85%). CL-EM (método A): R<sub>T</sub> = 3,51 min, [M+H]<sup>+</sup> = 352.

Paso 2: se desgasifica una mezcla del 3-cloro-1-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno (110 mg, 0,31 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (104 mg, 0,47 mmoles), el PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (22 mg, 0,031 mmoles), el carbonato sódico (1 ml, 1,0 mmoles, solución acuosa 1 M) y el acetonitrilo (4 ml), se calienta a 120°C durante 30 min en un reactor de microondas y se calienta a 100°C durante 18 horas. Se introduce la mezcla reaccionante en un cartucho Isolute<sup>®</sup> SCX-2, que se lava con metanol y se eluye el producto con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones básicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por HPLC en fase inversa (Phenomenex Gemini 5 µm C18, HCO<sub>2</sub>H al 0,1% en agua gradiente de acetonitrilo del 5 al 98%), obteniéndose el compuesto 172 en forma de sólido blanco (11 mg, 9%). CL-EM (método B): R<sub>T</sub> = 4,00 min, [M+H]<sup>+</sup> = 411. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,25 (2H, s), 5,20 (2H, ancha s), 4,46-4,13 (8H, m), 3,88 (2H, m), 1,66 (6H, s), 1,28 (6H, s).

#### Ejemplo 174

5-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 174

Paso 1: 3-cloro-8,8-dimetil-1-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-bi-ciclo[2.2.1]hept-5-il-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno



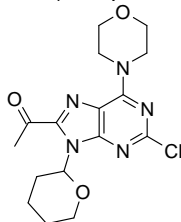
En un reactor de microondas se calienta a 140°C durante 20 min una mezcla del 1,3-dicloro-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno (100 mg, 0,366 mmoles), el (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano (73 mg, 0,732 mmoles), la trietilamina (77 µl, 0,55 mmoles) y el IMS (2 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 10% en pentano), obteniéndose el 3-cloro-8,8-dimetil-1-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno en forma de sólido amarillo (120 mg, 98%). CL-EM (método A): R<sub>T</sub> = 2,81 min, [M+H]<sup>+</sup> = 336.

Paso 2: se desgasifica una mezcla del 3-cloro-8,8-dimetil-1-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoreno (120 mg, 0,36 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (87 mg, 0,39 mmoles), el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (21 mg, 0,018 mmoles), el carbonato de cesio (163 mg, 0,5 mmoles) y una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se calienta a 130°C durante 20 min en un reactor de microondas. Se introduce la mezcla reaccionante en un cartucho Isolute<sup>®</sup> SCX-2, que se lava con metanol y se eluye el producto con amoníaco 2 M en metanol. Se reúnen las fracciones básicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por HPLC en fase inversa (Phenomenex Gemini 5 µm C18, HCO<sub>2</sub>H al 0,1% en agua, gradiente de acetonitrilo del 5 al 98%), obteniéndose el compuesto 174 en forma de sólido blanco (45 mg, 32%). CL-EM (método B): R<sub>T</sub> = 3,31 min, [M+H]<sup>+</sup> = 395. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): δ = 9,08 (2H, s), 6,54 (2H, ancha s), 5,75 (1H, ancha s), 4,71 (1H, s), 4,12 (4H, m), 3,87 (1H, dd, J = 7,4, 1,4 Hz), 3,79 (2H, s), 3,75 (1H, d, J = 7,4 Hz), 1,95 (2H, s), 1,59 (6H, d, J = 6,7 Hz).

#### Ejemplo 175

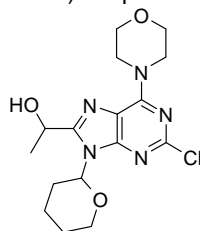
2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-metil-4-morfolino-6,7-di-hidropirazino[2,1-e]purin-8(9H)-ona 175

Paso 1: 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etanona



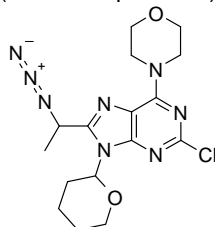
Se enfría a -78°C una solución de la 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (0,50 g, 1,55 mmoles) y la N,N,N',N'- tetrametiletilenodiamina (0,35 ml, 2,33 mmoles) en THF seco (14 ml). Se le añade por goteo el n-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,22 ml, 3,05 mmoles) y se agita la mezcla a -78°C durante 40 min. Se le añade por goteo la N-metil-N-metoxiacetamida (0,25 ml, 2,33 mmoles), se agita la mezcla a -78°C durante 1,5 h y se deja calentar a -30°C. Se le añaden agua y después HCl acuoso 1 M y se extrae la mezcla siete veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>), con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50% en ciclohexano, obteniéndose la 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etanona (0,47 g, 83%). CL-EM R<sub>T</sub> = 3,57 min, [M+H]<sup>+</sup> = 366/368.

Paso 2: 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etanol



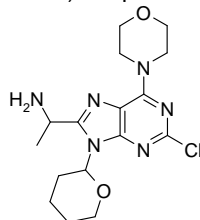
A una suspensión agitada de la 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etanona (0,47 g, 1,29 mmoles) en etanol (8 ml) y THF (8 ml) se le añade el borhidruro sódico (49 mg, 1,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo resultante en acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etanol (0,50 g, rendimiento cuantitativo). CL-EM  $R_T = 3,20$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368/370$ .

Paso 3: 8-(1-azido-etil)-2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina



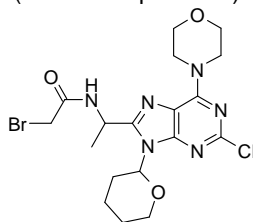
Se disuelve el 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetra-hidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etanol (0,37 g, 1,01 mmoles) en tolueno anhidro (5,6 ml) y DMF (0,9 ml) y se enfría la solución en hielo. Se le añade la difenilfosforil-azida (0,56 ml, 2,54 mmoles) y después por goteo el 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (0,37 ml, 2,54 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, se diluye con acetato de etilo y después agua y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante junto con el producto en bruto de una reacción realizada en condiciones similares pero a menor escala (0,10 g, 0,27 mmoles del 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etanol) a cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ) con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50% en ciclohexano, obteniéndose la 8-(1-azido-etil)-2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina en forma de dos pares separados de diastereómeros (0,25 g y 0,27 g, total 0,52 g, 100%). CL-EM  $R_T = 4,05$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393/395$ . CL-EM  $R_T = 4,16$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393/395$ .

Paso 4: 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etilamina



A una solución de la 8-(1-azido-etil)-2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (0,47 g, 1,20 mmoles) en THF (13 ml) y agua (4 ml) se le añade la trifenilfosfina (0,33 g, 1,28 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $70^\circ\text{C}$  durante 2 h y se enfría a t.amb. Se le añade acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante junto con el producto en bruto de una reacción realizada en condiciones similares pero a menor escala (0,05 g, 0,14 mmoles de la 8-(1-azido-etil)-2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina) a cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ) con un gradiente de metanol del 0 al 10% en DCM). Se somete el material eluido que contiene el compuesto epigrafiado y el óxido de trifenilfosfina a cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ) con un gradiente de metanol del 0 al 20% en TBME) y se reúne el material limpio de las dos columnas, obteniéndose la 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etilamina (0,41 g, 84%, mezcla de dos pares de diastereómeros). CL-EM  $R_T = 2,15$  min y  $2,19$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367/369$ .

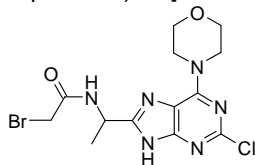
Paso 5: 2-bromo-N-{1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetra-hidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil}-acetamida



A una solución de la 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etilamina (0,25 g, 0,68 mmoles) en DCM anhidro se le añaden el bromuro de bromoacetilo (62  $\mu$ l, 0,74 mmoles) y la trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. Pasadas 2 h se le añade otra porción de bromuro de bromoacetilo (12  $\mu$ l) y se continúa la agitación durante 1,5 h. Se le añade agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces

5 con DCM. Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 2-bromo-N-[1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil]-acetamida (385 mg, mezcla de dos pares de diastereómeros), que se emplea en el paso siguiente sin purificación. CL-EM  $R_T = 3,45$  min y 3,52 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487/489/491$ .

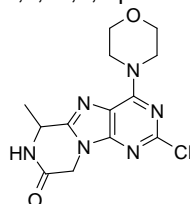
Paso 6: 2-bromo-N-[1-(2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il)-etil]-acetamida



10 Se disuelve la 2-bromo-N-[1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil]-acetamida (en bruto del paso 5, 385 mg) en metanol (15 ml) y se le añade el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (35 mg). Se agita la mezcla a t.amb. durante 16 h. Se le añade agua, se le añade bicarbonato sódico acuoso para obtener un pH de 7, se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca (con vacío, 50°C), obteniéndose la 2-bromo-N-[1-(2-cloro-6-

15 morfolin-4-il-9H-purin-8-il)-etil]-acetamida (207 mg, 76%). Se extrae el líquido filtrado acuoso tres veces con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra con vacío, obteniéndose una cosecha adicional de la 2-bromo-N-[1-(2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il)-etil]-acetamida menos pura (39 mg). CL-EM  $R_T = 2,57$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403/405/407$ .

20 Paso 7: 3-cloro-8-metil-1-morfolin-4-il-7,8-dihidro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren-6-ona



Se agita a t.amb. durante 2 h una mezcla de la 2-bromo-N-[1-(2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il)-etil]-acetamida (275 mg, 0,68 mmoles), el carbonato de cesio (0,48 g, 1,36 mmoles) y la DMF anhidra (10 ml), se diluye con agua y se extrae cinco veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ) con un gradiente de metanol del 0 al 5% en DCM), obteniéndose la 3-cloro-8-metil-1-morfolin-4-il-7,8-dihidro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren-6-ona (93 mg, 42%). CL-EM  $R_T = 2,41$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323/325$ .

25

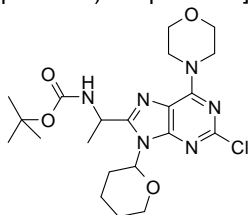
Paso 8: se calienta a 100°C durante 16 h una mezcla de la 3-cloro-8-metil-1-morfolin-4-il-7,8-dihidro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren-6-ona (46 mg, 0,14 mmoles), el 2-amino-pirimidina-5-boronato de pinacol (78 mg, 0,36 mmoles), el fluoruro potásico (46 mg, 0,80 mmoles), el  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (18 mg, 0,016 mmoles) y el 1,4-dioxano anhidro (5 ml). Después de enfriar a t.amb. se diluye la mezcla con agua, se filtra el precipitado formado y se lava con agua. Se tritura el sólido con metanol, DCM y finalmente con acetonitrilo, obteniéndose el compuesto 175 (8 mg, 15%). CL-EM  $R_T = 2,59$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382$ . RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 9,11$  (2H, s), 8,68 (1H, s), 7,05 (2H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,9 Hz), 4,76 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,69 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,25 (4H, ancha), 3,75 (4H, t, J = 4,5 Hz), 1,56 (3H, d, J = 6,9 Hz).

30

#### Ejemplo 176

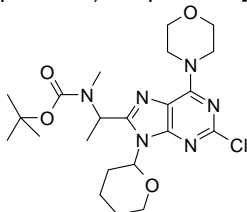
5-(6,7-dimetil-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirazino-[2,1-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina 176

40 Paso 1: {1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil}-carbamato de tert-butilo



A la solución de la 1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etilamina (0,41 g, 1,12 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) se le añaden la trietilamina (0,17 ml, 1,23 mmoles) y el dicarbamato de di-tert-butilo (0,268 g, 1,23 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h y se lava con ácido cítrico acuoso al 10%. Se extrae la fase acuosa tres veces con DCM, se reúnen las fracciones orgánicas, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el residuo resultante con éter de dietilo, se recoge por filtración y se seca (con vacío, 50°C), obteniéndose el {1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetra-hidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil}-carbamato de tert-butilo (0,425 g, 81%, mezcla de dos pares de diastereómeros). CL-EM  $R_T=$  4,06 y 4,13 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=$  467/469.

Paso 2: {1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil}-metil-carbamato de tert-butilo

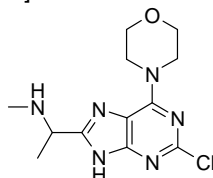


10

Se enfría a 0°C una solución del {1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil}-carbamato de tert-butilo (218 mg, 0,47 mmoles) en THF anhidro (15 ml). Se le añade hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite, 22 mg, 0,56 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Se le añade yodometano (solución al 10% en vol. en THF, 0,35 ml, 0,56 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 16 h. Se reúne la mezcla reaccionante con otra mezcla, preparada de modo similar a partir de 210 mg del material de partida carbamato y se diluye con agua. Después de ajustar el pH a 7 por adición de HCl acuoso 1 M y bicarbonato sódico acuoso, se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose una mezcla 2:1 del compuesto epigrafiado y material de partida carbamato (0,46 g). Se disuelve esta mezcla en THF anhidro (20 ml) y se trata con hidruro sódico (19 mg) e yodometano (solución al 10% en vol. en THF, 0,29 ml) como antes. Una vez añadido más yodometano (puro, 0,050 ml) y agitar durante 8 h más, se diluye la mezcla reaccionante con agua, se neutraliza y se extrae como antes. Se secan los extractos orgánicos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ) con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en ciclohexano, obteniéndose el {1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil}-metil-carbamato de tert-butilo (316 mg, 72%). CL-EM  $R_T=$  4,48 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=$  481/483.

25

Paso 3: [1-(2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il)-etil]-metil-amina

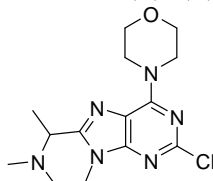


30

Se agita a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla del {1-[2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-etil}-metil-carbamato de tert-butilo (316 mg, 0,66 mmoles), el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (30 mg) y metanol y se mantiene en reposo durante 56 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío hasta un pequeño volumen, se le añaden DCM (3 ml) y el ácido trifluoracético (3 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4,75 h. Se le añade otra porción de ácido trifluoracético (3 ml) y se continúa la agitación durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío y se tritura el residuo resultante tres veces con éter de dietilo. Se reparte el sólido resultante entre una solución de metanol al 10% en DCM y bicarbonato sódico acuoso. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa cuatro veces con una solución de metanol al 10% en DCM. Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la [1-(2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il)-etil]-metil-amina (0,19 g, 97%). CL-EM  $R_T=$  1,68 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=$  297.

35

Paso 4: 3-cloro-7,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoreno



40



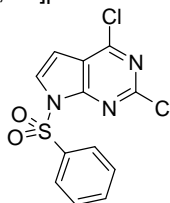
Se agita a t.amb. durante 4 h una mezcla de la [1-(2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il)-etil]-metil-amina (95 mg, 0,32 mmoles), el carbonato de cesio (652 mg, 2 mmoles), el 1,2-dibromoetano (0,030 ml, 0,35 mmoles) y la DMF (5 ml). Se le añade otra porción de 1,2-dibromoetano (0,030 ml, 0,35 mmoles) y se continúa la agitación durante 20 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae siete veces con éter. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>) con un gradiente de metanol del 0 al 4% en DCM, obteniéndose el 3-cloro-7,8-di-metil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoreno (76 mg, 74%). CL-EM R<sub>T</sub>= 1,82 min, [M+H]<sup>+</sup>= 323/325.

Paso 5: se purga con argón una mezcla del 3-cloro-7,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-2,4,4b,7,9-penta-aza-fluoreno (70 mg, 0,22 mmoles), el 2-aminopirimidina-5-boronato de pinacol (57 mg, 0,26 mmoles), el carbonato de cesio (216 mg, 0,66 mmoles), el 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (2,5 ml). Se le añade el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,011 mmoles), se purga la mezcla con argón otra vez y se calienta a 100°C durante 16 h. Se le añaden más porciones del éster boronato (29 mg) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6 mg) y se continúa calentando durante 5,5 h. Se diluye la mezcla con agua y se extrae cinco veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>), con un gradiente de metanol del 0 al 10% en DCM, obteniéndose el compuesto 176 (58 mg, 69%). CL-EM R<sub>T</sub>= 2,11 min, [M+H]<sup>+</sup>= 382. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz: δ = 9,08 (2H, s), 7,01 (2H, s), 4,24 (4H, ancha), 4,20 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,75 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,55 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,21 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz).

### Ejemplo 177

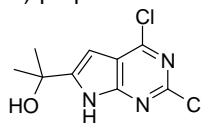
5-(8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b-triaza-fluoreno-3-il)-pirimidin-2-ilamina 177

Paso 1: 7-bencenosulfonil-2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



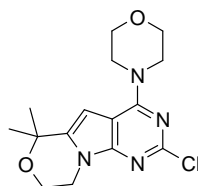
Se añade a 0°C una solución de la 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 5,3 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a una suspensión de hidruro sódico (234 mg, 5,83 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF anhidro (15 ml). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 45 min y se le añade por goteo el cloruro de bencenosulfonilo (1,12 g, 6,36 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran con vacío. Se tritura el residuo resultante con ciclohexano, obteniéndose la 7-bencenosulfonil-2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de sólido amarillo (1,52 g, 87%). RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,24 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,69 (1H, m), 7,58 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 4,0 Hz).

Paso 2: 2-(2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol



Se añade por goteo a -78°C la diisopropilamida de litio (2 ml, 4,0 mmoles, 2 M en THF) a una solución de la 7-bencenosulfonil-2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (656 mg, 2,0 mmoles) en THF anhidro (15 ml). Se agita la solución resultante a -78°C durante 90 min, se le añade acetona (0,4 ml, 5,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 min. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran con vacío, formándose el 2-(7-bencenosulfonil-2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol. A una solución del 2-(7-bencenosulfonil-2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (2 mmoles) en una mezcla de alcohol isopropílico (11 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido sódico (6 ml, 36 mmoles, solución acuosa 6 M). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 2 h y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de acetato de etilo del 0 al 40% en ciclohexano), obteniéndose el 2-(2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (304 mg, 64%). CL-EM (método A): R<sub>T</sub> = 2,70 min, [M]<sup>-</sup> = 244/246.

Paso 3: 3-cloro-8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6-di-hidro-8H-7-oxa-2,4,4b-triaza-fluoreno



Se le añaden el carbonato de cesio (1,2 g, 3,7 mmoles) y el 1,2-dibromoetano (316  $\mu$ l, 3,7 mmoles) a una solución del 2-(2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (304 mg, 1,23 mmoles) en DMF (4 ml), se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 45 min y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se separa el extracto orgánico, se lava con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran con vacío, formándose el 1,3-dicloro-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b-triaza-fluoreno. Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla del 1,3-dicloro-8,8-dimetil-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b-tri-aza-fluoreno (1,23 mmoles), la morfolina (236  $\mu$ l, 2,69 mmoles), la trietilamina (342  $\mu$ l, 2,46 mmoles) y el IMS (3 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de acetato de etilo del 0 al 40% en ciclohexano), obteniéndose el 3-cloro-8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b-triaza-fluoreno (159 mg, 40%). CL-EM (método A):  $R_T = 3,13$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323$ .

Paso 4: se desgasifica una mezcla del 3-cloro-8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b-triaza-fluoreno (75 mg, 0,23 mmoles), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (115 mg, 0,52 mmoles), el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)-dicloropaladio (II) (25 mg, 0,035 mmoles), el carbonato sódico (1 ml, 1,0 mmoles, solución acuosa 1 M) y el acetonitrilo (3 ml), se calienta a 150°C durante 30 min en un reactor de microondas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de acetato de etilo del 0 al 75% en ciclohexano) y después mediante HPLC en fase inversa (Phenomenex Gemini 5  $\mu$ m C18,  $\text{HCO}_2\text{H}$  al 0,1% en agua en un gradiente de acetonitrilo del 5 al 98%), obteniéndose el compuesto 177 en forma de sólido blanco mate (13 mg, 15%). CL-EM (método B):  $R_T = 3,50$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382$ . RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,27$  (2H, s), 6,12 (1H, s), 5,27 (2H, ancha s), 4,21 (2H, m), 4,14 (2H, m), 3,97 (4H, m), 3,88 (4H, m), 1,62 (6H, s).

#### Ejemplo 901

##### Ensayo de fijación sobre p110 $\alpha$ (alfa) PI3K

Ensayos de fijación: Se realizan los ensayos de polarización inicial en un aparato Analyst HT<sup>®</sup> 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Las muestras para las mediciones de la afinidad de polarización con fluorescencia se preparan por adición de series de diluciones 1:3 de la p110 alfa PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA), partiendo de una concentración final de 20  $\mu$ g/ml en tampón de polarización (10 mM Tris, de pH = 7,5, 50 mM NaCl, 4 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,05% de Chaps y 1 mM DTT) hasta una concentración final de 10 mM  $\text{PIP}_2$  (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.). Después de un período de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente se interrumpen las reacciones por adición de las sondas GRP-1 y  $\text{PIP}_3$ -TAMRA (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.), de concentraciones finales 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se hacen las lecturas con filtros de corte (cut-off) estándar del fluoróforo rodamina ( $\lambda_{\text{exc.}} = 530$  nm;  $\lambda_{\text{em.}} = 590$  nm) en placas de 384 hoyos negros de bajo volumen del tipo Proxiplates<sup>®</sup> (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Se representan los valores de polarización de fluorescencia en una gráfica como función de la concentración de proteína y los valores  $\text{EC}_{50}$  se obtienen ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros empleando el programa informático KaleidaGraph<sup>®</sup> (Synergy software, Reading, PA). Con este ensayo se determina también la concentración de proteína apropiada para el uso en los ensayos de competición posteriores con inhibidores.

Se determinan los valores de inhibidor  $\text{IC}_{50}$  por adición de 0,04 mg/ml de p110 alfa PI3K (concentración final) combinada con  $\text{PIP}_2$  (concentración final = 10 mM) a los hoyos que contienen diluciones en serie 1:3 de los antagonistas en una concentración final de 25 mM ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Después de un período de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se interrumpen las reacciones por adición de sondas GRP-1 y  $\text{PIP}_3$ -TAMRA (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.), de concentraciones finales 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se hacen las lecturas con filtros de corte (cut-off) estándar del fluoróforo rodamina ( $\lambda_{\text{exc.}} = 530$  nm;  $\lambda_{\text{em.}} = 590$  nm) en placas de 384 hoyos negros de bajo volumen del tipo Proxiplates<sup>®</sup> (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Se representan los valores de polarización de fluorescencia en una gráfica como función de la concentración de proteína y los valores  $\text{EC}_{50}$  se obtienen ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros empleando el programa informático Assay Explorer<sup>®</sup> (MDL, San Ramon, CA.).

Como alternativa, se determina la inhibición de la PI3K en un ensayo radiométrico empleando enzima recombinante purificada y ATP en una concentración de 1  $\mu$ M. Se diluye el compuesto de la fórmula I en serie en DMSO 100 %. La mezcla reaccionante de la quinasa se incuba a temperatura ambiente durante 1 h y se termina la reacción por

adición de PBS. Los valores IC<sub>50</sub> se determinan a continuación empleando un ajuste de curva dosis-respuesta sigmoideal (pendiente variable). Los ejemplos se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 902

5 Ensayo de proliferación celular “in vitro”

La eficacia de los compuestos de la fórmula I se determina en un ensayo de proliferación celular aplicando el método siguiente (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza y col., Cancer Res. 62, 5485-5488, 2002):

1. Se deposita una parte alícuota de 100 µl de cultivo celular que contiene unas 10<sup>4</sup> células (PC3, Detroit562 o MDAMB361,1) en el medio en cada uno de los hoyos de una placa de paredes opacas de 384 hoyos.

10 2. Los medios de control se preparan para que contengan medio pero no células.

3. Se añade el compuesto a los hoyos experimentales y se incuba durante 3-5 días.

4. Se equilibran las placas a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

5. Se añade a cada hoyo un volumen del reactivo CellTiter-Glo<sup>®</sup> igual al volumen del medio de cultivo celular presente.

15 6. Se mezclan los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.

7. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de la luminiscencia.

8. Se registra la luminiscencia y se anota en gráficas en forma de RLU = unidades relativas de luminiscencia.

20 Como alternativa, se siembran las células en una densidad óptima en una placa de 96 hoyos y se incuban durante 4 días en presencia del compuesto ensayado. A continuación se añade el colorante Alamar Blue<sup>™</sup> al medio de ensayo, se incuban las células durante 6 h y se hace la lectura de excitación a 544 nm y de la emisión a 590 nm. Se calculan los valores EC<sub>50</sub> aplicando un ajuste de curva dosis-respuesta de tipo sigmoideal. El término EC<sub>50</sub> indica la concentración eficaz semimáxima y es la concentración en la que un fármaco induce una respuesta situada en la mitad entre la línea de fondo y el máximo después del tiempo de exposición especificado. Se emplea normalmente  
25 como medición de la potencia del fármaco.

Los efectos anti-proliferativos de los compuestos ejemplares de la fórmula I se miden en un ensayo del CellTiter-Glo<sup>®</sup> frente a varias líneas celulares tumorales, incluidas las siguientes:

compuesto nº	línea celular: MDA-MB-361,1 tipo de tejido: mama estado de mutación: PI3K EC50 (µmoles)	línea celular: PC3 tipo de tejido: próstata estado de mutación: PTEN EC50 (µmoles)
101	0,315	0,208
103	0,269	0,44
115	0,958	1,8
121	0,36	-
122	3,2	2
138	10+	10+
139	0,424	0,697
148	10+	10+
163	10+	10+
165	1,2	1,3
168	0,237	0,215
169	4,4	6,9
170	0,92	1,1
171	3,1	3,8
172	1,5	1,4
174	3,4	3,6
176	0,889	1,9
177	0,094	0,185

Ejemplo 903

30 Permeabilidad en las células Caco-2

Se siembran las células Caco-2 en placas del tipo Millipore Multiscreen en una densidad de 1 x 10<sup>5</sup> células/cm<sup>2</sup> y se cultivan durante 20 días. A continuación se evalúa la permeabilidad del compuesto. Se aplican los compuestos a la superficie apical (A) de las monocapas celulares y se mide la permeación del compuesto hacia el interior del compartimento basolateral (B). Esto se realiza en dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo.

35 Se calcula para cada compuesto el coeficiente de permeabilidad, P<sub>ap.</sub>, que es un índice de la velocidad de permeación del compuesto a través de la membrana. Se agrupan los compuestos en potencial de absorción bajo (P<sub>ap.</sub> <= 1,0 x

$10^6$  cm/s) o alto ( $P_{ap.} \geq 1,0 \times 10^6$  cm/s), basándose en la comparación con los compuestos de control, cuya absorción en humanos ya está establecida.

- 5 Para la evaluación de la capacidad de un compuesto de sufrir un eflujo activo, se determina la relación entre transporte basolateral (B) y apical (A) por comparación con A y B. Los valores de  $B-A/A-B \geq 1,0$  indican que tiene lugar un eflujo celular activo.

#### Ejemplo 904

##### Eliminación de hepatocitos

- 10 Se emplean suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Las incubaciones se realizan en concentraciones de compuestos comprendidas entre 1 mM y 3  $\mu$ M para una densidad celular de  $0,5 \times 10^6$  células viables/ml. La concentración final de DMSO en la incubación es aprox. del 0,25%. Se realizan también incubaciones de control en ausencia de células para detectar cualquier degradación no enzimática. Se extraen muestras por duplicado (50  $\mu$ l) de la mezcla de incubación al cabo de 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (la muestra de control solamente al cabo de 60 minutos) y se añaden al metanol que contiene el patrón interno (100  $\mu$ l) - para terminar la reacción. Como compuestos de control pueden emplearse la tolbutamida, 7-hidroxicumarina y testosterona. Se centrifugan las muestras y se recogen los líquidos sobrenadantes de cada operación para el análisis por LC-EM/EM.
- 15 A partir de un gráfico del ln de la relación de las áreas de los picos (área del pico del compuesto original/área del pico del patrón interno) frente al tiempo, se calcula la eliminación intrínseca ( $CL_{int}$ ) del modo siguiente:  $CL_{int}$  ( $\mu$ l/min/millón de células) =  $V \times k$ , en la que k es la constante de la velocidad de eliminación, obtenida a partir del gradiente de la concentración ln representada frente al tiempo; V es el volumen derivado del volumen de incubación y se expresa en forma de  $\mu$ l  $10^6$  células<sup>-1</sup>.
- 20

#### Ejemplo 905

##### Inhibición del citocromo P450

- 25 Se pueden explorar los compuestos de la fórmula I frente a las dianas CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) en unas 10 concentraciones por duplicado, con una concentración máxima de aprox. 100  $\mu$ M. Pueden utilizarse como controles los inhibidores estándar (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, cetoconazol). Las placas pueden leerse en modo fluorescencia con un aparato BMG LabTechnologies PolarStar™.
- 30

#### Ejemplo 906

##### Inducción del citocromo P450

- 35 Pueden cultivarse hepatocitos humanos recién aislados de un dador individual durante unas 48 h antes de la adición del compuesto de la fórmula I en tres concentraciones e incubarse durante 72 h. Se añaden los sustratos sonda de la CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 h antes de finalizar la incubación. Pasada 72 h se extraen las células y los medios y se cuantifica por LC-EM/EM el grado de metabolismo de cada sustrato de sonda. Se controla el ensayo empleando inductores de las P450 individuales incubados en una concentración por triplicado.

#### Ejemplo 907

##### Fijación sobre la proteína del plasma

- 40 Se preparan soluciones del compuesto de la fórmula I (5  $\mu$ M, concentración final de DMSO = 0,5%) en tampón y 10% de plasma (v/v en tampón). Se modifica una placa de diálisis HT de 96 hoyos de modo que cada hoyo se divida en dos con una membrana semipermeable de celulosa. Se añade la solución tampón a un lado de la membrana y la solución de plasma se añade al otro lado; las incubaciones se realizan a 37°C durante 2 h por triplicado. A continuación se extraen las células y se reúnen las soluciones de cada lote de compuestos en dos grupos (grupo sin plasma y grupo que contiene plasma) y se analizan por LC-EM/EM empleado dos conjuntos de patrones de calibrado para las soluciones libre de plasma (6 puntos) y la que contiene plasma (7 puntos). Se calcula para el compuesto el valor de la fracción no fijada.
- 45

#### Ejemplo 908

##### Bloqueo del canal hERG

- 50 Se evalúa la capacidad de los compuestos de la fórmula I para modular el eflujo de rubidio procedente de las células HEK-294 que expresan de modo estable los canales de potasio hERG aplicando una metodología de flujo ya establecida. Se preparan las células en un medio que contiene RbCl, se depositan en placas de 96 hoyos y se cultivan durante una noche para que formen monocapas. El ensayo de eflujo se inicia aspirando el medio y lavando cada hoyo con 3 x 100  $\mu$ l de tampón de pre-incubación (que contiene una concentración baja de  $[K^+]$ ) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final se añaden a cada hoyo 50  $\mu$ l del compuesto patrón de trabajo (2x) y se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añade el tampón de estimulación 50  $\mu$ l (que contiene una concentración alta de  $[K^+]$ ) a cada hoyo, obteniéndose las concentraciones finales del compuesto ensayado.
- 55 Se incuban las placas de las células a temperatura ambiente durante 10 minutos más. A continuación se transfieren 80  $\mu$ l del líquido sobrenadante de cada hoyo a los hoyos equivalentes de una placa de 96 hoyos y se analizan por espectroscopía de emisión atómica. Se explora el compuesto en forma de curva  $IC_{50}$  duplicadas de 10 puntos, n = 2, empezando por una concentración máxima de 100  $\mu$ M.
- 60

Ejemplo 909

Injerto de tumor ajeno (xenograft) "in vivo"

Se inocula por vía subcutánea al lado derecho del tórax de ratones NCR sin pelo (Taconic Farms, IN) 5 millones de células U-87 MG Merchant (un variante generada en los laboratorios de la empresa, derivada de las células U-87 MG de ATCC, Manassas, VA), en HBSS/Matrigel (1:1, v/v). Se administra diariamente por vía oral durante < 28 días una dosis oral del fármaco o del vehículo a los ratones portadores de tumores de injerto ajeno, después de haberse distribuido en diferentes grupos atendiendo a volúmenes tumorales similares. Se anotan por lo menos dos veces por semana los tamaños de los tumores a lo largo del estudio. SE anotan los pesos corporales por lo menos dos veces por semana y los ratones son objeto de observación diaria. Se mide el volumen tumoral en dos dimensiones (longitud y anchura) empleando un pie de rey del tipo Ultra Cal-IV (modelo 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton, MA) y se analizan con el programa informático Excel v. 11.2 (Microsoft Corporation; Redmond, WA). Se trazan los gráficos de inhibición tumoral empleando el programa informático GraphPad Prism™, versión 5.0c (GraphPad Software, Inc.; La Jolla, CA). El volumen del tumor se calcula con la fórmula: tamaño del tumor (mm<sup>3</sup>) = (medida más larga x medida más corta<sup>2</sup>) x 0,5.

Los pesos corporales de los animales se determinan con una balanza Adventurer Pro™ AV812 (Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ). Los gráficos se generan empleando el programa informático GraphPad Prism™, versión 5.0c. El cambio de peso porcentual se calcula aplicando la fórmula: cambio de peso porcentual del grupo = ((peso más reciente / peso inicial) -1) x 100.

Los ratones, cuyo volumen tumoral supera los 2000 mm<sup>3</sup> o cuya pérdida de peso corporal es superior al 20% de su peso inicial, se eutanizan con arreglo a las directrices de las autoridades reguladoras.

La inhibición del crecimiento tumoral porcentual (% TGI) al término del estudio (EOS) se calcula aplicando la fórmula:

$$\% \text{ TGI} = (1 - [(AUC/día)_{\text{tratamiento}} \div (AUC/día)_{\text{control}}]) \times 100 ,$$

en la que AUC/día es la superficie por debajo de la curva ajustada del crecimiento del tumor a escala natural dividida por el número de días del estudio. Las gráficas de crecimiento Log<sub>2</sub>(volumen del tumor) se ajustan a cada grupo de dosis con estrías cúbicas restringidas durante el tiempo fijado y el efecto de la dosis en cada grupo. El ajuste se realiza mediante el modelo lineal de efectos mixtos, empleando el programa informático R "nlme", versión 3.1-97 (11) en la versión R 2.12.0 (R Development Core Team 2008; R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria).

Una respuesta parcial (PR) se define como una reducción >50% del volumen tumoral inicial, que nunca llega a ser una respuesta completa (CR) en un día cualquiera del estudio. La CR se define como una reducción del 100% del volumen tumoral inicial en un día cualquiera del estudio. La incidencia tumoral durante el estudio (STI) refleja el número de animales de un grupo que tienen un tumor medible en la última medición del volumen del tumor.

El análisis lineal de efectos mixtos se emplea también como modelo del cambio porcentual del peso corporal con respecto al tiempo y como respuesta a la dosis.

Ejemplo 910

Ensayo de inducción de fosfo-AKT

En una placa de cultivo de tejido de 6 hoyos se siembran las células en una densidad de 5 x 10<sup>5</sup> células por hoyo durante una noche. Se tratan las células con un compuesto de la fórmula I de EC<sub>50</sub>. Después del tratamiento se lavan las células una vez con PBS frío y se lisan con tampón de extracción del tipo 1X Cell Extraction Buffer de Biosource (Carlsbad, CA) suplementado con inhibidores de proteasa (Roche, Mannheim, Alemania), 1 mM PMSF y cócteles de inhibidores de proteasa 1 y 2 de Sigma (St. Louis, MO). Se efectúa la determinación de la concentración de proteínas empleando el kit llamado Pierce BCA Protein Assay Kit (Rockford, IL). Se evalúan los niveles de pAkt (Ser<sup>473</sup>) y de Akt total empleando kits de esferillas de Biosource (Carlsbad, CA) y el sistema Luminex Bio-Plex (Bio-Rad, Hercules, CA).

Ejemplo 911

Ensayo de penetración/actividad en la barrera hematoencefálica MDCKI-MDR1 y ensayos MDCKII-Bcrp1.

Se emplean células de riñón de perros Madin-Darby (MDCK) que expresan de modo heterólogo ya sea el Pgp humano o el Bcrp1 murino para determinar si los compuestos son sustratos de estos transportadores y, de este modo, evaluar el potencial de penetración a través de la barrera hematoencefálica. Se adquieren las células MDR1-MDCKI del NCI (National Cancer Institute, Bethesda, MD), pero las células Bcrp1-MDCKII se obtienen de los Institutos del Cáncer de Holanda (Amsterdam, Holanda). Se siembran las células en placas de filtro Millipore de 24 hoyos 4 días antes del uso (membrana de poliéster, tamaño de poro: 1 µm; Millipore; Billerica, MA) con una densidad de siembra de 1,3x10<sup>5</sup> células/ml. Se ensayan los compuestos en una concentración 5 µM en las

direcciones apical respecto a la basolateral (A-B) y en la basolateral respecto a la apical (B-A). Se disuelven los compuestos en tampón de transporte, formado por una solución salina equilibrada de Hank (HBSS) con HEPES 10 mM (Invitrogen Corporation, Grand Island, NY). Se emplea como marcador paracelular el amarillo llamado Lucifer Yellow (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Se calcula la permeabilidad aparente ( $P_{ap.}$ ) en las direcciones A-B y B-A después de una incubación de 2-horas aplicando la ecuación siguiente:

$$P_{ap.} = (dQ/dt) \times 1/C_0 \times 1/A$$

en la que  $dQ/dt$  es el cociente entre la presencia del compuesto en el compartimento receptor,  $C_0$  es la concentración en el compartimento dador y  $A$  es la superficie del inserto. El cociente de eflujo, definido como  $P_{ap. (B-A)}/P_{ap. (A-B)}$ , se emplea para evaluar el grado de eflujo activo que han sufrido los compuestos con el transportador empleado para el ensayo (glicoproteína P o bcrp1). Se analizan los compuestos por CL-EM/EM.

#### Ejemplo 912

Determinación de la concentración de compuesto en el cerebro

Se recogen los cerebros a las 1 y 6 horas después de la administración de la dosis a 3 animales diferentes en cada punto temporal, se enjuagan con solución salina enfriada con hielo, se pesan y se almacenan a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del análisis. Para cuantificar un compuesto se homogeneizan los cerebros de los ratones en 3 volúmenes de agua. Se extraen los materiales homogeneizados por precipitación de las proteínas con acetonitrilo que contiene un patrón interno. Se realiza un análisis CL-EM/EM. Se convierten las concentraciones en los materiales homogeneizados del cerebro en concentraciones en el cerebro para calcular los cocientes de cerebro-a-plasma.

#### Ejemplo 913

Medición de la modulación del mecanismo PI3K en el cerebro

Para el análisis de la modulación del mecanismo de la PI3K se suplementa el tampón de extracción celular (Invitrogen, Camarillo, CA), que contiene 10 mM Tris de pH 7,4, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ , 2 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 1% de Triton X-100, 10% de glicerina, 0,1% de SDS y 0,5% de desoxicolato con los inhibidores de la fosfatasa y proteasa (Sigma, St. Louis, MO) y 1 mM PMSF y se añade a las biopsias cerebrales congeladas. Se homogeneizan los cerebros recogidos al cabo de 1 y 6 h después de la dosis con una mano de mortero pequeña (Konté Glass Company, Vineland, NJ), se someten brevemente a ultrasonidos sobre hielo y se centrifugan a 20.000 g durante 20 minutos a  $4^{\circ}\text{C}$ . Se determina la concentración de proteínas realizando un ensayo de proteínas BCA (Pierce, Rockford, IL). Se separan las proteínas por electroforesis y se transfieren a membranas de nitrocelulosa NuPage (Invitrogen, Camarillo, CA). Se emplea el sistema de detección infrarroja llamado Licor Odyssey™ Infrared detection system (Licor, Lincoln, NE) para evaluar y cuantificar la expresión de las proteínas. Se evalúan los marcadores del mecanismo PI3K en un ensayo "immunoblot" empleando anticuerpo dirigidos contra el pAkt<sup>ser473</sup> y Akt total (Invitrogen, Camarillo, CA y Cell Signaling, Danvers, MA).

#### Ejemplo 914

Ensayo de eficacia "in vivo" sobre el tumor cerebral

Se inoculan células GS-2 (glioblastoma multiforme humano) a ratones CD-1 sin pelo (Charles River Laboratories, Hollister, CA) por vía intracraneana con cirugía estereotáctica; dichas células se han diseñado en el laboratorio de la empresa para que expresen la luciferasa en HBSS. A los ratones que tienen injertos ajenos en el cerebro, confirmados por imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (MRI) al cabo de cuatro semanas de la inoculación celular, se les administra una dosis diaria oral del fármaco o del vehículo durante 28 días después de haberse separado en grupos de tumores de tamaños similares. Se repite la MRI (4,7T, Varian, Inc., Palo Alto, CA) al término del período de dosificación de 28 días para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se anotan los pesos corporales de los ratones por lo menos dos veces a la semana y los ratones son objeto de observación diaria. Los pesos corporales de los animales se determinan con una balanza Adventurer Pro™ AV812 (Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ). Los gráficos se generan empleando el programa informático GraphPad Prism™, versión 5.0c. El cambio de peso porcentual se calcula aplicando la fórmula: cambio de peso porcentual del grupo = ((peso más reciente / peso inicial) - 1) x 100. Los ratones, cuya pérdida de peso corporal es superior al 20% de su peso inicial, se eutanizan con arreglo a las directrices de las autoridades reguladoras.

El cambio del volumen del tumor se ajusta a un modelo lineal a lo largo de dos tiempos, en los que cada animal se somete al análisis por la imagen. El ajuste se realiza mediante el modelo lineal de efectos mixtos, empleando el programa informático R "nlme", versión 3.1-97, en la versión R 2.12.0 (R Development Core Team 2008; R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria). El modelo de efectos mixtos toma en consideración las mediciones repetidas realizadas con cada ratón individual a lo largo del tiempo y gestiona correctamente la correlación intra-murina. El análisis lineal de efectos mixtos se emplea también como modelo para el cambio porcentual del peso corporal a lo largo del tiempo.

Se recogen muestras de plasma y cerebro al cabo de 2 y 8 horas después de la administración del tratamiento final para realizar el análisis farmacocinético (PK), farmacodinámico (PD) y/o inmunohistoquímico (IHC).

Ejemplo 915

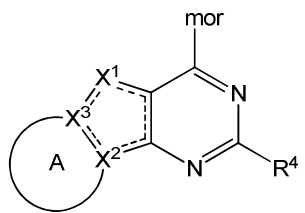
5 Estudio PK/PD del injerto ajeno del tumor "in vivo"

Se inocula por vía subcutánea al lado derecho del tórax de ratones NCR sin pelo (Taconic Farms, IN) 5 millones de células U-87 MG Merchant (un variante generada en los laboratorios de la empresa, derivada de las células U-87 MG de ATCC, Manassas, VA), en HBSS/Matrigel, BD Biosciences (1:1, v/v). A los ratones que llevan injertos ajenos del tumor  $>600 \text{ mm}^3$  se les administra una vez el fármaco o el vehículo, después de haberse distribuido en grupos de tumores de tamaños similares. Se recogen las muestras de plasma, injerto ajeno de tumor subcutáneo, músculo estriado y cerebro al cabo de 1, 4, 12, y 24 horas de la administración del tratamiento para realizar los análisis PK, PD y/o IHC.

15 Los términos "comprender", "comprende", "incluir", "incluido" e "incluye" se emplean en esta descripción y en las reivindicaciones que siguen para indicar la presencia de las características, elementos integrantes, componentes o pasos, pero no excluyen la presencia ni la adición de una o más características, elementos integrantes, componentes o pasos adicionales a los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto elegido de la fórmula I:



5 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

las líneas discontinuas indican un doble enlace opcional, pero por lo menos una línea discontinua es un doble enlace;

X<sup>1</sup> es N, CR<sup>1</sup> o -C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>O-;

10 X<sup>2</sup> es N;

X<sup>3</sup> es C o CR<sup>3</sup>;

A es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6 ó 7 eslabones, fusionado con X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup>, opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>;

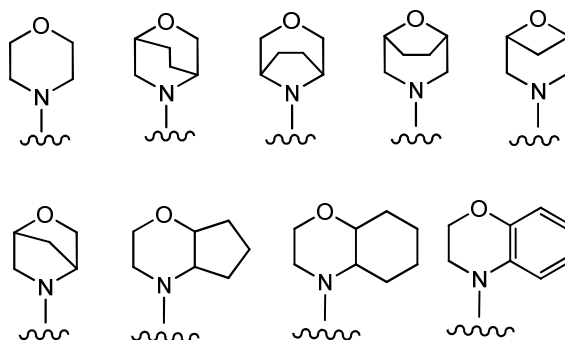
15 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;

20 R<sup>4</sup> se elige entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo y heteroarilo que tiene 5-20 átomos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>6</sup> elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>3</sub>), -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, bencilo, benciloxi, morfolinilo, morfolinomético y 4-metilpiperazin-1-ilo; y

25 R<sup>5</sup> se elige con independencia entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heterociclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-C(=O)-(hetero-ciclilo que tiene 3-20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), y -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heteroarilo que tiene 5-20 átomos); o dos grupos R<sup>5</sup> geminales forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3, 4, 5 ó 6 eslabones, dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I,

30 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;

35 mor se elige entre:

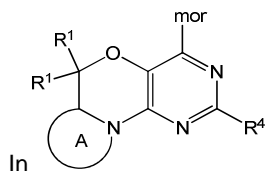
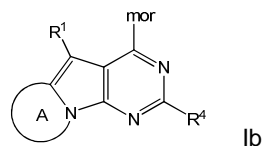
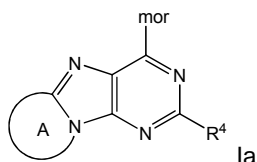


40 opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R<sup>7</sup> elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)F,

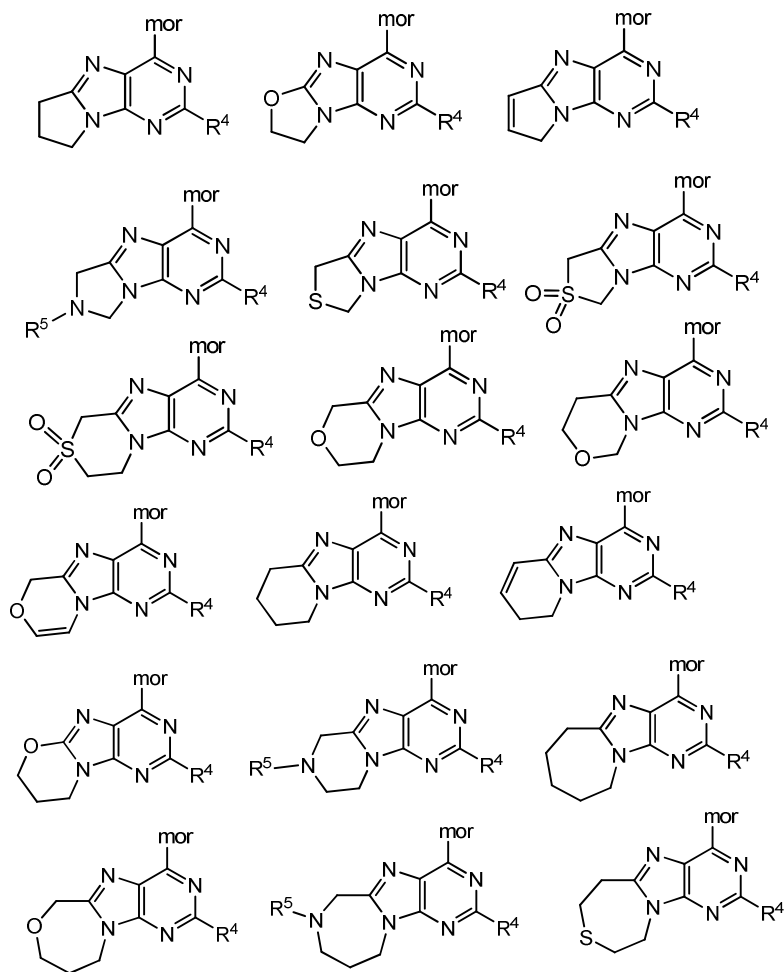


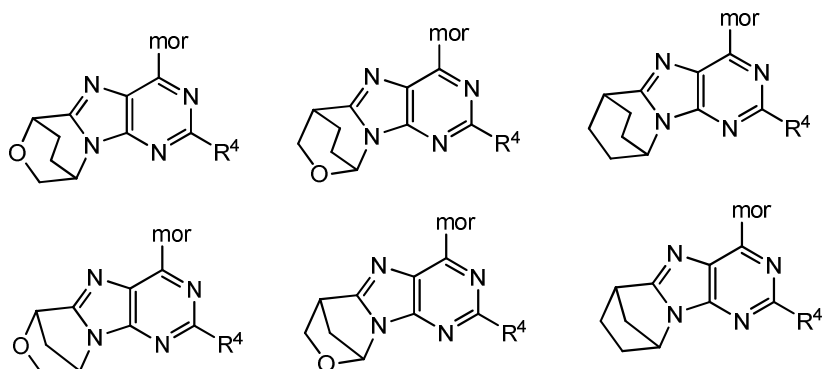
- 5 -C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)F, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

2. El compuesto de la reivindicación 1, elegido entre las fórmulas Ia, Ib e In



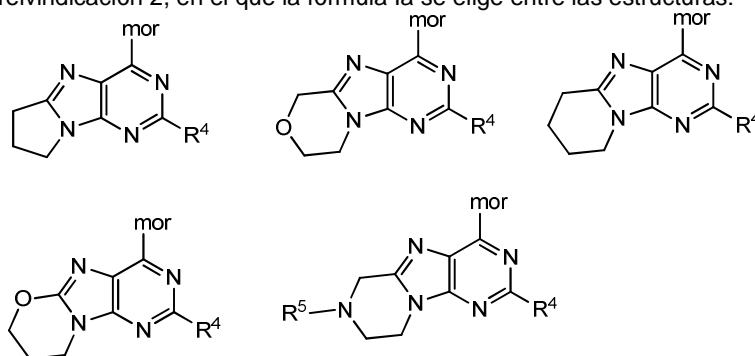
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que la fórmula Ia se elige entre las estructuras:





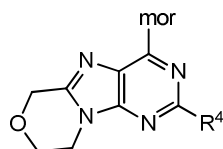
cuyo anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que la fórmula la se elige entre las estructuras:



5 cuyo anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que la fórmula la es:



10 cuyo anillo heterocíclico A está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>3</sub>),

15 -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(=O)O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>4</sup> es un grupo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, elegido entre 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina y pirido[3,2-b]pirazina.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>4</sup> opcionalmente sustituido se elige entre:



en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

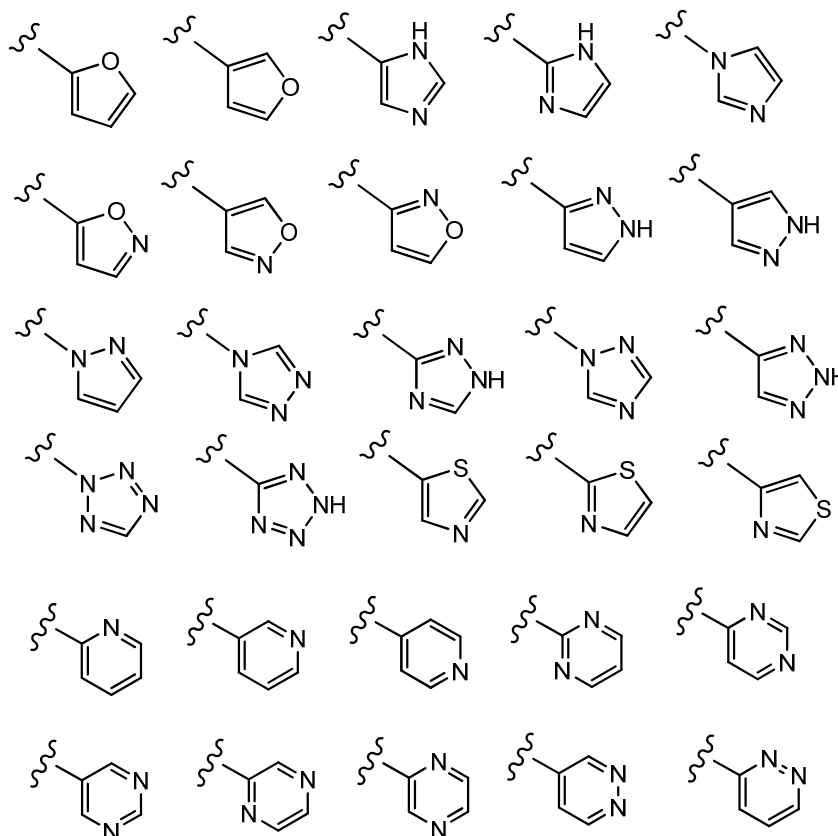
9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el R<sup>4</sup> es 1H-indazol-4-ilo.

5 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el R<sup>4</sup> es un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, elegido entre 2-furanilo, 3-furanilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 5-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-triazolilo y 1-triazolilo.

10

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el R<sup>4</sup> es 2-aminopirimidin-5-ilo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el R<sup>4</sup> opcionalmente sustituido se elige entre:



15

en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

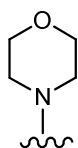
20 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que uno o más grupos R<sup>5</sup> se eligen con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo.

25

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que los dos grupos R<sup>5</sup> geminales forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo, oxetanilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, ciclohexilo, morfolino o 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo.

30

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que mor es



en la que la línea ondulada indica el sitio de unión, opcionalmente sustituido por uno o más grupos  $R^7$  elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{F}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{F}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{F}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  y  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ .

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, elegido entre el grupo formado por:

- 5- (6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-4-metilpirimidina-2-amina,  
 5- (6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 5- (6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-4-(trifluormetil)piridil-2-amina,  
 5- (4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purin-2-il)-pirimidina-2-amina,  
 5- (4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-2-il)-pirimidina-2-amina,  
 5- (4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-2-il)-piridina-2-amina,  
 5- (4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-4-(trifluormetil)piridil-2-amina,  
 5- (4-morfolino-7,8-dihidro-6H-pirrol[2,1-e]purin-2-il)-pirimidina-2-amina,  
 6,6-dimetil-4-morfolino-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 5- (6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-amina,  
 5- (6,6,9-trimetil-4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,3]oxazino[2,3-e]purina-7,1'-ciclopropano]-2-il)pirimidina-2-amina,  
 5- (4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 5- (4-morfolino-8,9-dihidroespiro[[1,4]oxazino[3,4-e]purina-6,3'-oxetano]-2-il)pirimidina-2-amina,  
 5- (7,7-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 5- (4-morfolino-6-(trifluormetil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-amina,  
 5- (6,6-(hexadeuterio)dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 (S)-5-(6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 5- (6,6,9-trimetil-4-morfolino-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 (R)-5-(6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 5-(1-morfolin-4-il-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il)-pirimidin-2-ilamina,  
 5-((S)-6-morfolin-4-il-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-7,9,9b-triaza-ciclopenta[a]naftalen-8-il)-pirimidin-2-ilamina,  
 4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)anilina,  
 1-(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)-3-metilurea,  
 6,6-dimetil-4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-amina,  
 6,6-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenol,  
 2-(1H-indazol-5-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 6,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-4-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 N-(2-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)metanosulfonamida,  
 6,6-dimetil-4-morfolino-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 2-(2-isopropoxipiridin-3-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 N-(2-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)acetamida,  
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-ol,  
 6-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-3-amina,  
 (R)-5-(4-morfolino-6-(trifluormetil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 (S)-5-(4-morfolino-6-(trifluormetil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida,  
 4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil(metil)carbamato de tert-butilo,  
 2-(3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)acetronitrilo,  
 6,6-dimetil-4-morfolino-2-(3-morfolinofenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 6,6-dimetil-4-morfolino-2-(3-(morfolinometil)fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 2-(3-(benciloxi)fenil)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,

- 6,6-dimetil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 2-(1H-indazol-4-il)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)benzotrilo,  
 5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)nicotinamida,  
 5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N-metilpicolinamida,  
 2-(4-(benciloxi)fenil)-6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetilanilina,  
 6,6-dimetil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 6,6-dimetil-4-morfolino-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 N-(5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-2-il)acetamida,  
 5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)picolinamida,  
 6-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)piridina-3-ol  
 (4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona,  
 N-ciclopropil-3-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)benzamida,  
 5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-N,N-dimetilpirazina-2-amina,  
 1-(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)-3-etilurea,  
 1-(4-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenil)-3-isopropilurea,  
 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina-6,6-diil)dimetanol,  
 2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-pirazino[2,1-e]purin-6(7H)-ona,  
 2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolino-6-(trifluormetil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purina,  
 2-(4-morfolino-6-(trifluormetil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)fenol,  
 5-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 5-(4-(2,2-dimetilmorfolino)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina,  
 N-(5-(6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida,  
 5-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-6,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-pirimidina-  
 2-amina,  
 2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-metil-4-morfolino-6,7-dihidro-pirazino[2,1-e]purin-8(9H)-ona,  
 5-(6,7-dimetil-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,1-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina; y  
 (5-(8,8-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6-dihidro-8H-7-oxa-2,4,4b-triaza-fluoren-3-il)-pirimidin-2-il)ilamina.
17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un vehículo, lubricante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que contiene además agente terapéutico adicional, elegido entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad del hígado, un agente antiviral, un agente para tratar un trastorno hematológico, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.
19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso como una sustancia terapéuticamente activa.
20. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para la preparación de un medicamento para tratamiento de cáncer.
21. El uso de la reivindicación 20 en el que el cáncer es un cáncer de mama, de ovarios, de cérvix, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, el glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de estómago, de piel, queratoacantoma, cáncer de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de huesos, de colon, adenoma, cáncer de páncreas, adenocarcinoma, cáncer de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de conductos biliares, carcinoma renal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, trastornos mieloides, linfoma, cáncer de células vellosas, de la cavidad bucal, cáncer naso-faríngeo, cáncer de faringe, de labios, de lengua, de boca, de intestino delgado, colorrectal, de intestino grueso, de recto, de cerebro y del sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.
22. El uso de la reivindicación 21, en el que el cáncer es un cáncer de cerebro.
23. El uso de la reivindicación 21 ó 22 que comprende además agente terapéutico adicional, elegido entre un agente quimioterapéutico, un agente terapéutico anti-angiogénesis, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad del hígado, un agente antiviral, un agente para tratar un trastorno hematológico, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

24. El uso de la reivindicación 23, en el que el agente terapéutico adicional es el bevacizumab.

25. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en el tratamiento del cáncer.

- 5 26. Un compuesto de la reivindicación 16 elegido del grupo constituido por  
5-((6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidin-2-amina,  
5-((6,6-dimetil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)-4-(trifluorometil)piridil-2-amina,  
5-((4-morfolino-8,9-dihidro-7H-[1,3]oxazino[2,3-e]purin-2-il)pirimidin-2-amina,  
5-((4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,1-e]purin-2-il)pirimidin-2-amina,  
10 5-((4-morfolino-7,8-dihidro-6H-pirroló [2,1-e]purin-2-il)pirimidin-2-amina,  
5-((4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidin-2-amina,  
(S)-5-(6-etil-6-metil-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidin-2-amina, y  
5-((6,6,9-trimetil-4-morfolino-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidin-2-amina.