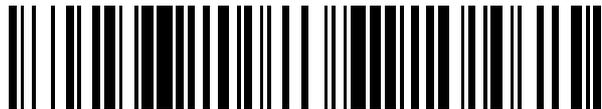


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 788**

51 Int. Cl.:

C07D 473/32 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2009 E 09755767 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2279188**

54 Título: **Compuestos inhibidores de PI3K de tipo purina y métodos de uso**

30 Prioridad:

30.05.2008 US 57559

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

14.04.2015

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (50.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080 , US y
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CASTANEDO, GEORGETTE;
CHUCKOWREE, IRINA;
FOLKES, ADRIAN;
SUTHERLIN, DANIEL, P. y
WAN, NAN CHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 533 788 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 inhibidores de PI3K de tipo purina y métodos de uso

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere de forma general a compuestos con actividad anticancerosa y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de la PI3 quinasa. La invención se refiere también a los compuestos para su uso en diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o el tratamiento de células de mamíferos, o afecciones patológicas asociadas.

10

Antecedente de la invención

Fosfatidilinositol (abreviado a partir de ahora en el presente documento como "PI") es uno de los numerosos fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares. En los últimos años se ha vuelto evidente que PI juega un importante papel en la transducción de la señalización celular. La señalización celular mediante fosfoinosítidos 3'-fosforilados se ha implicado en varios procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización del factor de crecimiento, inflamación, e inmunidad (Rameh et al (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350). La enzima responsable de generar estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3-quinasa (denominada también como PI3 quinasa, PI 3-quinasa o PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas víricas y con las tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI, por sus siglas en inglés) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al (1992) Trends Cell Biol 2:358-60).

15

20

25

30

35

Las fosfoinosítida 3-quinasa (PI3K) son quinasa lípidas que fosforilan lípidos en el resto 3-hidroxilo del anillo inositol de los fosfoinosítoles (Whitman et al (1988) Nature, 332:664). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP3) generados por PI3-quinasa actúan como mensajeros secundarios reclutando quinasa con dominios de unión a lípidos (incluyendo regiones de homología de pleckstrina (PH)), tales como Akt y quinasa 1 dependiente de fosfoinosítida (PDK1). La unión de Akt a las PIP3 de la membrana causa la traslocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo a Akt en contacto con PDK1, que es responsable de la activación de Akt. La fosfatasa supresora tumoral, PTEN, desfosforila PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-quinasa, Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo regulación del ciclo celular, proliferación, supervivencia, apoptosis y movilidad y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades, tales como cáncer, diabetes e inflamación inmune (Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al (1998) Cancer 83:41).

40

La PI3 quinasa es un heterodímero que consiste en las subunidades p85 y p110 (Otsu et al (1991) Cell 65:91-104; Hiles et al (1992) Cell 70:419-29). Se han identificado cuatro clases diferentes de la PI3K I, designadas PI3K α (alfa), β (beta), δ (delta), y γ (gamma), consistente cada una en una subunidad catalítica de 110 kDa distinta y una subunidad reguladora. Más específicamente, tres de las subunidades catalíticas, es decir, p110 alfa, p110 beta y p110 delta, interactúan cada una con la misma subunidad reguladora, p85; mientras que p110 gamma interactúa con una subunidad reguladora distinta, p101. Los modelos de expresión de cada una de estas PI3K en células y tejidos humanos son también distintos.

45

La principal isoforma de PI3-quinasa en el cáncer es la PI3-quinasa de clase I, p110 α (alfa) (documento US 5824492; documento US 5846824; documento US 6274327). Otras isoformas están implicadas en la enfermedad inflamatoria inmune y cardiovascular (Workan P (2004) Biochem Soc Trans 32:393-396; Patel et al (2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research (Abstract LB-247) 95th Annual Meeting, 27-31 de marzo, Orlando, Florida, EE.UU.; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press).

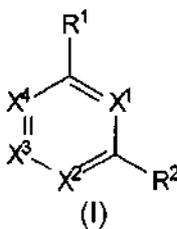
50

La ruta PI3 quinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos contra el cáncer ya que podría esperarse que dichos agentes inhibieran proliferación, invirtieran la represión de la apoptosis y superasen la resistencia a los agentes citotóxicos en células cancerosas. Se han notificado inhibidores de la PI3 quinasa (Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; documento US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; US 6703414; WO 97/15658; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070). Determinados compuestos de tienopirimidina tienen una unión alfa a p110, actividad inhibidora de la PI3 quinasa e inhiben el crecimiento de las células cancerosas (documentos WO 2006/046031; WO 2007/122410; WO 2007/127183; WO 2007/129161; US 2008/0269210; US 2008/0242665). Determinados compuestos de purina tienen una unión delta a p110, actividad inhibidora de la PI3 quinasa (documento WO 2009/053716).

60

65

El documento GB 2431156 describe una clase de compuestos de arilamina que son inhibidores de PI3K. Los compuestos presentan selectividad para la clase Ia de PI3Ks respecto de la clase Ib. Por consiguiente, el documento GB 2431156 proporciona un compuesto que es una arilamina de fórmula (I):



El documento GB 2431156 no describe ninguno de los compuestos de la presente invención y proporciona compuestos con actividad significativamente más baja de los compuestos de la presente invención.

5

Sumario de la invención

La invención se refiere de forma general a compuestos de tipo purina con actividad anticancerosa como se definen en las reivindicaciones, y más específicamente con actividad moduladora o inhibidora de la PI3 quinasa. Determinados trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de la PI3 quinasa, por ejemplo, mediante mutaciones o expresión en exceso de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en 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 con cáncer.

La invención se refiere también a los compuestos de tipo purina de la invención para su uso en diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o el tratamiento de células de mamíferos, organismos, o afecciones patológicas asociadas.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de tipo purina como se define en las reivindicaciones y un transportador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o dolencia modulada por una PI3 quinasa en un mamífero.

25

Otro aspecto de la invención incluye métodos para preparar los compuestos de la invención.

Las ventajas adicionales y las novedosas características de la presente invención se definirán en parte en la descripción que sigue, y en parte resultarán evidentes a los expertos en la materia tras el examen de la siguiente memoria descriptiva o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y alcanzarse por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones, y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

30

Breve descripción de los dibujos

35

La Figura 1 muestra un método general para la preparación de purinas polifuncionalizadas
La Figura 2 muestra un método alternativo para la síntesis de purinas polifuncionalizadas.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

40

Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, está previsto que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se pueden incluir en el alcance de la presente invención definida por las reivindicaciones. El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de forma alguna a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes, y materiales similares citados difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo pero sin limitación los términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas, o similares, esta solicitud será la determinante.

45

50

Definiciones

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical saturado lineal o ramificado de hidrocarburo monovalente de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. En otra realización, el radical alquilo es de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo,

55

-CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término "alquileno" como se usa en el presente documento se refiere a un radical saturado lineal o ramificado de hidrocarburo divalente de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquileno puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. En otra realización, un radical alquileno es de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp², en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), y similares.

El término "alquenoileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp², en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenileno o vinileno (-CH=CH-), alilo (-CH₂CH=CH-), y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp, en el que el radical alquino puede estar sustituido opcionalmente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH₂C≡CH), y similares.

El término "alquinoileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp, en el que el radical alquino puede estar sustituido opcionalmente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinileno (-C≡C-), propinileno (propargileno, -CH₂C≡C-), y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturados que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂) como un anillo monocíclico o 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los anillos carbocíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo pueden estar dispuestos como un sistema bicíclico [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclo-dodecilo, y similares.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno procedente de un único átomo de carbono de anillo aromático progenitor. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ilustrativas como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo aromático carbocíclico. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de 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.

"Arileno" significa un radical hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) derivado por la eliminación de dos átomos de hidrógeno procedentes de dos átomos de carbono de un sistema de anillo aromático progenitor. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras ilustrativas como "Ar". Arileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo aromático carbocíclico. Los grupos arileno típicos incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de 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.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma indistinta en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo C el resto de átomos del anillo, en el que uno o más átomos del anillo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo (=O), mercapto, o amino, etc. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular, Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 hasta hoy), en particular, Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" incluye también radicales donde los radicales heterociclo se fusionan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidino (piperidinilo), morfolino (morfolinilo), tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizininil 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona-5-ilo, y N-piridil ureas. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico sustituido con uno o más restos oxo (=O) son pirimidinoilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de 5, 6, o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los mismos es aromático) de 5 a aproximadamente 20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo, piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolínilo, quinoxalinilo, nafiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono (enlazados a carbono), o a nitrógeno (enlazados a nitrógeno) cuando esto es posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heteroarilos o heterociclos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1,3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heteroarilos o heterociclos enlazados a nitrógeno están enlazados en 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, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

El término "heteroarilo monocíclico" es un anillo de cinco o seis miembros, un radical heteroarilo monocíclico no sustituido o sustituido, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. El heteroarilo monocíclico puede estar unido como se muestra en las reivindicaciones. Los radicales heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, y 2-tetrazolilo. Los heteroarilos monocíclicos están opcionalmente sustituidos.

"Heterociclilo C_4 - C_{20} bicíclico fusionado" y "Heteroarilo C_1 - C_{20} bicíclico fusionado" que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, difiere solo en su carácter aromático, y tiene dos anillos condensados entre sí, es decir, comparten un enlace común. Los radicales heterociclilo y heteroarilo bicíclicos condensados pueden estar no sustituidos o sustituidos. Los radicales heterociclilo y heteroarilo bicíclicos condensados incluyen, pero no se limitan a: 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-pirrololo[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 5H-pirrololo[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, pirido[3,2-b]pirazina, benzo[d][1,3]dioxol, y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento como a medidas profilácticas o preventivas, cuyo objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, como el desarrollo o proliferación del cáncer. Para los fines de la presente invención, los beneficios o resultados clínicos deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de síntomas, disminución de la extensión de una enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o ralentización en la evolución de la enfermedad, la mejora o alivio de la patología, y remisión (tanto total o parcial), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o trastorno así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se quiera prevenir la afección o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que, (i) trata o previene la enfermedad, afección, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, afección, o trastorno descrito en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, puede medirse la eficacia, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la dolencia fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides malignas. Los ejemplos más particulares de este tipo de cánceres incluyen cáncer espinocelular (por ejemplo, cáncer espinocelular epitelial), cáncer de pulmón incluyendo cáncer microcítico de pulmón, cáncer no microcítico de pulmón ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o de útero, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales con actividad antimetabólica, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizantes, e inhibidores de la quinasa. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos utilizados en "tratamiento dirigido" y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXO-TERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, n° de catálogo 51-21-8), gemcitabine (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (n° de catálogo 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), n° de catálogo 15663-27-1), carboplatino (n° de catálogo. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetil-etanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y doxorubicina (ADRIAMYCIN®, Akti-1/2, HPPD, y rapamicina).

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de MEK, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de MEK, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPOTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (libre de Cremophor), formulaciones en nanopartículas diseñadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfan y piposulfan; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilaminas incluyendo alretamina, trietilenamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina;

calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sacrodictina; espongiatina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enedine (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma11, caliqueamicina omega11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína de enediina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinófilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitiostano, testolactona; antiadrenales como aminoglutimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguanina; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazonico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de citosina en el nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de la proteína quinasas tal como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido quinasas; (vi) oligonucleótidos de sentido contrario, en particular aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación celular anómala, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tal como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Incluidos también en la definición de "agente quimioterapéutico" están los anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), y el conjugado farmacológico del anticuerpo, gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, mertansina de bivatumuzumab, mertansina de cantuzumab, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, ozogamicina de gemtuzumab, ozogamicina de inotuzumab, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palvizumab, pascolizumab, pefusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralvizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab,

sontuzumab, tetraxetano de tacatuzumab, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, celmoleucina de tucotuzumab, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

5 Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando ensayos, tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado.

10 El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

15 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

20 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Pueden separarse mezclas de diastereómeros en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

25 "Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

30 Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; 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 por tanto existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

50 El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

55 La frase "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, 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, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencensulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga del compuesto progenitor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. De este modo, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/ uno o más contraiones.

65

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

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas obtenidas a partir de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias, y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con el resto de ingredientes que componen una formulación, y/o con el mamífero que se va a tratar con la anterior.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

El término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), bencloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo comunes incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los términos "compuesto de esta invención," y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I" incluyen los compuestos que se muestran en las reivindicaciones y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

COMPUESTOS DE PURINA

La presente invención proporciona compuestos de purina, y las formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por las PI3 quinazas. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos que se muestran en las reivindicaciones y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R^1 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{12} , y -(alquileo C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), -en el que alquilo, alquileo, y heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, y $-S(O)_2CH_3$;

R^2 se selecciona entre alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , -(alquileo C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12})-, -(alquileo C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-, -(alquileo C_1-C_{12})-C(=O)-(C $_2-C_{20}$ heterociclilo), -(alquileo C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-, y -(alquileo C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), en la que alquilo, alqueno, alquino, alquileo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, y $-S(O)_2CH_3$;

R^3 es como se muestra en las reivindicaciones.

Las realizaciones ilustrativas de R^1 incluyen H, alquilo C_1-C_{12} tal como CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, y $-CH_2CH(CH_3)_2$, alquilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más $-OH$ o F, tal como $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, y $-CH_2CH_2CO_2H$, y 2-morfolinoetilo.

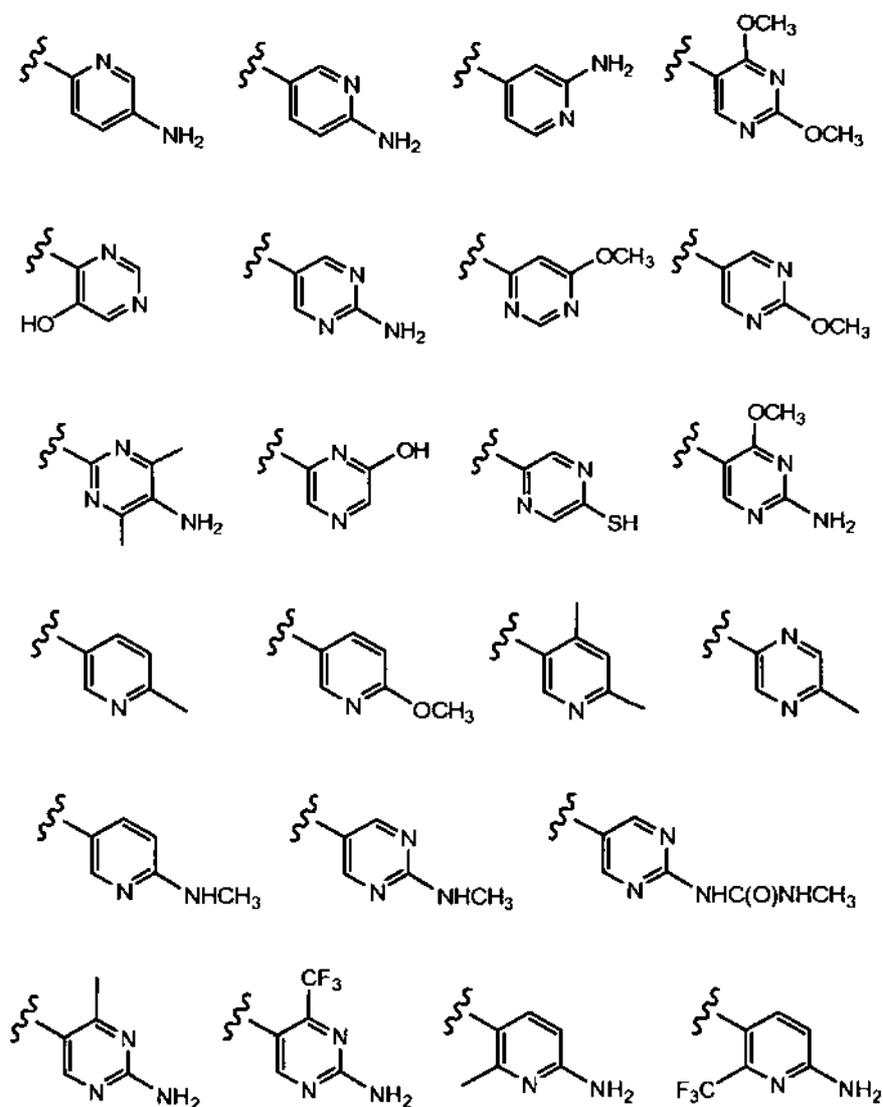
Las realizaciones ilustrativas de R¹ incluyen también -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀) tal como -CH₂-(piperazin-1-ilo) en el que piperazin-1-ilo se sustituye opcionalmente como con -CH₂-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo)

5 Las realizaciones ilustrativas de R² incluyen alquilo C₁-C₁₂ tal como CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, y -CH₂CH(CH₃)₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más -OH o F, tal como -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, y -CH₂CH₂CO₂H, y 2-morfolinoetilo.

10 Las realizaciones ilustrativas de R² incluyen también -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀) tal como -CH₂-(piperazin-1-ilo) en el que piperazin-1-ilo se sustituye opcionalmente como con -CH₂-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo)-arilo. Los grupos C₆-C₂₀ arilo incluyen fenilo, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, tal como fenilo sustituido con uno o más -OH.

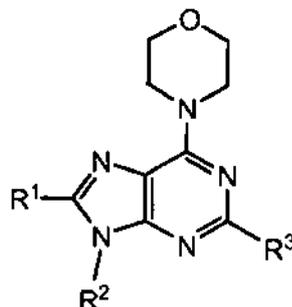
R³ es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre las estructuras:

15

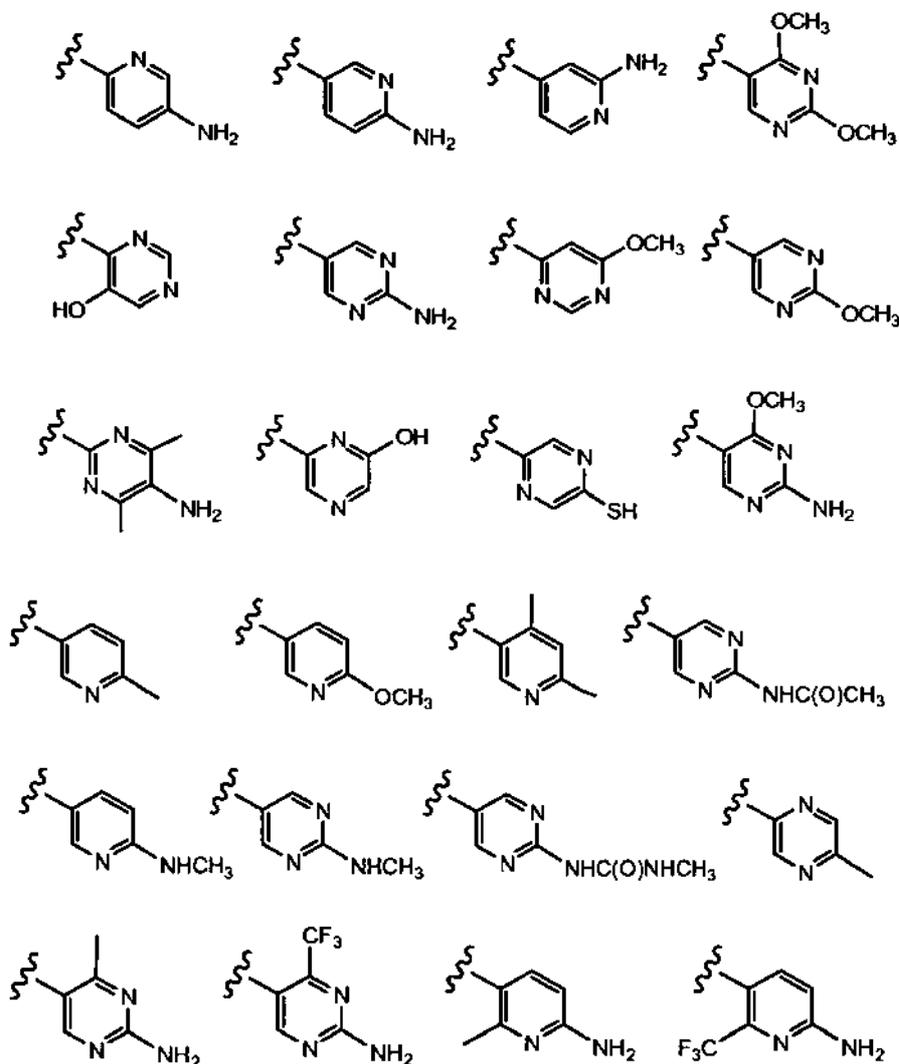


en las que la línea ondulada indica el sitio de la unión.

Las realizaciones ilustrativas incluyen la estructura:



en la que R³ es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre:



5

10

en las que la línea ondulada indica el sitio de la unión, y en la que R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-, en la que alquilo, alquileo, y heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, y -S(O)₂CH₃.

15

Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por tanto existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como sus mezclas, están incluidas en el alcance de la invención. Los isómeros de posición individuales y la mezcla de isómeros de posición están comprendidos también en el alcance de la presente invención.

En las estructuras que se muestran en este documento, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de esa misma manera.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque las formas solvatadas y no solvatadas.

Los compuestos de la presente invención pueden existir también en diferentes formas tautómeras, y todas las mencionadas formas están incluidas en el alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo particular o elemento según se especifica están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la presente invención, y sus usos. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores en sustratos. En general, los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o Ejemplos siguientes de este documento, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE PURINA DE FÓRMULA I

Se pueden sintetizar compuestos de purina de Fórmula I como se definen en las reivindicaciones por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, especialmente con la descripción incluida en el presente documento. Los materiales de partida por lo general están disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o bien se preparan con facilidad utilizando métodos bien conocidos de los expertos en la materia (por ejemplo, prepararse con los métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo sus suplementos (también disponibles en la base de datos en línea de Beilstein).

En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos para preparar purinas (Hammarstrom et al (2007) *Tetrahedron Lett.* 48(16):2823-2827; Cerna et al (2006) *Organic Letters* 8(23):5389-5392; Chang et al (2006) *J. Med. Chem.* 49(10):2861-2867; Yang et al (2005) *J. Comb. Chem.* 7:474-482; Liu et al (2005) *J. Comb. Chem.* 7:627-636; Hocek et al (2004) *Synthesis* 17:2869-2876; Hammarstrom et al (2003) *Tetrahedron Lett.* 44:8361-8363; Hammarstrom et al (2002) *Tetrahedron Lett.* 43:8071-8073; Booth et al (1987) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chem.* 7:1521-1526; Booth et al (1981) *J. Chem. Soc., Chemical Communications* 15:788-789; Yoneda et al (1976) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chem.* 14:1547-1550; Taylor et al (1971) *J. Org. Chem.* 36(21):3211-3217; Lister, J. H.; Fenn, M. D. *The Purines*, Supplementary 1, John Wiley & Sons, 1996, Volumen 54; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Editores Weissberger, A.; Taylor E. C., Wiley Interscience, 1971, Volumen 24; Legraverend, M.; Grierson, D. S. (2006) *Bioorg. Med. Chem.* 14:3987-4006; Hocek, M. (2003) *Eur. J. Org. Chem.* 245-254; documento 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*, Editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo, Volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9):1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12):1328-31, (1990). Son conocidas en la materia las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles

para sintetizar compuestos de purina y los reactivos y compuestos intermedios necesarios e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Se pueden preparar los compuestos de Fórmula I individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos. Se pueden preparar bibliotecas de compuestos de Fórmula I mediante una solución de 'división y mezcla' combinatoria o mediante múltiples síntesis paralelas utilizando cualquier química de fase solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos de los expertos en la materia. De esta manera, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se puede preparar un compuesto de purina utilizando 2,4,8-tricloropurina como material de partida. Los tres grupos cloro se pueden desplazar con varios sustituyentes. Más específicamente, el grupo cloro más reactivo (es decir, el cloro en la posición 4) está sustituido con un grupo morfolino para formar morfolinopurina.

A fines ilustrativos, Las Figuras 1 y 2 muestran los métodos generales para preparar los compuestos de purina de, Fórmula I, así como los intermedios clave. Para ver una descripción más detallada de las etapas individuales de reacción, véanse las secciones Procedimientos Generales y Ejemplos. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales y reactivos de partida específicos se representan y se describen gráficamente en las Figuras, Procedimientos Generales, y Ejemplos, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales y reactivos para proporcionar diversos derivados o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos ilustrativos preparados mediante los métodos descritos pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.

En la preparación de compuestos de Fórmulas I, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de protección. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo

(Fmoc). La necesidad de dicha protección se determinará fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

La Figura 1 muestra un método general para la preparación de purinas polifuncionalizadas comenzando con la protección del nitrógeno N-9 de la 2,6-dicloro-9H-purina como el grupo tetrahidropiraniolo (THP). El desplazamiento del grupo cloro más reactivo con morfolina proporciona la 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina. Se eliminó el protón C-8 con una base fuerte y se hizo reaccionar con varios electrófilos (R¹). Tras la desprotección con un ácido suave, N-9 se alquiló de N-9 con varios electrófilos (R²). El acoplamiento de Suzuki en el cloro C-2 mediante el Procedimiento General A con diversos reactivos de boronato y catalizadores de paladio proporciona el arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ unido a carbono y heteroarilo C₁-C₂₀ unido a carbono como R³.

La Figura 2 muestra un método alternativo para la síntesis de purinas polifuncionalizadas. Se protegió la 2,6-dicloro-9H-purina en N-9 como THP y el cloro más reactivo fue desplazado por la morfolina para dar la 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina. El acoplamiento de Suzuki con la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina y la catálisis con paladio proporciona la 5-(6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina. La protección del grupo amina de la pirimidina como el bis-Boc amino y la eliminación de THP bajo hidrólisis ácida suave permite la alquilación de N-9 con varios electrófilos (R²). El tratamiento con TFA elimina los grupos Boc.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o a partir de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican hasta el grado deseado de homogeneidad mediante técnicas comunes en la materia. Normalmente, dichas separaciones implican la extracción multifases, la cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: en fase invertida y en fase normal; exclusión por tamaños; intercambio iónico; métodos y equipos de cromatografía líquida a alta, media y baja presión; métodos analíticos a pequeña escala; lecho de movimiento simulado (SMB) y cromatografía en capa fina preparativa o en capa fina, así como las técnicas de capa fina y de cromatografía ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unir o volver separable de otra forma un producto deseado, el material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tal como un carbono activado, tamices moleculares, 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 unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares. La selección de los métodos adecuados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados, tales como, punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares.

Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos de los expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros en los enantiómeros puros correspondientes. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Se pueden separar también los enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

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

Mediante el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse la separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede resultar en la formación de sales diastereoméricas.

Como alternativa, por el método (2), el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar 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, pág. 322). Pueden formarse compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de mentilo (-) en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN ^1H para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropoisoméricos. Pueden separarse y aislarse diastereómeros estables de compuestos atropoisoméricos por cromatografía de fase normal y de fase inversa, siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropoisoméricas (documento WO 96/15111). Por el método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Pueden distinguirse enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Es posible determinar la actividad de la PI3 quinasa de los compuestos de la invención mediante numerosos métodos de detección directos e indirectos. Se han evaluado determinados compuestos ilustrativos descritos en el presente documento para su actividad de unión a PI3K (Ejemplo 52) y actividad *in vitro* frente a células tumorales (Ejemplo 53). El intervalo de actividades de unión a PI3K fue menor de 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10 μM (micromolar). Determinados compuestos ilustrativos de la invención tenían valores de la CI_{50} de actividad de unión a PI3K menores de aproximadamente 10 nM. Determinados compuestos de la invención tenían valores de la CI_{50} de actividad basada en células tumorales de aproximadamente 100 nM.

5 Se midió la actividad citotóxica o citostática de los compuestos ilustrativos: estableciendo una línea proliferativa de células tumorales de mamífero en un medio de cultivo celular, añadiendo un compuesto, cultivando las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y midiendo la viabilidad celular (Ejemplo 53). Se utilizaron ensayos *in vitro* sobre células para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (CI₅₀), citotoxicidad (CE₅₀), e inducción de la apoptosis (activación de la caspasa).

10 Se midió la potencia *in vitro* de los compuestos ilustrativos mediante el ensayo de proliferación celular, el ensayo luminescente de viabilidad celular CellTiter-Glo®, comercialmente disponible de Promega Corp., Madison, WI (Ejemplo 53). Este método de ensayo homogéneo está basado en la expresión recombinante de la luciferasa de *Coleoptera* (patentes de los Estados Unidos N^{os} 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables en cultivo según en cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; documento US 6602677). Se realizó el ensayo CellTiter-Glo® en un formato de 96 o 384 pocillos, convirtiéndolo en adecuado para cribado automatizado de alto rendimiento (HTS) (Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el reactivo individual (CellTiter-Glo® Reagent) directamente a células cultivadas en medio suplementado con suero. No se requiere el lavado de las células, la retirada del medio y múltiples etapas de pipeteado. El sistema detecta tan poco como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de añadir el reactivo y mezclar.

20 El formato de "adición-mezcla-medida" da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminescente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminescente de "tipo brillo", producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una vida media generalmente mayor de cinco horas, dependiendo del tipo de célula y del medio utilizados. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativas (ULR). El sustrato, luciferina de escarabajo, se decarboxila oxidativamente por la luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión simultánea de ATP a AMP y generación de fotones. La vida media extendida elimina la necesidad de usar inyectores de reactivos y proporciona flexibilidad para el procesamiento en modo continuo o discontinuo de múltiples placas. Se puede usar este ensayo de proliferación celular con diversos formatos multipocillo, por ejemplo, un formato de 96 o 384 pocillos. Se pueden registrar los datos mediante un luminómetro o un dispositivo de formación de imágenes de una cámara CCD. La salida de la luminiscencia se presenta como unidades de luz relativa (ULR), medida en el tiempo.

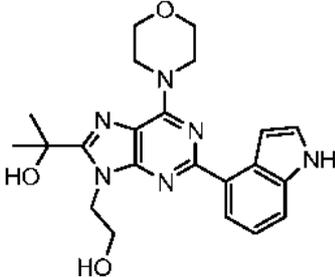
30 Se midieron los efectos antiproliferativos de los compuestos ilustrativos mediante el ensayo CellTiter-Glo® (Ejemplo 53) frente a algunas líneas de células tumorales, incluyendo PC3, Detroit 562, y MDAMB361.1. Se establecieron los valores de la CE₅₀ de los compuestos ensayados. El intervalo de actividades *in vitro* de potencia celular fue de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 µM.

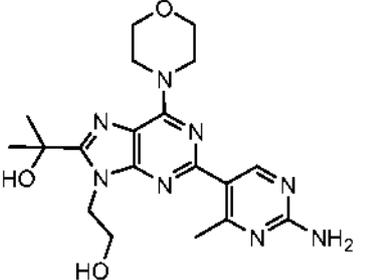
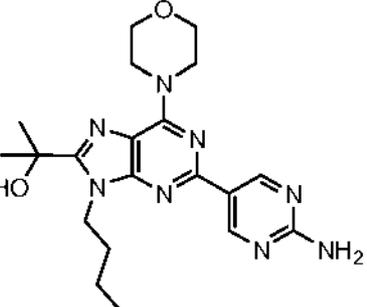
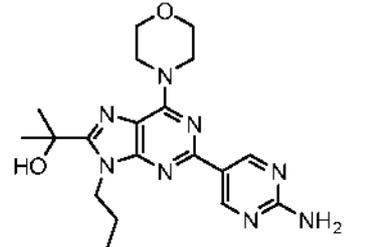
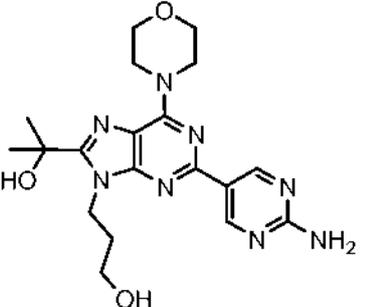
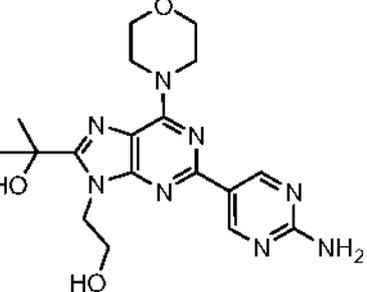
35 Se midieron determinadas propiedades ADME de determinados compuestos ilustrativos mediante ensayos que incluían: Permeabilidad a caco-2 (Ejemplo 54), Aclaramiento de los hepatocitos (Ejemplo 55), Inhibición del citocromo P450 (Ejemplo 56), Inducción del citocromo P450 (Ejemplo 57), Unión a la proteína plasmática (Ejemplo 58), y bloqueo del canal hERG (Ejemplo 59).

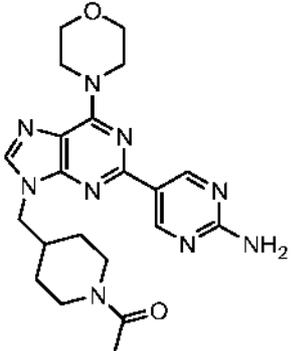
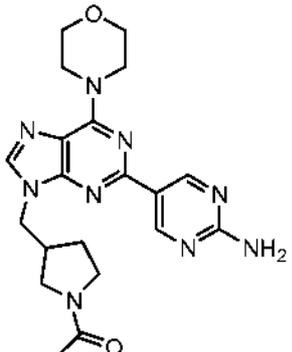
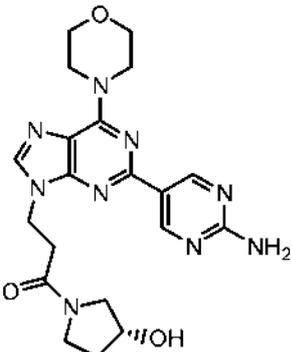
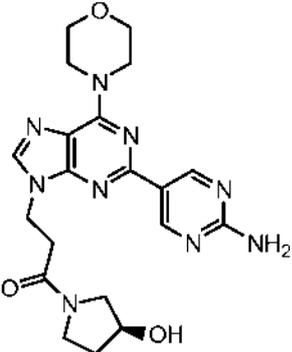
40 Las fórmulas ilustrativas I de los compuestos N° 101-156 de la Tabla 1 se prepararon, se caracterizaron, y se ensayaron para determinar la actividad de PI3K de acuerdo con los métodos de la presente invención, y tienen las estructuras siguientes y los nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA).

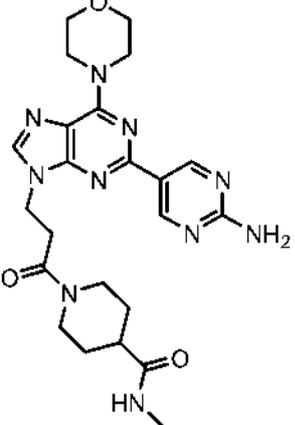
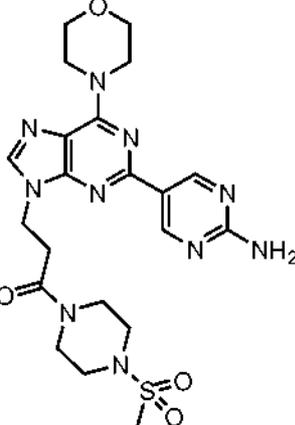
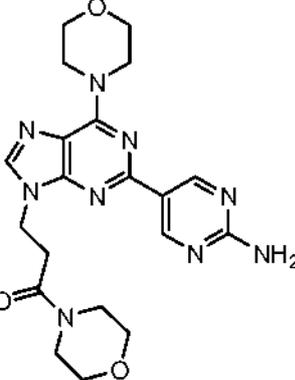
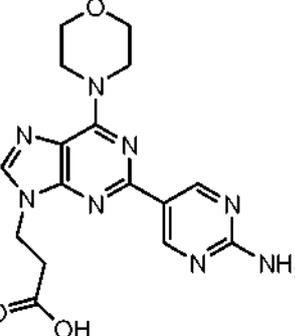
45

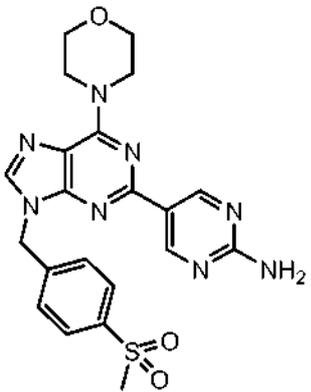
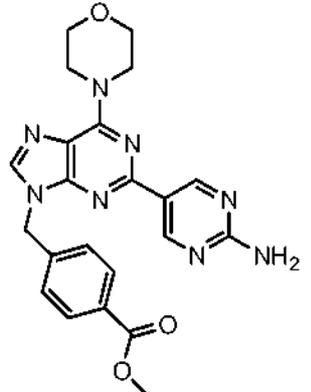
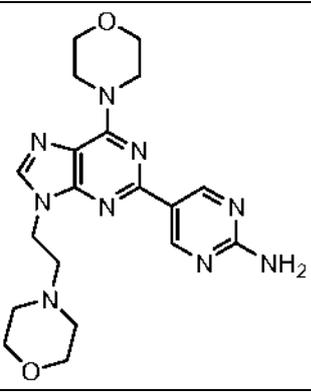
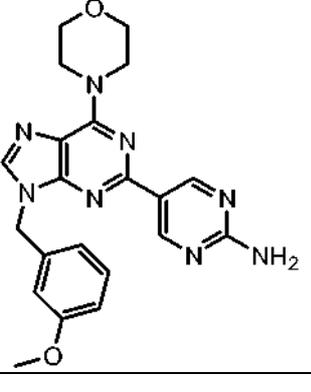
Tabla 1.

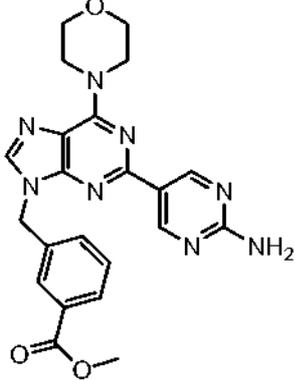
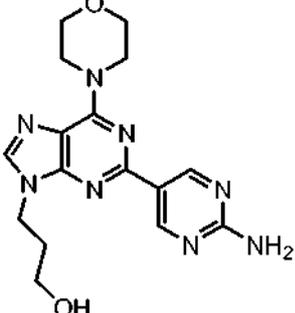
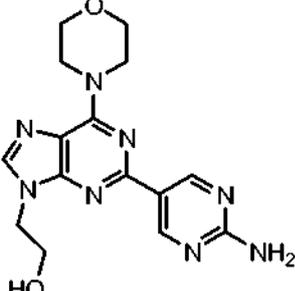
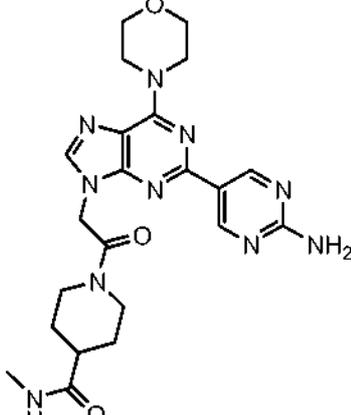
N°	Estructura	Nombre
101		2-(9-(2-hidroxiethyl)-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol

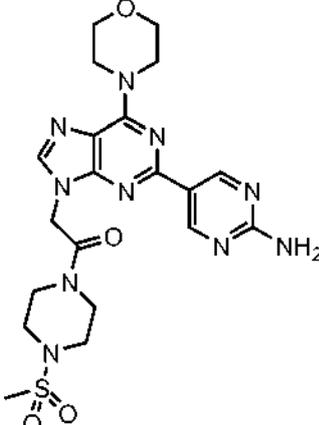
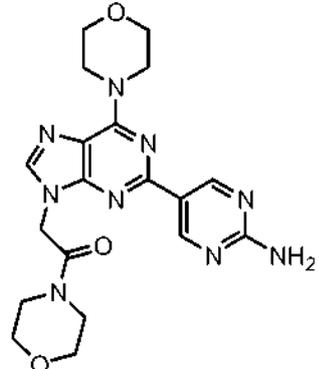
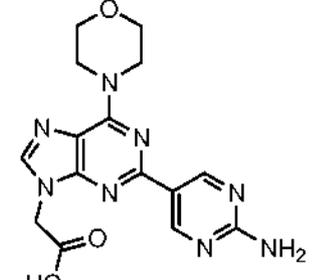
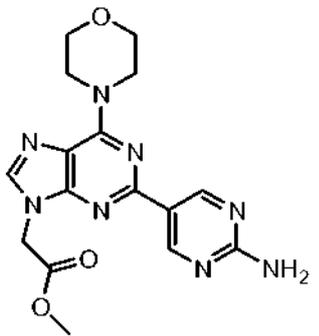
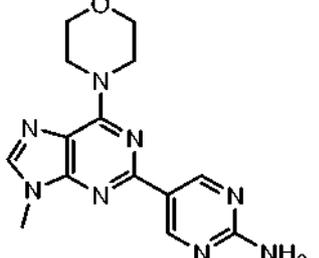
102		2-(2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(2-hidroxi-etil)-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol
103		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-butil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol
104		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9-propil-9H-purin-8-il)propan-2-ol
105		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(2-hidroxi-propan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol
106		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-(2-hidroxi-etil)-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol

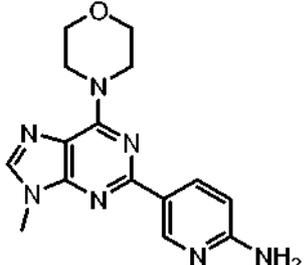
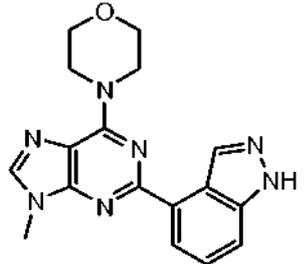
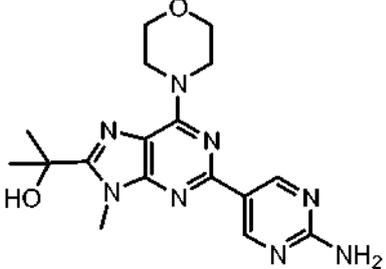
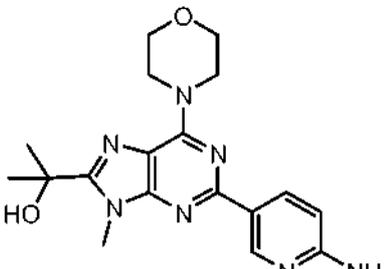
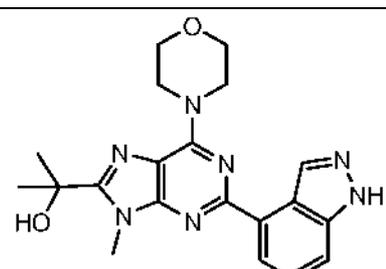
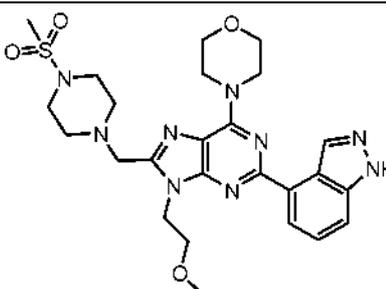
107		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)piperidin-1-il)etanona
108		1-(3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
109		(R)-3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)propan-1-ona
110		(S)-3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)propan-1-ona

111		1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida
112		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-1-ona
113		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-morfolino-1-ona
114		Ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico

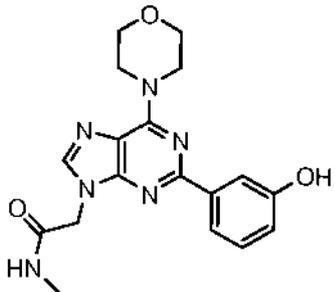
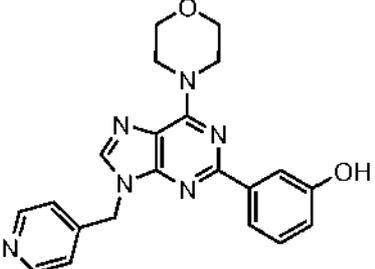
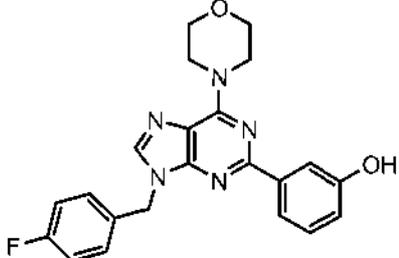
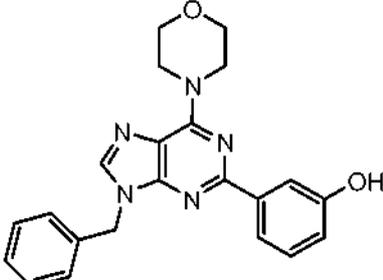
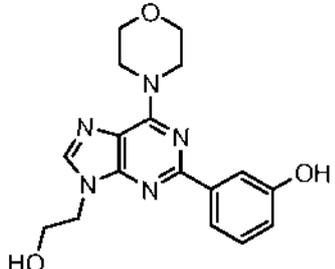
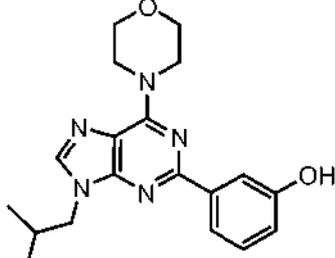
115	 <p>Chemical structure of 5-(9-(4-(methylsulfonyl)benzyl)-6-morpholino-9H-purin-2-yl)pyrimidin-2-amine. The structure features a central purine ring system substituted with a morpholine group at the 6-position and a 2-aminopyrimidin-5-yl group at the 2-position. The 9-position of the purine is linked via a methylene group to a benzene ring, which is further substituted with a methylsulfonyl group at the para position.</p>	5-(9-(4-(metilsulfonyl)benzil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina
116	 <p>Chemical structure of 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)benzoato de metilo. The structure features a central purine ring system substituted with a morpholine group at the 6-position and a 2-aminopyrimidin-5-yl group at the 2-position. The 9-position of the purine is linked via a methylene group to a benzene ring, which is further substituted with a methyl ester group at the para position.</p>	4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)benzoato de metilo
117	 <p>Chemical structure of 5-(6-morfolino-9-(2-morfolinoetil)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina. The structure features a central purine ring system substituted with a morpholine group at the 6-position and a 2-aminopyrimidin-5-yl group at the 2-position. The 9-position of the purine is linked via an ethylene chain to another morpholine ring.</p>	5-(6-morfolino-9-(2-morfolinoetil)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina
118	 <p>Chemical structure of 5-(9-(3-metoxibenzil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina. The structure features a central purine ring system substituted with a morpholine group at the 6-position and a 2-aminopyrimidin-5-yl group at the 2-position. The 9-position of the purine is linked via a methylene group to a benzene ring, which is further substituted with a methoxy group at the meta position.</p>	5-(9-(3-metoxibenzil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina

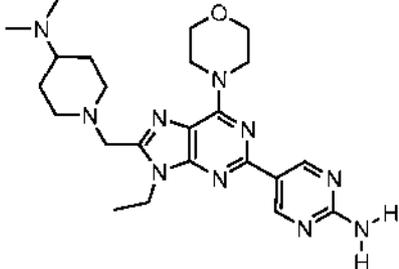
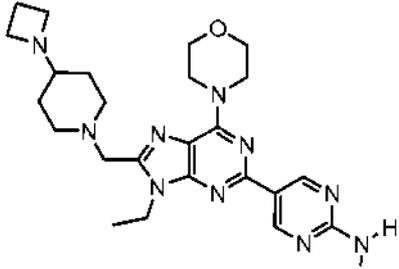
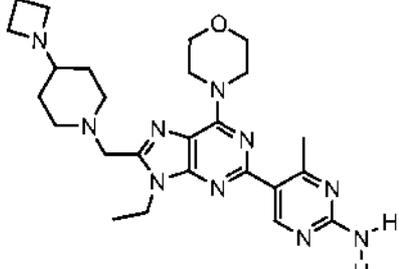
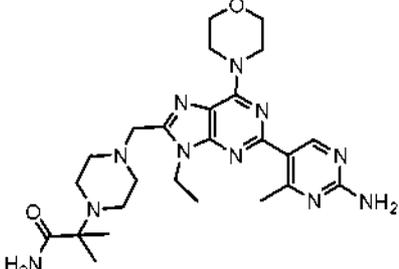
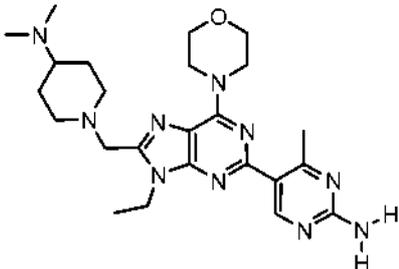
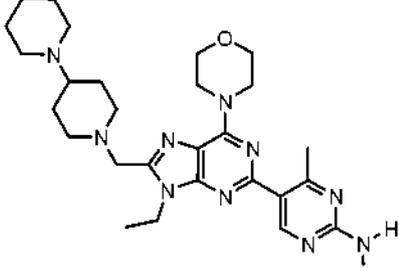
119		3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)benzoato de metilo
120		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol
121		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)etanol
122		1-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida

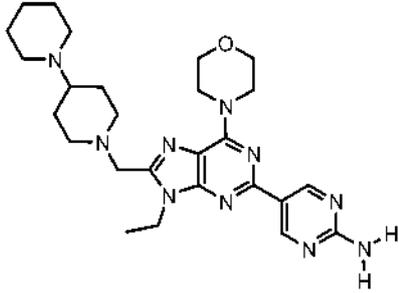
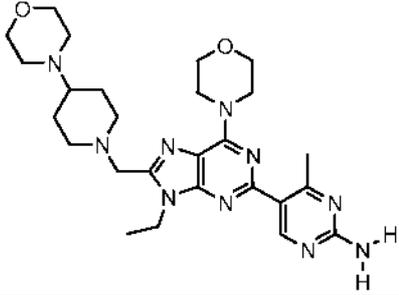
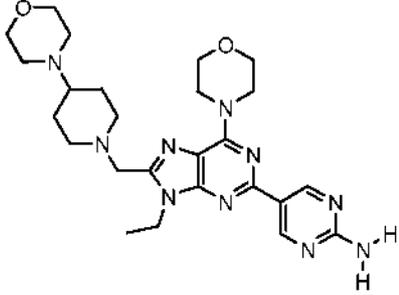
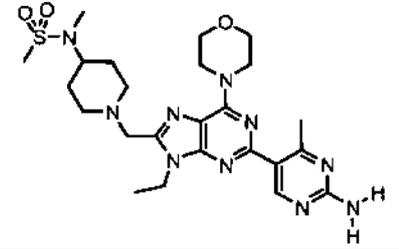
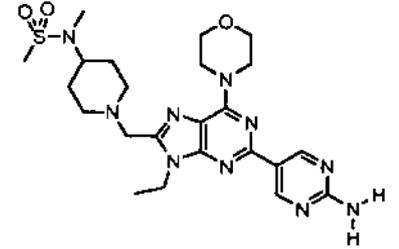
123		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etanona
124		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-morfolinoetanona
125		Ácido 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acético
126		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetato de metilo
127		5-(9-metil-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina

128		5-(9-metil-6-morfolino-9H-purin-2-il)piridin-2-amina
129		4-(2-(1H-indazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina
130		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol
131		2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol
132		2-(2-(1H-indazol-4-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol
133		4-(2-(1H-indazol-4-il)-9-(2-metoxietil)-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina

134		N-(4-(9-metil-8-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenil)acetamida
135		5-(9-metil-8-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)piridin-2-amina
136		4-(2-(2-metoxipirimidin-5-il)-9-metil-8-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina
137		4-(9-metil-8-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)morfolina
138		4-(2-(1H-indazol-4-il)-9-metil-8-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina
139		4-(2-(2-(3-hidroxfenil)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetil)piperazin-2-ona

140		2-(2-(3-hidroxiifenil)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-N-metilacetamida
141		3-(6-morfolino-9-(piridin-4-ilmetil)-9H-purin-2-il)fenol
142		3-(9-(4-fluorobencil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenol
143		3-(9-bencil-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenol
144		3-(9-(2-hidroxietil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenol
145		3-(9-isobutil-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenol

146		5-(8-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina
147		5-(8-((4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina
148		5-(8-((4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina
149		2-(4-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida
150		5-(8-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina
151		5-(8-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)metil)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina

152		5-(8-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmetil)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina
153		5-(9-etil-6-morfolino-8-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)-9H-purin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina
154		5-(9-etil-6-morfolino-8-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina
155		N-(1-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)piperidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida
156		N-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-etil-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)piperidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida

ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse a través de cualquier vía adecuada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar mediante administración intralesional, incluyendo la perfusión o poniendo en contacto de otra forma el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la dolencia

10 del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular en forma de píldora, cápsula, comprimido, etc., junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable en una forma farmacéutica inyectable, como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención. Una dosis típica puede ser aproximadamente de 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o con más frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto concreto. Además, factores de toxicidad pueden afectar la dosificación y el régimen de administración. Cuando se administran por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido puede ingerirse diariamente o con menos frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. El régimen puede repetirse durante numerosos ciclos de tratamiento.

10 MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades hiperproliferativas, afecciones y/o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, los caracterizados por la expresión en exceso de quinasas lípidas, por ejemplo, PI3 quinasa. En un ejemplo, un método comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En un ejemplo, un paciente humano se trata con un compuesto de la invención y un vehículo, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad que inhibe de manera detectable la actividad de la PI3 quinasa.

Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención tal como se definen en las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma del pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de los conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y de la faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención tal como se define en la reivindicación para su uso en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece de dicha enfermedad o afección. Se proporciona también el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento en un animal de sangre caliente, como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece de dicho trastorno.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Para usar un compuesto de la presente invención para tratamiento terapéutico (que incluye el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica normalizada como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El transportador, diluyente o excipiente usado dependerá de los medios y el fin al que se aplica el compuesto de la presente invención. Por lo general, los disolventes se seleccionan basándose en los disolventes reconocidos por las personas expertas en la materia como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tal como agua y otros disolventes no tóxicos que sean solubles o miscibles con agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y sus mezclas. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo, la sustancia farmacéutica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo derivado con una ciclodextrina u otro agente de complejación añadido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula de forma típica en formas farmacéuticas que proporcionan una dosis controlable con facilidad y para permitir el cumplimiento terapéutico del paciente con la pauta prescrita.

La composición (o formulación) farmacéutica para la aplicación se puede envasar de varias maneras dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un envase que tiene depositado en su interior la anterior formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los envases adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobrecillos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El envase puede incluir también un precinto para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, se ha depositado sobre el envase anterior una etiqueta que describe el contenido del envase. La etiqueta puede incluir también advertencias adecuadas.

Pueden prepararse las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención para diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la invención que tiene el grado deseado de pureza puede opcionalmente mezclarse con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación se puede realizar por mezclado a temperatura ambiente al pH adecuado, y con el grado deseado de pureza, con transportadores fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada.

El compuesto puede almacenarse normalmente en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, calendarios, ciclos, vehículos y ruta de administración, consistente con una buena práctica médica. Los factores a tener en cuenta en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la pauta de administración, y el resto de factores conocidos de los profesionales sanitarios. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar dependerá de dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para evitar, mejorar, o tratar el trastorno hiperproliferativo.

Como propuesta general, la cantidad farmacéuticamente eficaz del inhibidor administrado por vía parenteral por dosis estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, concretamente, de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, estando el intervalo inicial típico de compuesto usado entre 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (inferior a 10 restos); proteínas, tal como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los principios farmacéuticos activos también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármaco en forma coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se han descrito en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación continua de los compuestos que se muestran en las reivindicaciones. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación continua incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de la invención, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación continua incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol vinílico)), poliláctidos (documento US 3773919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, acetato de etileno-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico).

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar de forma cómoda en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la farmacopea. Se encuentran generalmente técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las

formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, se da forma al producto.

5 Las formulaciones de un compuesto adecuado para la administración oral tal como se define en las reivindicaciones se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención. Se pueden preparar comprimidos por compresión en una máquina adecuada del principio activo en forma de fluido libre tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo
10 humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o marcarse opcionalmente y se formulan opcionalmente una liberación lenta o controlada del principio activo del anterior. Los comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires pueden prepararse para uso oral. Las formulaciones de compuestos de la invención previstas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden incluir uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo o con una cera.

30 Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópica que contiene al principio activo (o principios activos) en una cantidad de, por ejemplo, del 0,075 al 20 % p/p. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede incluir simplemente un emulsionante, comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin estabilizante (o estabilizantes) forman la denominada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa constituyen lo que se denomina una base de pomada emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizantes de la emulsión para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

50 Las suspensiones acuosas de los tal como se definen en las reivindicaciones contienen los materiales activos en premezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos que se producen naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidro (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

60 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se pueden emplear

convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de los inyectables.

5 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, la formulación de liberación temporal prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para la infusión intravenosa puede contener entre 10 aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución a fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

15 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

20 Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o suspende de una manera adecuada, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferentemente en dichas formulaciones a una concentración de aproximadamente 0,5 a 20 % p/p, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a 10 % p/p, por ejemplo aproximadamente un 1,5 % p/p.

25 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden al principio activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

30 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1,30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida por el conducto nasal o mediante inhalación por la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones incluyen disoluciones acuosas u oleosas del principio activo,. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos como los descritos más adelante.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen además del principio activo los portadores conocidos en la técnica que sean adecuados.

45 Las formulaciones pueden envasarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para su inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones en dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada, del principio activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un portador veterinario para el anterior. Los vehículos veterinarios son materiales veterinarios a fines de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otra forma inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o mediante cualquier otra ruta deseada.

TERAPIAS DE COMBINACIÓN

60 Los compuestos de la invención pueden emplearse solos o combinados con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinadas realizaciones, un compuesto como se define en las reivindicaciones se combina en una formulación farmacéutica combinada, o pauta terapéutica como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades antihiperproliferativas o que es útil para tratar el trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación farmacéutica en combinación o pauta terapéutica tiene

preferentemente actividades complementarias del compuesto de la invención de forma que no se afectan negativamente entre sí. Dichos compuestos están presentes en combinación de manera adecuada en cantidades que son eficaces para el fin previsto. En una realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto como el que se muestra en las reivindicaciones, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un agente quimioterapéutico tal como se describe en el presente documento.

El tratamiento combinado se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la administración simultánea, usando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, donde preferentemente existe un periodo de tiempo mientras que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los anteriores agentes administrados simultáneamente son aquellas utilizadas actualmente y pueden disminuirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente identificado recientemente y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

El tratamiento combinado puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando el efecto logrado usando los principios activos juntos es mayor que la suma de los efectos resultantes de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos se: (1) se formulan y administran simultáneamente o se administran simultáneamente en una formulación combinada, de dosificación unitaria; (2) se dispensarán de manera alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante alguna otra pauta. Cuando se administra en terapia alterna, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o liberan secuencialmente, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringuillas, cápsulas o píldoras separadas, o infusiones separadas. En general, durante el tratamiento alterno, se administra secuencialmente una dosis efectiva de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en un tratamiento combinado, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

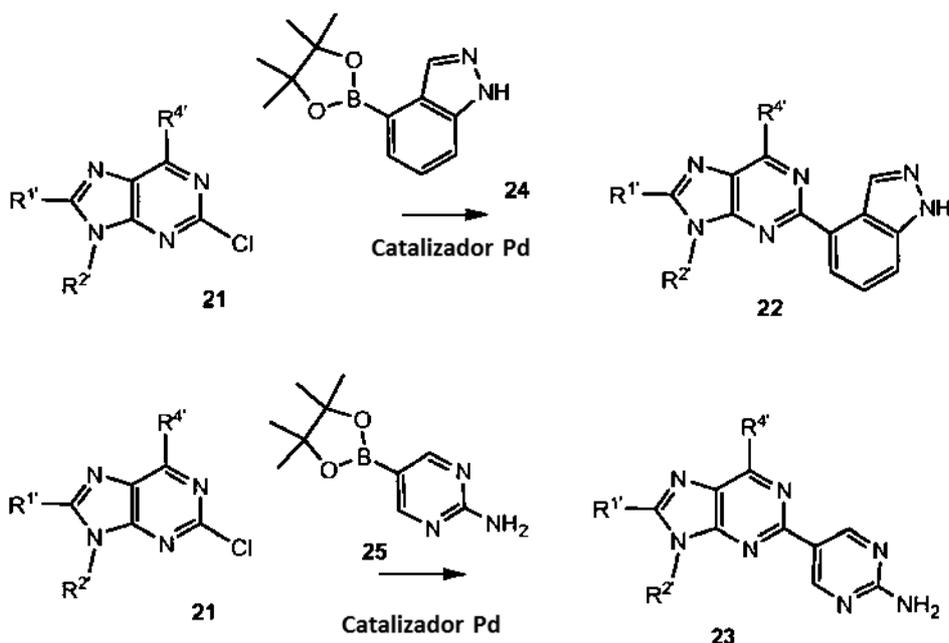
En una realización concreta del tratamiento anticanceroso, un compuesto de la invención, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede combinarse con otro agente quimioterapéutico, hormonal o anticuerpo tal como los descritos en el presente documento, así como combinado con tratamiento quirúrgico y radioterapia. Los tratamientos combinados de acuerdo con la presente invención comprenden de esta manera la administración de al menos un compuesto como se muestra en las reivindicaciones, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el uso de al menos un método de tratamiento contra el cáncer diferente. Las cantidades de los compuesto(s) de la invención y los otros agente(s) quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y los calendarios de administración relativos se seleccionarán a fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos de la invención pueden ser el resultado por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado.

Los productos metabólicos se suelen identificar preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrarlo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o a un hombre, permitir tiempo suficiente para que se metabolice (de forma típica, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que estar marcado (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, mediante análisis por EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármaco convencionales bien conocidos de los expertos en la materia. Los productos metabólicos, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para determinar la dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

PROCEDIMIENTOS PREPARATIVOS GENERALES

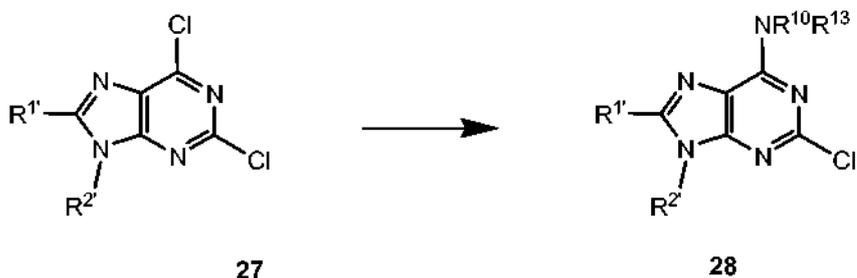
Procedimiento general A Acoplamiento de Suzuki:

5

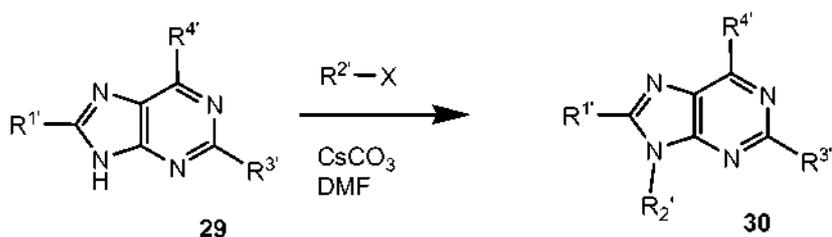
La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para unir un heteroarilo monocíclico, un heterociclo bicíclico condensado, un heteroarilo bicíclico condensado, o un fenilo en la posición 2 del anillo de pirimidina de una 2-cloro-purina **21**. Por ejemplo, **21** se puede combinar con 1,5 equivalentes de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-indazol **24**, y disolverse en 3 equivalentes de carbonato de sodio como una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añadió una cantidad catalítica, o superior, de un reactivo de paladio de valencia baja, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(N). Se puede usar varios ácidos borónicos o de ésteres borónicos en lugar del éster borónico de indazol indicado. También alternativamente, puede protegerse el nitrógeno del indazol, por ejemplo, el compuesto **41** protegido con N-THP. En algunos casos se usó acetato de potasio en lugar de carbonato de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa. A continuación se calentó la reacción a aproximadamente 140-150 °C bajo presión en un reactor de microondas tal como el Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) durante 10 a 30 minutos. El contenido se extrajo con acetato de etilo, u otro disolvente orgánico. Tras la evaporación de la capa orgánica, los productos de acoplamiento de Suzuki, 2-(1H-indazol-4-il)-purina 6,8,9-sustituída **22**, o 2-(5-pirimidin-2-amina)-purina 6,8,9-sustituída **23**, se pueden purificar con gel de sílice o mediante HPLC en fase invertida. Los sustituyentes R^{1'}, R^{2'}, R^{4'} pueden ser R¹, R², R⁴ como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

Se pueden usar varios catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki para formar los compuestos, que incluyen las realizaciones ilustrativas **22** y **23**. El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un haluro de arilo, tal como **21**, con un ácido borónico tal como **24** o **25**. En la reacción de acoplamiento de Suzuki se pueden usar catalizadores de Pd(II) y Pd(0) de valencia baja que incluyen PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂ dppf CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet₃)₂], Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)₂], Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)₃/P(furilo)₃, Cl₂Pd[P(furilo)₃]₂, Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₅)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, y catalizadores encapsulados de Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (documento US 2004/0254066).

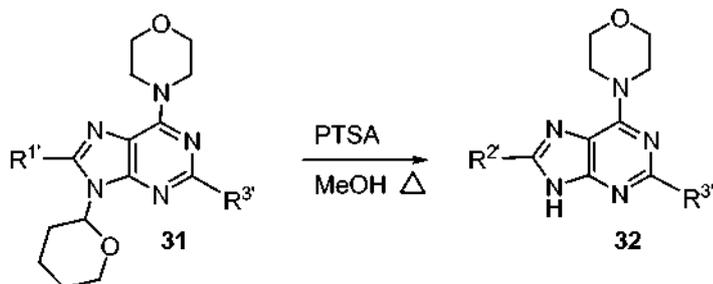
30

Procedimiento General B Sustitución del nitrógeno en C-6

- 5 A un intermedio **27** de 2,6-dicloro purina en un disolvente tal como etanol se añadió una amina primaria o secundaria ($R^{10}R^{13}NH$, 1,1 equiv.) y una base no nucleófila tal como trietilamina (NEt_3 , 1,5 equiv., 63 μ l). Como alternativa, se puede usar acetonitrilo como el disolvente y se puede usar carbonato de potasio como la base. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora o durante la noche, los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío* y el residuo se repartió entre DCM y salmuera. Si la mezcla es insoluble, se puede sonicar y el producto sólido se recoge mediante filtración. El secado con sulfato de magnesio y la evaporación del disolvente proporciona el intermedio de N'-(2-cloro purin-6-il)-amina sustituida **28**, a menudo como un sólido cristalino, o mediante trituración. Los sustituyentes $R^{1'}$ y $R^{2'}$ pueden ser R^1 y R^2 como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

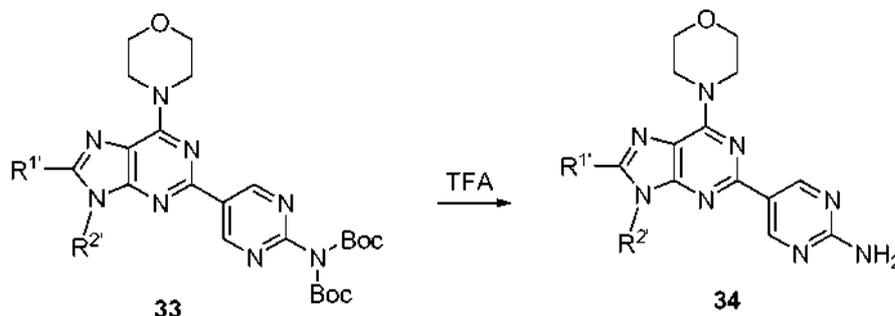
Procedimiento General C Alquilación del nitrógeno en N-9

- 20 Se introdujo el intermedio de 9-H Purina **29** en DMF y se añadieron 2 equiv. de carbonato de cesio a la mezcla de reacción. Se calentó la reacción a 50 °C momento en que se añadieron 3 equivalentes de un haluro de alquilo R^2-X a la mezcla de reacción. La reacción se controló mediante TLC o LC/MS y se agitó hasta la finalización, normalmente algunas horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar la purina alquilada en **30** que se usó directamente en la siguiente reacción o se purificó mediante HPLC en fase inversa. Los sustituyentes $R^{1'}$, R^3 y R^4 pueden ser R^1 , R^3 y R^4 como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

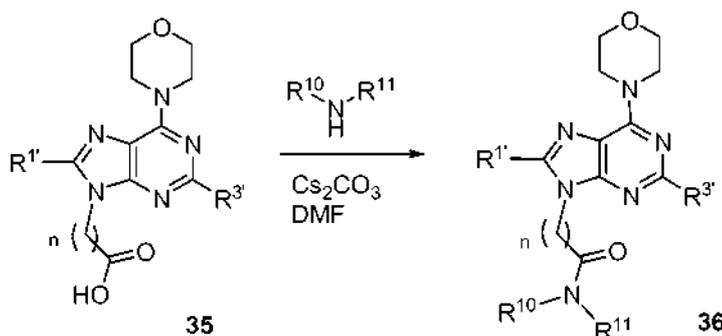
Procedimiento General D Desprotección de THP

- 30 En general, **31** sustituido con N-9-tetrahidropirano puede tratarse con cantidades catalíticas de ácido para-toluensulfónico (PTSA) en una solución de metanol y se calentó a aproximadamente 50 °C hasta que el grupo de (THP) se eliminó para dar como resultado el compuesto **32**. La reacción se puede controlar mediante LC-MS o TLC. Los sustituyentes A^1 y R^3 pueden ser R^1 y R^3 como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

35

Procedimiento General E Desprotección de Boc

- 5 En general, **33** sustituido con Boc se trató con TFA o HCl 4 N para eliminar los grupo(s) t-butoxicarbonilo y se controló la reacción mediante LC-MS hasta la finalización. A continuación se concentró el producto bruto y se purificó mediante HPLC en fase invertida para dar como resultado el producto **34** como un sólido puro. Los sustituyentes R^1 y R^2 pueden ser R^1 y R^2 como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

10 Procedimiento general F Acoplamiento de amida

- 15 Una 9-alkilcarboxil purina **35** 2,6,8 sustituida, en la que n es de 1 a 12, se trató con 1,5 equiv. de HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), exceso (tal como 3 equiv.) de una alquilamina ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$) y exceso (tal como 3 equiv.) de carbonato de cesio en dimetilformamida (DMF). Como alternativa, se pueden usar otros reactivos de acoplamiento. La reacción se agitó hasta que se completó y se extrajo en acetato de etilo un una solución saturada de bicarbonato. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar como resultado el intermedio acilado bruto, que se purificó mediante HPLC en fase invertida para dar como resultado el producto **36**. Los sustituyentes R^{10} y R^{11} pueden ser R^1 y R^3 como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

Ejemplos

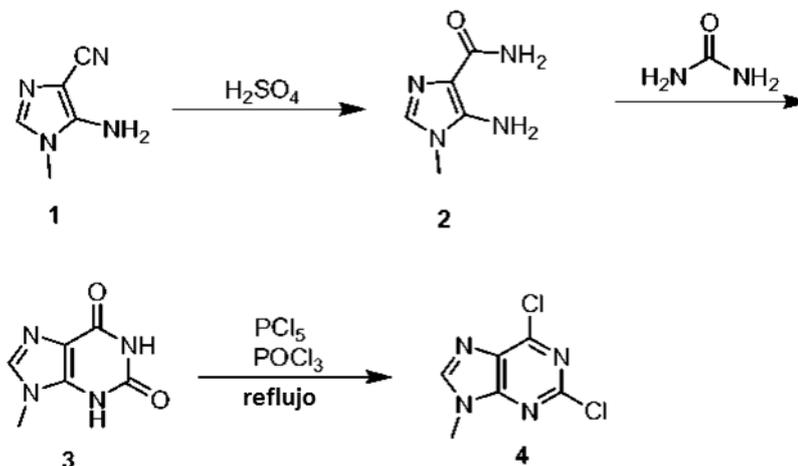
- 25 Las reacciones químicas descritas en los Ejemplos pueden adaptarse fácilmente para preparar numerosos inhibidores de PI3K diferentes de la invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran incluidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente con modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos funcionales reactivos, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como de utilidad para preparar otros compuestos de la invención.

- 35 En los Ejemplos descritos más adelante, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se definen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones definidas a continuación se llevaron a cabo generalmente bajo presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo desecador (salvo que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estaban normalmente provistos de septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en un horno y/o se secó térmicamente. La cromatografía en columna se llevó a cabo en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o sobre un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters). Se obtuvieron los espectros de RMN ^1H a 400 MHz en CDCl_3 deuterado, d_6 -DMSO, CH_3OD o soluciones de

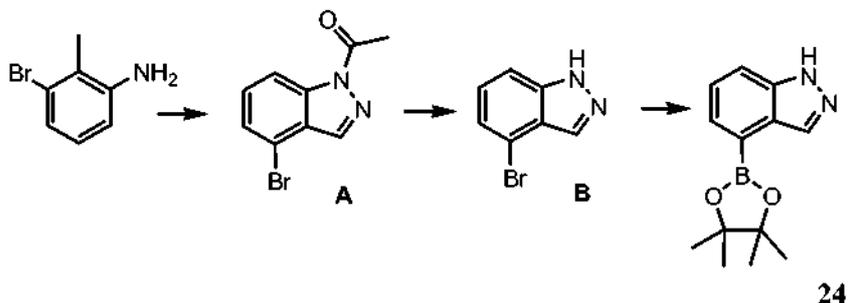
d_6 -acetona (indicadas en ppm), utilizando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), a (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se comunican en Herzios (Hz).

5

Ejemplo 1 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** -ruta 1



A una solución de 3-bromo-2-metil anilina (5,0 g, 26,9 mmol) en cloroformo (50 ml) se añadió acetato de potasio (1,05 equiv., 28,2 mmol, 2,77 g). Se añadió anhídrido acético (2,0 equiv., 53,7 mmol, 5,07 ml) con enfriamiento simultáneo en agua con hielo. La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 10 minutos, transcurrido dicho tiempo se formó un sólido gelatinoso de color blanco. Se añadió 18-Corona-6 (0,2 equiv., 5,37 mmol, 1,42 g) seguido por nitrito de isoamilo (2,2 equiv., 59,1 mmol, 7,94 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se repartió entre cloroformo (3 X 100 ml) y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (100 ml), se separó y se secó ($MgSO_4$).

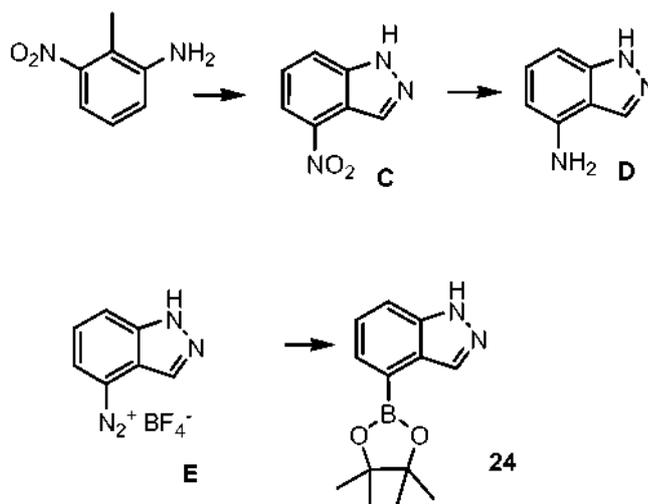
El producto bruto se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía eluyendo con 20 % a 40 % de EtOAc-gasolina para dar 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona **A** (3,14 g, 49 %) en forma de un sólido de color naranja, y 4-bromo-1H-indazol **B** (2,13 g, 40 %) en forma de un sólido de color naranja pálido. **A** RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,80 (3H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz). **B**: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,11 (1H, s), 10,20 (1H, s a).

A una solución de la 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona **A** (3,09 g, 12,9 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió una solución acuosa de HCl 6 N (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Se evaporó el MeOH y la mezcla se repartió entre EtOAc (2 x 50 ml) y agua (50 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera (50 ml), se separó y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar el 4-bromo-1H-indazol **B** (2,36 g, 93 %).

A una solución del 4-bromo-1H-indazol **B** (500 mg, 2,54 mmol) y bis(pinacolato) de diboro (1,5 equiv., 3,81 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió acetato de potasio (3,0 equiv., 7,61 mmol, 747 mg; se secó con una pistola de secado) y $PdCl_2(dppf)_2$ (3 % en moles, 0,076 mmol, 62 mg). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó a 80 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre agua (50 ml) y éter (3 X 50 ml). La combinación de capas

orgánicas se lavó con salmuera (50 ml), se separó y se secó (MgSO_4). El material bruto se purificó mediante cromatografía eluyendo con 30 % a 40 % de EtOAc-gasolina para dar una mezcla inseparable 3:1 del 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **24** (369 mg, 60 %) e indazol (60 mg, 20 %), aislada en forma de una goma de color amarillo que solidificó en reposo para dar un sólido de color crema. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 1,41 (12H, s), 7,40 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 6,9 Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 10,00 (1H, s), 8,45 (1H, s), e indazol: 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,09 (1H, s); impureza a 1,25.

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

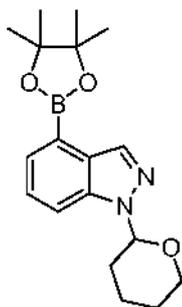


A una solución de 2-metil-3-nitroanilina (2,27 g, 14,91 mmol) en ácido acético (60 ml) se añadió una solución de nitrito de sodio (1,13 g, 1.1 equiv.) en agua (5 ml). Después de 2 horas, la solución de color rojo intenso se vertió sobre hielo/agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar como resultado el 4-nitro-1H-indazol **C** (1,98 g, 81 %).

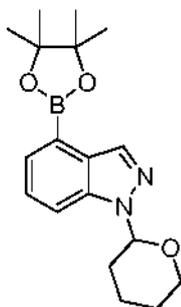
Una mezcla de 4-nitro-1H-indazol **C** (760 mg, 4,68 mmol), paladio sobre carbón activo (10 %, cat.) y etanol (30 ml) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente se eliminó *a vacío* para dar como resultado la 1H-indazol-4-ilamina **D** (631 mg, 100 %).

Una solución de nitrito de sodio (337 mg, 4,89 mmol) en agua (2 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de la 1H-indazol-4-ilamina **D** (631 mg, 4,74 mmol) en ácido clorhídrico 6 M (7,2 ml) por debajo de 0 °C. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió tetrafluoroborato de sodio (724 mg) a la mezcla de reacción. Apareció una solución viscosa, que se filtró y se lavó poco tiempo con agua para dar como resultado la sal de tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio **E** (218 mg, 20 %) como un sólido de color rojo intenso.

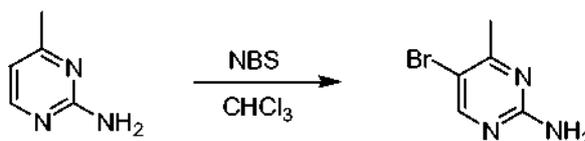
Metanol seco (4 ml) se purgó con argón durante 5 minutos. A este se añadió la sal de tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio (218 mg, 0,94 mmol), bis-pinacolato-diboro (239 mg, 1,0 equiv.) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (20 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y a continuación se filtró a través de celite. El residuo se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida para dar como resultado el 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **24** (117 mg).

Ejemplo 4 1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **41** (Ruta A)**41**

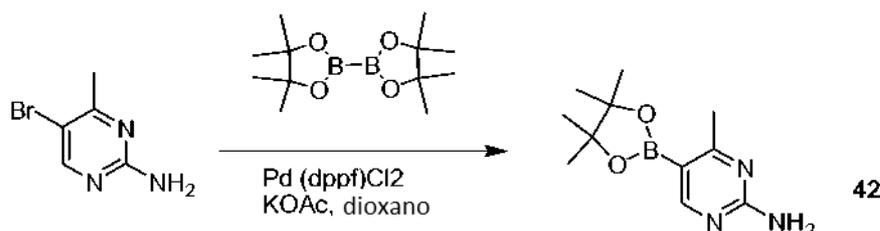
- 5 Etapa A: Preparación de 4-cloro-1 H-indazol: A un matraz de 250 ml con una barra de agitación se añadió 2-metil-3-cloroanilina (8,4 ml, 9,95 g, 70,6 mmol), acetato potásico (8,3 g, 84,7 mmol) y cloroformo (120 ml). Esta mezcla se enfrió a 0 °C con agitación. A la mezcla enfriada se añadió anhídrido acético (20,0 ml, 212 mmol) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 hora. En este momento, la reacción se calentó a 60 °C. Se añadió nitrito de isoamilo (18,9 ml, 141 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche a 60 °C. Una vez que se completó, se añadieron agua (75 ml) y THF (150 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió LiOH (20,7 g, 494 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (300 ml, 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar como resultado el 4-cloro-1 H-indazol 11,07 g (100 %) como un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). CLEM (IEN pos) m/e 153 (M+1).
- 10 Etapa B: Preparación de 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol: A un matraz de 1 l provisto de agitador mecánico se añadió 4-cloro-1H-indazol (75,0 g, 0,492 mol), p-toluenosulfonato de piridinio (1,24 g, 4,92 mmol), CH₂Cl₂ (500 ml) y 3,4-dihidro-2H-piran (98,6 ml, 1,08 mol). Con agitación, esta mezcla se calentó a 45 °C durante 16 horas. El análisis de la mezcla de reacción muestra la producción de ambos isómeros del producto. La reacción se enfrió a 25 °C y se añadió CH₂Cl₂ (200 ml). Se lavó la solución con agua (300 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (250 ml). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el producto puro disolviendo en in EtOAc/hexanos (4:6, 1 l) y añadiendo SiO₂ (1,2 l). La mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc/Hexanos (4:6, 2 l). Los extractos orgánicos se concentraron a vacío para dar como resultado el 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)1H-indazol 110,2 g (95 %) como un sólido de color naranja. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). CLEM (IEN pos) m/e 237 (M+1); Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). CLEM (IEN pos) m/e 237 (M+1).
- 15 Etapa C: Preparación de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-indazol **41**: A un matraz de 500 ml provisto de barra de agitación se añadió el 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10,0 g, 42,2 mmol), DMSO (176 ml), PdCl₂(PPh₃)₂ (6,2 g, 8,86 mmol), triciclohexilfosfina (0,47 g, 1,69 mmol), bis(pinacolato)diboro (16,1 g, 63,4 mmol) y acetato potásico (12,4 g, 0,127 mol). Con agitación, la mezcla se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a 25 °C y se añadió EtOAc (600 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante un lecho de SiO₂ (120 g), eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos (1 l) y EtOAc al 30 % en hexanos (1 l). El filtrado se concentró a vacío para dar 13,9 g (100 %) del producto **41** como una solución al 20 % (p/p) en acetato de etilo. La RMN ¹H muestra la presencia de aproximadamente un 20 % (p/p) de bis(pinacolato) de diboro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). CLEM (IEN pos) m/e 245 (M+1).
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

Ejemplo 5 1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-il)-1 H-indazol **41** (Ruta B)**41**

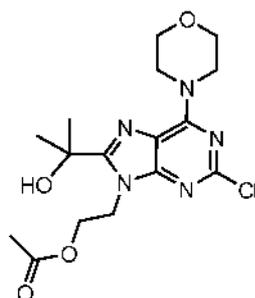
- 5 Etapa A: Preparación de 4-nitro-1 H-indazol: Una mezcla de 2-metil-3-nitro anilina (200 g, 1,315 mmoles), en ácido acético (8000 ml) se enfrió a 15-20 °C y se añadió lentamente una solución de nitrito de sodio (90,6 g, 1,315 moles) en agua (200 ml) durante 30 min. Tras la adición se aumentó la temp. de reacción hasta 25-30 °C y la reacción se agitó a esta temp durante 2-3 h. Se controló el progreso de la reacción mediante TLC y tras la finalización se filtró el producto de reacción y el residuo se lavó con ácido acético (1000 ml). El ácido acético se destiló a vacío (550 mm de Hg, 73,3 kPa) por debajo de 80 °C y se añadió agua (8000 ml), se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con agua (1000 ml). El producto bruto se secó con calentamiento a 70-80 °C durante 2 horas, a continuación se capturó en una solución de acetato de etilo/n-hexano al 5 % (100:2000 ml) y se agitó durante 1-1,5 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con una mezcla de acetato de etilo/n-hexano al 5 % (25:475 ml). El producto obtenido se secó a vacío por debajo de 80 °C durante 10 -12 h para dar el 4-nitro-1H-indazol como un sólido de color marrón (150 g, 70 %): pf: 200-203 °C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 13,4 (br, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2-7,95 (dd, 2H), 7,4 (m, 1H). ES EM m/z 164 (M+1). Pureza: 95 % (HPLC)
- 10 Etapa B: Preparación de 4-amino-1 H-indazol: Una mezcla de 4-nitro-1H-indazol (200 g, 1,22 moles) y paladio sobre carbono al 10 % (20,0 g.) en EtOH (3000 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente (la reacción fue exotérmica y la temperatura aumentó hasta 50 °C). Tras la finalización de la reacción, El catalizador se retiró mediante filtración. El disolvente se evaporó a vacío por debajo de 80 °C y se enfrió a temperatura ambiente y se añadió n-hexano (1000 ml) al residuo y se agitó durante 30 min. Los sólidos aislados se filtraron y se lavaron con n-hexano (200 ml). El producto se secó a vacío a 70-80 °C durante 10-12 h para dar el 4-amino-1 H-indazol como un sólido de color marrón (114 g, 70 %), p.f.: 136-143 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 12 (br, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,1-7,0 (dd, 2H), 6,5 (d, 1H), 3,9 (m, 2H). EN EM m/z 134 (M+1). Pureza: 90-95 % (HPLC)
- 15 Etapa C: Preparación de 4-yodo-1 H-indazol: Una mezcla de 4-amino-1 H-indazol (50,0 g, 0,375 moles) en agua (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (182 ml) se enfrió a -10 °C. Se añadió a esta una solución de nitrito de sodio (51,7 g, 0,75 moles) en agua (75 ml) gota a gota a -10 °C durante aproximadamente 30 -60 min. (durante la adición se observó formación de espuma). En otro matraz se preparó una mezcla de yoduro de potasio (311 g, 1,87 moles) en agua (3000 ml) a temperatura ambiente y se añadió a esta una sal de diazonio enfriada anteriormente a 30-40 °C durante aproximadamente 30-40 min. La reacción se mantuvo a 30 °C durante 1 h y tras la finalización de la reacción, se añadió acetato de etilo (500 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución hipotónica al 5 % (2 x 500 ml), salmuera (500 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexano, 15-20 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el 4-yodo-1 H-indazol como un sólido de color naranja (23,0 g, 25 %): pf: 151 -177 °C: RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 12,4 (br, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (dd, 2H), 7,1 (d, 1H). EN EM m/z 245 (M+1). Pureza: 95-98 % (HPLC).
- 20 Etapa D: Preparación de 4-yodo-1-(2-tetrahidropiraniil) indazol: Una mezcla de 4-amino-1 H-indazol (250,0 g, 1,024 mmoles), 3,4-dihidro-2H-pirano (126,0 g, 1,5 moles) y PPTS (2,57 g, 0,01 moles) en CH₂Cl₂ (1250 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (625 ml), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (250 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con agua (625 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexano, 5-10 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el 4-indo-1-(2-tetrahidropiraniil) indazol como un aceite (807,0 g, 60 %). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) 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). EN EM m/z 329 (M+1).
- 25 Etapa E: Preparación de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-indazol **41**: Una mezcla de 4-yodo-1-(2-tetrahidropiraniil) indazol (100 g, 0,304 mmoles), bispinacalotodiborano (96,4 g, 0,381 mmoles), PdCl₂(dppf) (8,91 g, 0,012 moles) y acetato de potasio (85,97 g, 0,905 moles) en DMSO (500 ml) se calentó a 80 °C durante 2-3 h. Tras la finalización, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (1500 ml). La masa de reacción se extrajo en acetato de etilo (3 x 200 ml) y la combinación de capas orgánicas se evaporó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano, 5-10 % de acetato de etilo/hexano) para obtener **41** como un aceite viscoso de color marrón (70,0 g, 70 %). RMN ¹H (CDCl₃) 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). EN EM m/z 329 (M+1)
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

Ejemplo 6 4-metil-5-(4, 4, 5, 5-tetrametil (1,3, 2-dioxaborolan-2-il)) pirimidina-2-ilamina **42**

- 5 A una solución de 4-metilpirimidina-2-ilamina (8,0 g, 0,073 moles) en cloroformo (320 ml) se añadió N-bromo-succinimida (13,7 g, 0,077 moles). La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad durante 18 h. La LC/MS indicó que se había completado la reacción. La mezcla se diluyó con DCM, a continuación se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 N y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar como resultado la 5-bromo-4-metilpirimidina-2-ilamina (12 g, Rendimiento: 86 %).



- 10 Una mezcla de 5-bromo-4-metilpirimidina-2-ilamina (5,0 g, 26 mmol), acetato potásico (7,83 g, 79,8 mmol), 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 mmol) en dioxano (140 ml) se agitó durante 20 min con nitrógeno. Un aducto en diclorometano de cloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno paladio (II) (1,08 g, 1,33 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla de reacción hasta 115 °C durante 18 h con nitrógeno. Tras finalizar la reacción, se enfrió la mezcla y se añadió EtOAc. La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos y se filtró. Se usó más EtOAc para lavar el sólido. La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía eluyendo con EtOAc/hexano 20~100 % para dar como resultado 4,5 g de **42** (rendimiento: 74 %). RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 6,86 (s a, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (s, 12 H). MS (IEN) m/e (M+H⁺) 236,15, 154,07.

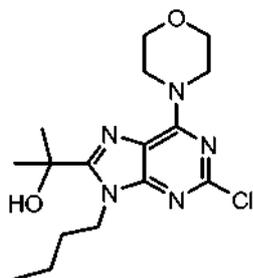
Ejemplo 7 2-(9-(2-hidroxi-etil)-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol **101**

- 25 Se trató el acetato de 2-(2-cloro-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)etilo (165 mg) con ácido indol-4-borónico mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 21 mg de **101** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 423,2 (M)⁺

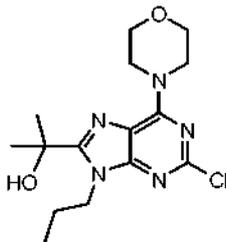
Ejemplo 8 2-(2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(2-hidroxi-etil)-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol **102**

- 30 Se trató el acetato del 2-(2-Cloro-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)etilo (300 mg) se trató con 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 107 mg de **102** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 415,2 (M)⁺

35

Ejemplo 9 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-butil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol **103**

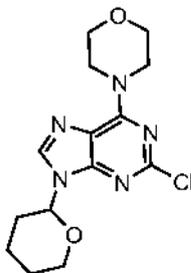
- 5 Se trataron 100 mg de 2-(2-Cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol con bromobutano mediante el Procedimiento General C para dar el intermedio bruto 2-(9-butil-2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol que se trató con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, se purificó éster de pinacol según el Procedimiento General A mediante HPLC para dar 55 mg de **103** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 413,3 (M)+.

10 Ejemplo 10 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9-propil-9H-purin-8-il)propan-2-ol **104**

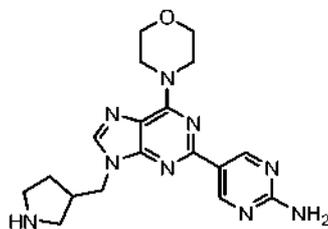
- 15 Se trató el 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol (100 mg) con yodopropano según el Procedimiento General C para dar el intermedio bruto 2-(2-cloro-6-morfolino-9-propil-9H-purin-8-il)propan-2-ol que se trató con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, se purificó éster de pinacol según el Procedimiento General A mediante HPLC para dar 34 mg de **104** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 399,3 (M)+.

20 Ejemplo 11 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol **105**

- 25 Se trataron 100 mg de 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol con bromopropanol protegido con TBDMS mediante el Procedimiento General C. Se trató el intermedio 2-(9-(3-(terc-butildimetilsililo)propil)-2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, se purificó éster de pinacol según el Procedimiento General A mediante HPLC para dar 36 mg de **105** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 415,2 (M)+.

Ejemplo 12 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol **106**

- 30 Se trató la 2,6-dicloropurina (3 g) en 20 ml de EtOAc, y se añadieron 100 mg de PTSA. Se añadió lentamente dihidropirano (3 ml) a la mezcla heterogénea a la vez que se calentaba hasta que la reacción fue homogénea. A continuación se extrajo la mezcla de reacción tres veces con una solución saturada de bicarbonato. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a sequedad. Se trató la 2,6-dicloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina en MeOH a la
35 que se había añadido morfolina (3 equiv.). La 4-(2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina precipitó lentamente de la solución durante las siguientes 3 horas, después se filtró, se recogió y se secó para dar como

Ejemplo 14 1-(3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona **108**

5 Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (400 mg) con el 3-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo mediante el Procedimiento General C para dar el 3-(2-(2-(bis(terc-butoxi-carbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (496 mg) que se sometió a la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General D para dar como resultado 352 mg de la 5-(6-morfolino-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina como un sólido de color amarillo.

10 Se hizo reaccionar la 5-(6-morfolino-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (75 mg) con ácido acético en exceso, 2 equiv. de HOBT, 5 equiv. de diisopropiletilamina y 2 equiv. del clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 1 ml de DMF. Tras finalizar la reacción, la reacción se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 40,1 mg **108** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 424,2 (M)+.

Ejemplo 15 (R)-3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona **109**

20 Se hizo reaccionar el ácido 3-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico (50 mg) con (R)-pirrolidin-3-ol seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 10,9 mg **109** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 440,2 (M)+

Ejemplo 16 (S)-3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona **110**

25 Se hizo reaccionar el ácido 3-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico (50 mg) con (S)-pirrolidin-3-ol seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 10,1 mg **110** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 440,2 (M)+

Ejemplo 17 1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida **111**

30 Se hizo reaccionar el ácido 3-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico (50 mg) con la N-metilpiperidina-4-carboxamida según el Procedimiento General F seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 10,9 mg de **111** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 495,3 (M)+

Ejemplo 18 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-1-ona **112**

40 Se hizo reaccionar el ácido 3-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico (50 mg) con la 1-(metilsulfonyl)piperazina según el Procedimiento General F seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 33,8 mg de **112** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 517,2 (M)+

Ejemplo 19 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-morfolinopropan-1-ona **113**

45 Se hizo reaccionar el ácido 3-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico (50 mg) con morfolina según el Procedimiento General F seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 24,9 mg de **113** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 440,2 (M)+

Ejemplo 20 Ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico **114**

55 Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (400 mg) con 3-bromopropionato de metilo mediante el Procedimiento General C. El producto, 468 mg del producto 3-(2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoato de metilo, se hicieron reaccionar con 3 q de hidróxido de litio en una solución THF/agua 1:1. Después de que se completara, se eliminó el THF a vacío y se acidificó la solución hasta pH 2 utilizando una solución concentrada de HCl. El producto precipitó

como un sólido de color blanco y se filtró para dar como resultado 388 mg del ácido 3-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico, del cual 88 mg se sometieron a la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 15,5 mg de **114** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 371,2 (M)+

5

Ejemplo 21 5-(9-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina **115**

Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (100 mg) con 1-(clorometil)-4-(metilsulfonil)benceno según el Procedimiento General C seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 25,4 mg de **115** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 467,2 (M)+

10

Ejemplo 22 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)benzoato de metilo **116**

Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (100 mg) con el 4-(bromometil)benzoato de metilo según el Procedimiento General C seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 10,2 mg de **116** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 447,2 (M)+

15

Ejemplo 23 5-(6-morfolino-9-(2-morfolinoetil)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina **117**

Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (100 mg) con la 4-(2-bromoetil)morfolina mediante el Procedimiento General C seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 15,9 mg de **117** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 412,2 (M)+

20

Ejemplo 24 5-(9-(3-metoxibencil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina **118**

Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (75 mg) con el 1-(bromometil)-3-metoxibenceno según el Procedimiento General C seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 50,2 mg de **118** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 419,2 (M)+

30

Ejemplo 25 3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)benzoato de metilo **119**

Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (75 mg) con el 3-(bromometil)benzoato de metilo según el Procedimiento General C seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 27,6 mg de **119** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 447,2 (M)+

35

40

Ejemplo 26 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol **120**

Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (75 mg) con 3-bromopropan-1-ol según el Procedimiento General C seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 19,6 mg de **120** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 357,2 (M)+

45

Ejemplo 27 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)etanol **121**

Se hizo reaccionar el 2-(2-(2-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-2-ilo (75 mg) con el acetato de 2-bromoetilo según el Procedimiento General C seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E para dar 22 mg de **121** como un sólido de color blanco tras la purificación en fase inversa. MS (Q1) 343,2 (M)+.

50

Ejemplo 28 1-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida **122**

Se hizo reaccionar el ácido 2-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acético (35 mg) con la N-metilpiperidina-4-carboxamida según el Procedimiento General F seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General E y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 10,3 mg de **122** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 481,2 (M)+.

60

Ejemplo 29 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etanona **123**

Se hizo reaccionar el ácido 2-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acético (35 mg) con la 1-(metilsulfonil)piperazina según el Procedimiento General E seguido por la desprotección de Boc mediante el Procedimiento General D y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 9 mg de **123** como un sólido de color

65

2-(2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetato de metilo (60 mg) se eliminaron mediante el Procedimiento General E y el producto se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 39 mg de **126** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 371,2 (M)+

5 Ejemplo 33 5-(9-metil-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina **127**

Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (95 mg) con el ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster de pinacol mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 26,1 mg de **127** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 313,2 (M)+

10

Ejemplo 34 5-(9-metil-6-morfolino-9H-purin-2-il)piridin-2-amina **128**

Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (20 mg) con la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 9,3 mg de **128** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 312,3 (M)+

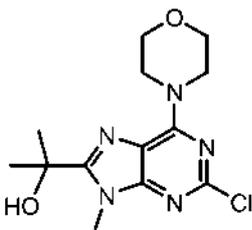
15

Ejemplo 35 4-(2-(1H-indazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina **129**

Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (20 mg) con el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 13,8 mg de **129** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 336,2 (M)+

20

Ejemplo 36 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol **130**



25

Se trató el 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol (100 mg) con yodometano según el Procedimiento General C para dar el intermedio bruto 2-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol que se trató con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster de pinacol mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 44 mg de **130** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 371,2 (M)+

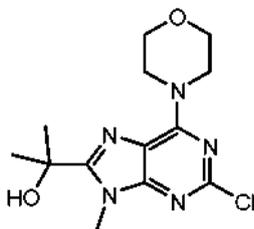
30

Ejemplo 37 2-(2-(6-aminopirimidin-3-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol **131**

Se hizo reaccionar el 2-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol (95 mg) con la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 89,3 mg de **131** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 370,3 (M)+

35

Ejemplo 38 2-(2-(1H-indazol-4-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol **132**



40

4-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (233 mg) se enfrió en 5 ml de THF anhidro a -78 °C antes de añadir 2 equiv. de una solución 2,5 M de n-butil litio. La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C tras lo cual se añadieron 3 equiv. de acetona. La reacción se calentó posteriormente a 0 °C después de 30 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica para dar el 2-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol bruto (95 mg).

45

Se hizo reaccionar el 2-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol bruto con el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol según el Procedimiento A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 56,6 mg de **132** como sólido de color blanco. MS (Q1) 394,3 (M)+

50

Ejemplo 39 4-(2-(1H-indazol-4-il)-9-(2-metoxietil)-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina **133**

5 Se trató la 4-(2-cloro-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)morfolina (250 mg) con ácido para-toluensulfónico mediante el Procedimiento General D para dar la 4-(2-cloro-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina.

10 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina (215 mg) con 2-bromoetilmetileter mediante el Procedimiento General C para dar la 4-(2-cloro-9-(2-metoxietil)-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina (207 mg) que se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 21,6 mg de **133** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 556,3 (M)+.

Ejemplo 40 N-(4-(9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenil)acetamida **134**

15 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina (50 mg) con el ácido 4-acetamidofenilborónico mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 25,9 mg de **134** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 529,3 (M)+.

Ejemplo 41 5-(9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)piridin-2-amina **135**

20 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina (50 mg) con la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 29,1 mg de **135** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 488,3 (M)+.

Ejemplo 42 4-(2-(2-metoxipirimidin-5-il)-9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina **136**

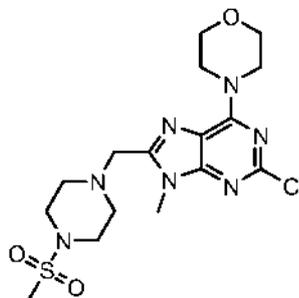
25 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina (50 mg) con el ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 5,5 mg de **136** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 504,3 (M)+.

Ejemplo 43 4-(9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)morfolina **137**

30 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina (50 mg) con el ácido piridin-3-ilborónico mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa HPLC para dar 33,4 mg de **137** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 473,3 (M)+.

Ejemplo 44 4-(2-(1H-indazol-4-il)-9-metil-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina **138**

35 4-(2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (510 mg) se hizo reaccionar con yoduro de metilo mediante el Procedimiento General para dar la 4-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina. 4-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (100 mg) se enfrió en 1,5 ml de THF anhidro a -78 °C antes de añadir 2 equiv. de una solución 2,5 M de n-butil litio. La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C tras lo cual se añadieron 3 equiv. de DMF. La reacción se calentó posteriormente a 0 °C después de 30 minutos. La reacción se inactivó rápidamente en una solución acuosa fría de HCl 0,25 M y el sólido de color naranja se filtró, se recogió y se secó para dar 48 mg del intermedio bruto 2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purina-8-carbaldehído.

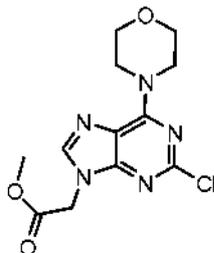


40 Se trató el 2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purina-8-carbaldehído con 1,1 equiv. de 1-(metilsulfonil)piperazina, 7 equiv. de trimetilortoformiato, 1 equiv. de ácido acético en 2 ml de dicloroetano durante 6 horas tras las cuales se añadió 1,1 equiv. de triacetoxiborohidruro de sodio a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano y agua para dar el intermedio bruto 4-(2-cloro-9-metil-8-((4 (metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina que se hizo reaccionar a continuación con 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 41,8 mg de **138** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 512,2 (M)+.

55

Ejemplo 45 4-(2-(2-(3-hidroxifenil)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetil)piperazin-2-ona **139**

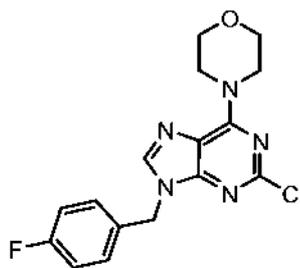
5 Se hizo reaccionar el ácido 2-(2-(3-hidroxifenil)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acético (50 mg) con la piperazin-2-ona mediante el Procedimiento General F y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 1,9 mg de **139** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 438,2 (M)+

Ejemplo 46 2-(2-(3-hidroxifenil)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-N-metilacetamida **140**

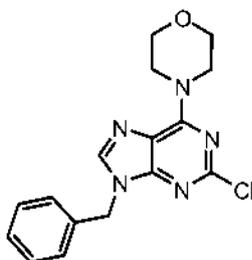
10 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (75 mg) con 2-bromoacetato de metilo mediante el Procedimiento General C. Se hizo reaccionar el 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetato de metilo con 150 mg de carbonato de terc-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo mediante el Procedimiento General A. Se hizo reaccionar el ácido 2-(2-(3-hidroxifenil)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acético (50 mg) con metilamina mediante el Procedimiento General F y se purificó mediante HPLC en fase inversa HPLC para dar 5,6 mg de **140** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 369,2 (M)+

Ejemplo 47 3-(6-morfolino-9-(piridin-4-ilmetil)-9H-purin-2-il)fenol **141**

20 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (75 mg) con la 4 (bromometil)piridina mediante el Procedimiento General C para dar la 4-(2-cloro-9-(piridin-4-ilmetil)-9H-purin-6-il)morfolina que se hizo reaccionar con 150 mg de carbonato de terc-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 28,1 mg de **141** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 389,2 (M)+

Ejemplo 48 3-(9-(4-fluorobencil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenol **142**

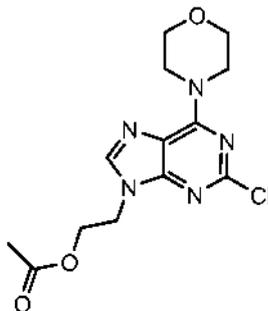
30 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (75 mg) con el 1-(bromometil)-4-fluorobenceno según el Procedimiento General C para dar la 4-(2-cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-purin-6-il)morfolina que se hizo reaccionar con 150 mg de carbonato de terc-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 50 mg de **142** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 406,2 (M)+.

Ejemplo 49 3-(9-bencil-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenol **143**

Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (75 mg) con el (bromometil)benceno mediante el Procedimiento General C para dar la 4-(9-bencil-2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina que se hizo reaccionar con 150 mg de carbonato de terc-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 92,2 mg de **143** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 388,2 (M)+

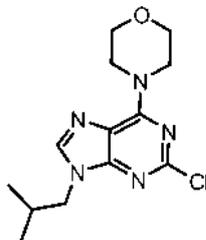
5

Ejemplo 50 3-(9-(2-hidroxietil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenol **144**



10 Se hizo reaccionar 4-(2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (75 mg) con el acetato de 2-bromoetilo mediante el Procedimiento General C para dar el acetato de 2-(2-cloro-6-morfolino-9H-purin-9-il)etilo que se hizo reaccionar con 150 mg de carbonato de terc-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 59,4 mg de **144** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 342,2 (M)+

15 Ejemplo 51 3-(9-(isobutil-6-morfolino-9H-purin-2-il)fenol **145**



20 Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9H-purin-6-il)morfolina (75 mg) con el 1-yodo-2-metilpropano mediante el Procedimiento General C. Se hizo reaccionar la 4-(2-cloro-9-isobutil-9H-purin-6-il)morfolina con 150 mg de carbonato de terc-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo mediante el Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC para dar 62,6 mg de **145** como un sólido de color blanco. MS (Q1) 354,2 (M)+

25 Ejemplo 52 Ensayo de unión de p110 α (alfa) a PI3K

Ensayos de unión: Los experimentos de polarización iniciales se realizaron en un equipo Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA). Se prepararon medidas de afinidad mediante polarización de fluorescencia mediante la adición de diluciones en serie 1:3 de p110 alfa de PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) comenzando a una concentración final de 20 ug/ml en tampón de polarización (Tris 10 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 4 mM, Chaps al 0,05 %, y DTT 1 mM) hasta una concentración final de PIP₂ 10 mM (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.). Tras un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron mediante la adición de GRP-1 y de la sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) concentraciones finales de 100 nM y 5 nM respectivamente. La lectura con filtros de corte normalizados para el fluoróforo de rodamina (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en Proxiplates de volumen bajo de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Se representaron gráficamente los valores de polarización por fluorescencia en función de la concentración de proteína, y se obtuvieron los valores de la CE₅₀ ajustando los datos a una ecuación de 4-parámetros utilizando el software KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Este experimento establece también la concentración adecuada de proteína para usar en experimentos posteriores de competición con inhibidores.

40 Se determinaron los valores de la CI₅₀ mediante la adición de 0,04 mg/ml de p110 alfa de PI3K (concentración final) combinada con PIP₂ (concentración final 10 mM) a pocillos que contenían diluciones en serie 1:3 de los antagonistas en una concentración final de 25 mM de ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Tras un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron mediante la adición de GRP-1 y de la sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) concentraciones finales

de 100 nM y 5 nM respectivamente. La lectura con filtros de corte normalizados para el fluoróforo de rodamina ($\lambda_{ex} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 590 \text{ nm}$) en placas proxi de volumen bajo de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Se representaron gráficamente los valores de polarización por fluorescencia en función de la concentración del antagonista, y se obtuvieron los valores de la CI_{50} ajustando los datos a una ecuación de 4-parámetros en el programa informático Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA).

Como alternativa, la inhibición de PI3K se determinó en un ensayo radiométrico utilizando enzima recombinante purificada, y ATP a una concentración de 1 μM . El compuesto de ensayo se diluyó en serie en DMSO al 100 %. La reacción de la quinasa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente, y la reacción se terminó mediante la adición de PBS. Se determinaron posteriormente los valores de la CI_{50} utilizando un ajuste sigmoidal de la curva de dosis-respuesta (pendiente variable).

Ejemplo 53 Ensayo de proliferación celular in vitro

Se midió la eficacia de los compuestos de ensayo mediante un ensayo de proliferación celular empleando el protocolo siguiente (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

1. Una alícuota de 100 μl de cultivo celular que contiene aproximadamente 10^4 células (PC3, Detroit562, o MDAMB361.1) en medio se depositó en cada pocillo de una placa de 384 pocillos de paredes opacas.
2. Los pocillos de control se prepararon con medio y sin células.
3. Se añadió el compuesto a los pocillos experimentales y se incubó durante 3-5 días.
4. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añadió un volumen del reactivo CellTiter-Glo igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
6. El contenido se mezcló durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
7. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
8. Se registró la luminiscencia y se notificó en gráficas como URL = unidades relativas de luminiscencia.

Como alternativa, se sembraron las células a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia del compuesto de ensayo. Se añadió posteriormente Alamar Blue™ al medio de ensayo, y se incubaron las células durante 6 h antes de la lectura a una excitación de 544 nm, emisión de 590 nm. Se calcularon los valores de la CE_{50} utilizando un ajuste sigmoidal de la curva de dosis respuesta.

Ejemplo 54 Permeabilidad de Caco-2

Se sembraron células Caco-2 en placas Millipore Multiscreen a 1×10^5 células/ cm^2 , y se cultivaron durante 20 días. Se realizó posteriormente la evaluación de la permeabilidad del compuesto. Se aplicaron los compuestos a la superficie apical (A) de las monocapas celulares y se midió la permeación del compuesto en el compartimento basolateral (B). Esto se llevó a cabo en la dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calculó un valor del coeficiente de permeabilidad, P_{app} , para cada compuesto, una medida de la velocidad de permeación de los compuestos a través de la membrana. Se agruparon los compuestos en potenciales de absorción bajos ($P_{app} \leq 1,0 \times 10^6 \text{ cm/s}$) o altos ($P_{app} \geq 1,0 \times 10^6 \text{ cm/s}$) basándose en comparaciones con los compuestos de control con valores de absorción calculados para seres humanos.

Para evaluar la capacidad del compuesto de experimentar una salida activa, se determinó la relación de transporte de basolateral (B) a apical (A) en comparación de A con B. Valores de B-A/A-B $\geq 1,0$ indican la aparición de salida celular activa.

Ejemplo 55 Aclaramiento de hepatocitos

Se utilizaron suspensiones criopreservadas de hepatocitos humanos. Se realizaron incubaciones a una concentración del compuesto de 1 mM o 3 μM a una densidad celular de $0,5 \times 10^6$ células viables/ml. La concentración final de DMSO en la incubación es aproximadamente de 0,25 %. Se realizaron también las incubaciones del control en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Se retiraron muestras por duplicado (50 μl) de la mezcla de incubación a 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (muestra del control a solo 60 minutos) y se añadieron a un patrón interno que contenía MeOH (100 μl) para terminar la reacción. Se pueden usar tolbutamida, 7-hidroxycumarina, y testosterona como compuestos control. Se centrifugaron las muestras y se combinaron los sobrenadantes en cada punto temporal para su análisis mediante LC-MSMS. Mediante una representación gráfica de logaritmo neperiano de la relación del área máxima (área máxima del compuesto progenitor / área máxima del patrón interno) frente al tiempo se calculó el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) de la siguiente forma: $CL_{int} (\mu\text{l}/\text{min}/\text{millones de células}) = V \times k$, en la que k es la constante de la velocidad de eliminación, obtenida del gradiente del logaritmo neperiano de la concentración representada frente al tiempo; V es un término de volumen calculado a partir del volumen de incubación y se expresa como $\mu\text{l} \times 10^6 \text{ células}^{-1}$.

Ejemplo 56 Inhibición del citocromo P450

5 Se pueden cribar compuestos frente a dianas de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) a aproximadamente 10 concentraciones por duplicado, con una concentración superior de aproximadamente 100 μ M. Se pueden usar inhibidores normalizados (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, quetoconazol) como controles. Se pueden leer las placas utilizando un BMG LabTechnologies PolarStar en modo de fluorescencia.

Ejemplo 57 Inducción del citocromo P450

10 Se pueden cultivar hepatocitos humanos aislados recientemente de un único donante durante aproximadamente 48 h antes de la adición del compuesto de ensayo a tres concentraciones e incubarse durante 72 h. Se añadieron sustratos de sondas para CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 h antes del final de la incubación. A las 72 h se retiraron las células y los medios y se cuantificó la extensión del metabolismo de cada sustrato de sonda mediante LC-MS/MS. Se controló el experimento utilizando inductores de los P450 individuales incubados a una concentración por triplicado.

15

Ejemplo 58 Unión a la proteína plasmática

20 Se prepararon soluciones del compuesto de ensayo (5 μ M, concentración final de DMSO al 0,5 %) en tampón y plasma al 10 % (v/v en tampón). Se ensambló una placa de diálisis HT de 96 pocillos de tal manera que se dividió cada pocillo en dos mediante una membrana de celulosa semipermeable. Se añadió la solución tampón a un lado de la membrana y la solución de plasma al otro lado; a continuación se realizaron las incubaciones a 37 °C durante 2 h por triplicado. Se vaciaron las células posteriormente, y las soluciones de cada lote de compuestos se combinaron en dos grupos (exento de plasma y conteniendo plasma) que se analizaron a continuación mediante LC-MSMS utilizando dos conjuntos de patrones de calibración para las soluciones exentas de plasma (6 puntos) y que contienen plasma (7 puntos). Se calculó el valor de la fracción no unida para el compuesto.

25

Ejemplo 59 bloqueo del canal hERG

30 Se evaluaron los compuestos de la invención para determinar su capacidad de modular la salida de rubidio de células HEK-294 que expresaban de forma estable los canales de potasio de hERG utilizando la metodología del flujo calculado. Se prepararon las células en medio que contenía RbCl, se sembraron en placas de 96 pocillos y se hicieron crecer durante la noche para formar monocapas. El experimento de salida se inició aspirando el medio y lavando cada pocillo con 3 x 100 μ l de tampón de preincubación (que contenía una $[K^+]$ baja) a temperatura ambiente. Tras la aspiración final, se añadieron 50 μ l de la solución madre de trabajo (2x) del compuesto a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadieron 50 μ l del tampón de estimulación (que contenía una $[K^+]$ alta) a cada pocillo administrando concentraciones finales del compuesto de ensayo. A continuación se incubaron las células de las placas a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se transfirieron 80 μ l del sobrenadante de cada pocillo a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizaron mediante espectroscopía de emisión atómica. El compuesto se cribó como curvas de 10 pt por duplicado de los valores de Cl_{50} , $n = 2$, desde una concentración superior de 100 μ M.

40

45 La descripción anterior se considera como meramente ilustrativa de los principios de la invención. Además, como serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia numerosas modificaciones y cambios, no se desea limitar la invención a la construcción y proceso exactos que se muestran como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, todas las modificaciones y equivalentes adecuados se pueden considerar incluidos en el alcance de la invención como se define en las reivindicaciones que siguen.

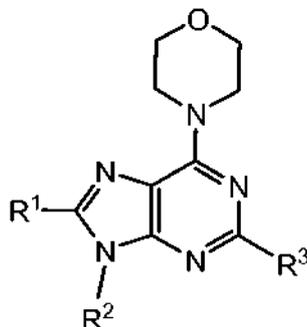
45

50 Las palabras "comprende," "que comprende," "incluye", "que incluye" e "incluyen" cuando se utilizan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones están previstas para especificar la presencia de las características, números enteros, componentes, o etapas, pero no impiden la presencia o la adición de uno o más características, números enteros, componentes, etapas, o grupos adicionales de los mismos.

50

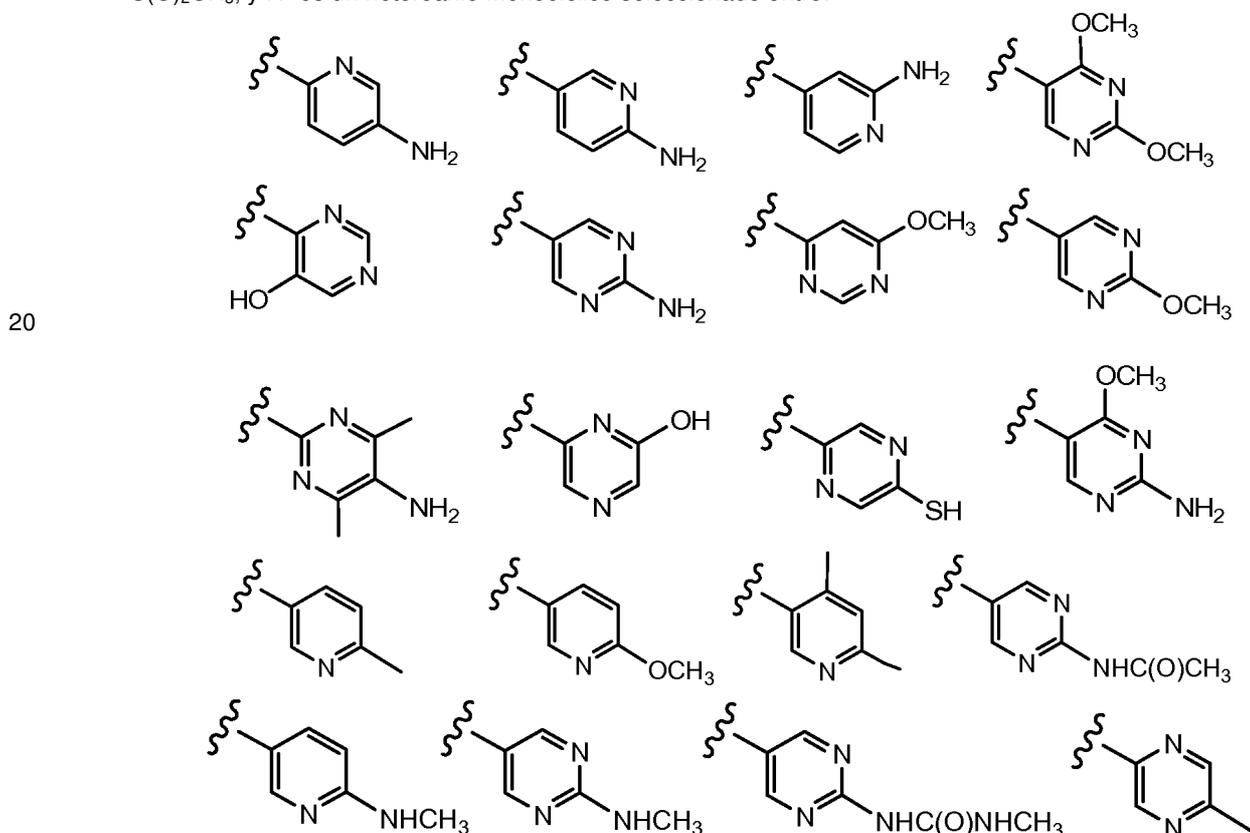
REIVINDICACIONES

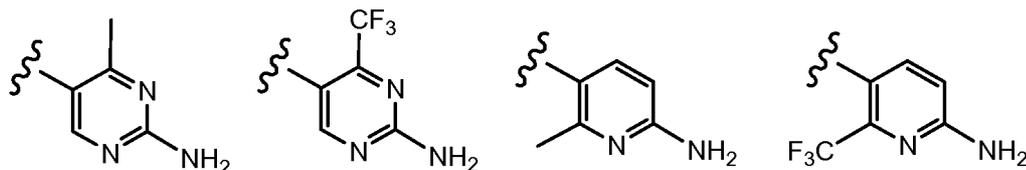
1. Un compuesto que tiene la estructura:



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

10 R^1 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{12} y $-(alquileo\ C_1-C_{12})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$, en donde alquilo, alquileo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$ y $-S(O)_2CH_3$.
 15 R^2 se selecciona entre alquilo C_1-C_{12} , alquenido C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-(alquileo\ C_1-C_{12})-(carbociclilo\ C_3-C_{12})-$, $-(alquileo\ C_1-C_{12})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-$, $-(alquileo\ C_1-C_{12})-C(=O)-(C_2-C_{20}\ heterociclilo)$, $-(alquileo\ C_1-C_{12})-(arilo\ C_6-C_{20})-$ y $-(alquileo\ C_1-C_{12})-(heteroarilo\ C_1-C_{20})$, en donde alquilo, alquenido, alquinilo, alquileo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y R^3 es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre:



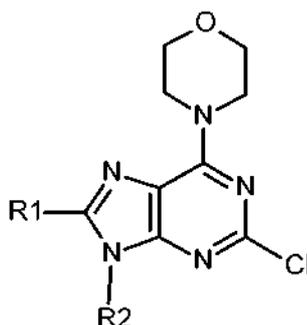


en las que la línea ondulada indica el sitio de la unión.

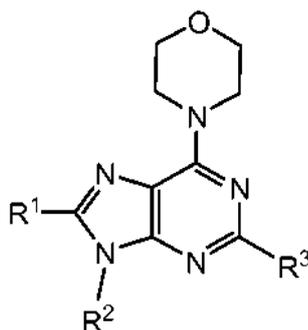
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R¹ se selecciona entre CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más -F, -(alquilenos C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-, -CH₂-(piperazin-1-ilo) en donde piperazin-1-ilo está opcionalmente sustituido, y -CH₂-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo).
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1 donde R² se selecciona entre CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más -F, -(alquilenos C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-, -CH₂-(piperazin-1-ilo) en donde piperazin-1-ilo está opcionalmente sustituido, y -CH₂-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo).
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 2-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(2-hidroxietyl)-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol);
 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-butyl-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol);
 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9-propyl-9H-purin-8-il)propan-2-ol);
 3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol);
 20 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-(2-hidroxietyl)-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol);
 1-((4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)piperidin-1-il)etanona);
 1-((3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona);
 (R) -3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
 (S) -3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
 25 1-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida);
 3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(4-(carboxamida)piperazin-1-il)propan-1-ona);
 3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-morfolinopropan-1-ona);
 Ácido 3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propanoico);
 5-((9-(4-(carboxamida)bencil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina);
 30 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)benzoato de metilo;
 5-((6-morfolino-9-(2-morfolinoetyl)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina);
 5-((9-(3-metoxibencil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina);
 3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)benzoato de metilo;
 3-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)propan-1-ol);
 35 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)etanol);
 1-((2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida);
 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etanona);
 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)-1-morfolinoetanona);
 Ácido 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acético);
 40 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-9H-purin-9-il)acetato de metilo);
 5-((9-metil-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina);
 5-((9-metil-6-morfolino-9H-purin-2-il)piridin-2-amina);
 2-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol);
 2-((2-(6-aminopiridin-3-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)propan-2-ol);
 45 5-((9-metil-8-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-6-morfolino-9H-purin-2-il)piridin-2-amina);
 4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-9-metil-8-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-9H-purin-6-il)morfolina);
 4-((9-metil-8-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)morfolina);
 5-((8-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina);
 5-((8-((4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)metil)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina);
 50 5-((8-((4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)metil)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina);
 2-((4-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida);
 5-((8-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina);
 5-((8-(1,4'-bipiperidin-1'-il)metil)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina);
 5-((8-(1,4'-bipiperidin-1'-il)metil)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina);
 55 5-((9-etyl-6-morfolino-8-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)-9H-purin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina);
 5-((9-etyl-6-morfolino-8-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina);
 N-(1-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)piperidin-4-il)-N-metil-metanosulfonamida; y
 N-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-etyl-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)piperidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida.

60

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo, abrillantador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar la enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la enfermedad hepática, un agente antivírico, un agente para tratar los trastornos de la sangre, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar los trastornos de inmunodeficiencia.
7. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.
9. El uso de la reivindicación 8, donde el cáncer es de mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma del pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de los conductos biliares, carcinoma de riñón, de páncreas, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaringe, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin o leucemia.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.
11. El compuesto para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 10, donde el cáncer es de mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma del pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de los conductos biliares, carcinoma de riñón, de páncreas, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaringe, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin o leucemia.
12. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

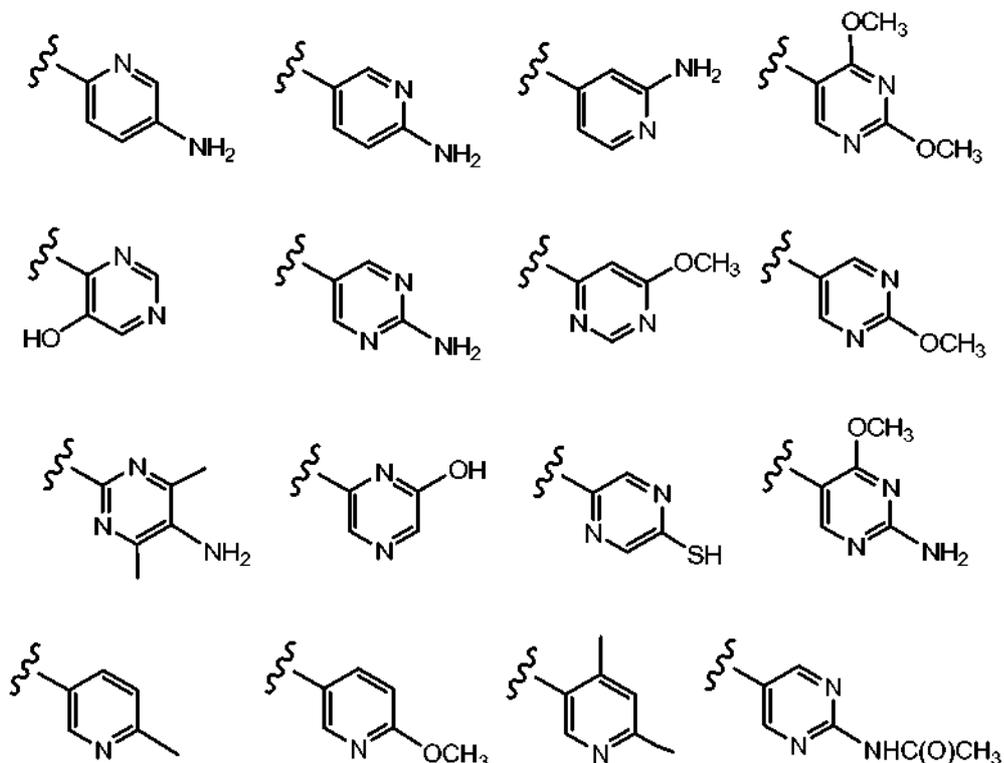


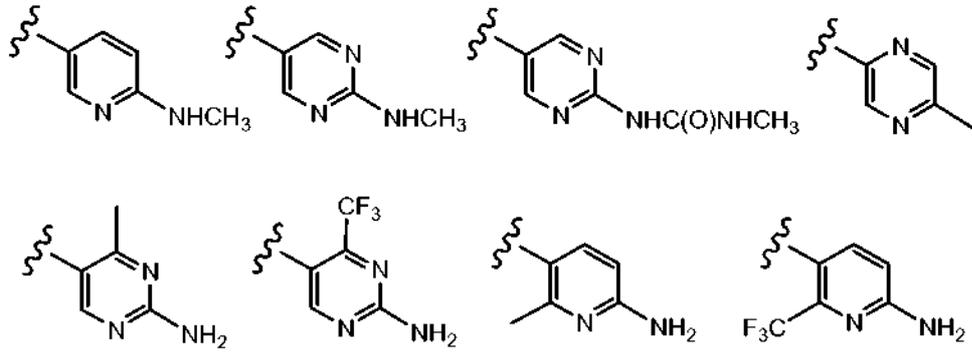
- 40 con un compuesto de boronato que comprende un arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀, por lo cual, un compuesto de la reivindicación 1 tiene la fórmula:



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

- 5 R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₂ y -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), en donde alquilo, alquileo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃ y -S(O)₂CH₃.
- 10 R² se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquileo C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂)-, -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-, -(alquileo C₁-C₁₂)-C(=O)-(C₂-C₂₀ heterociclilo), -(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀)- y -(alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃ y -S(O)₂CH₃; y
- 15 R³ es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre:





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

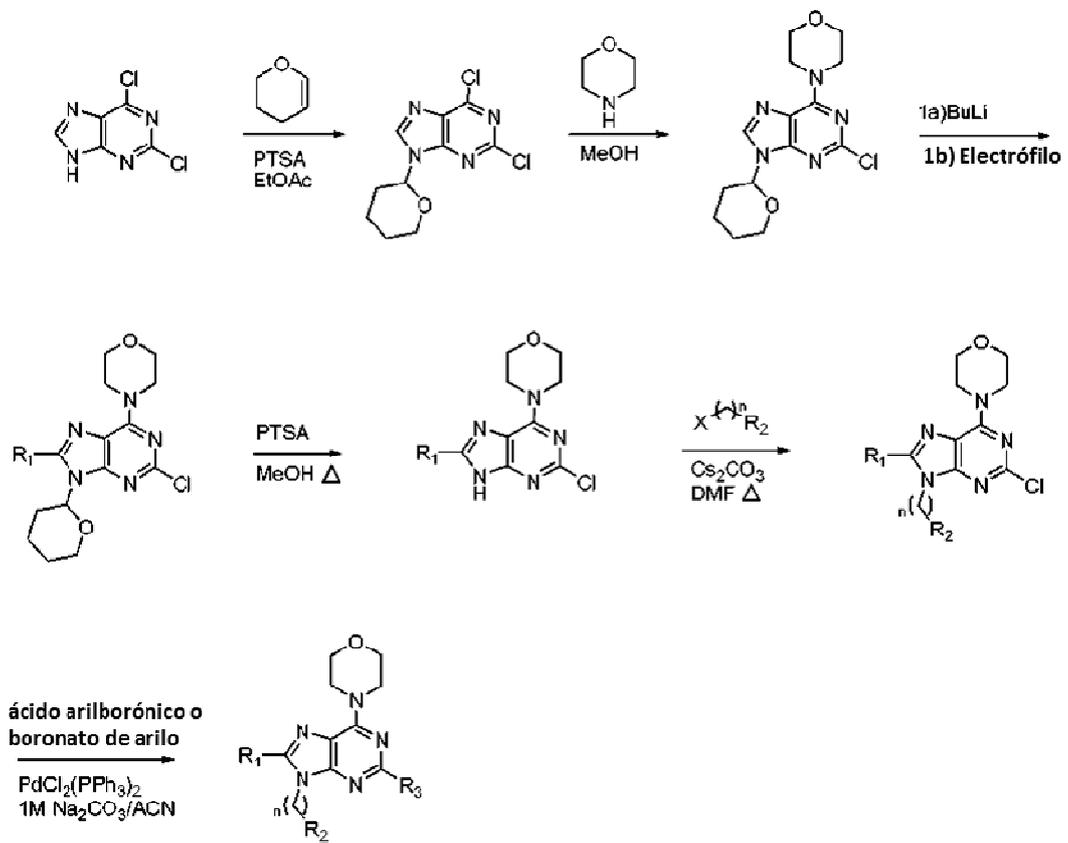


Figura 1

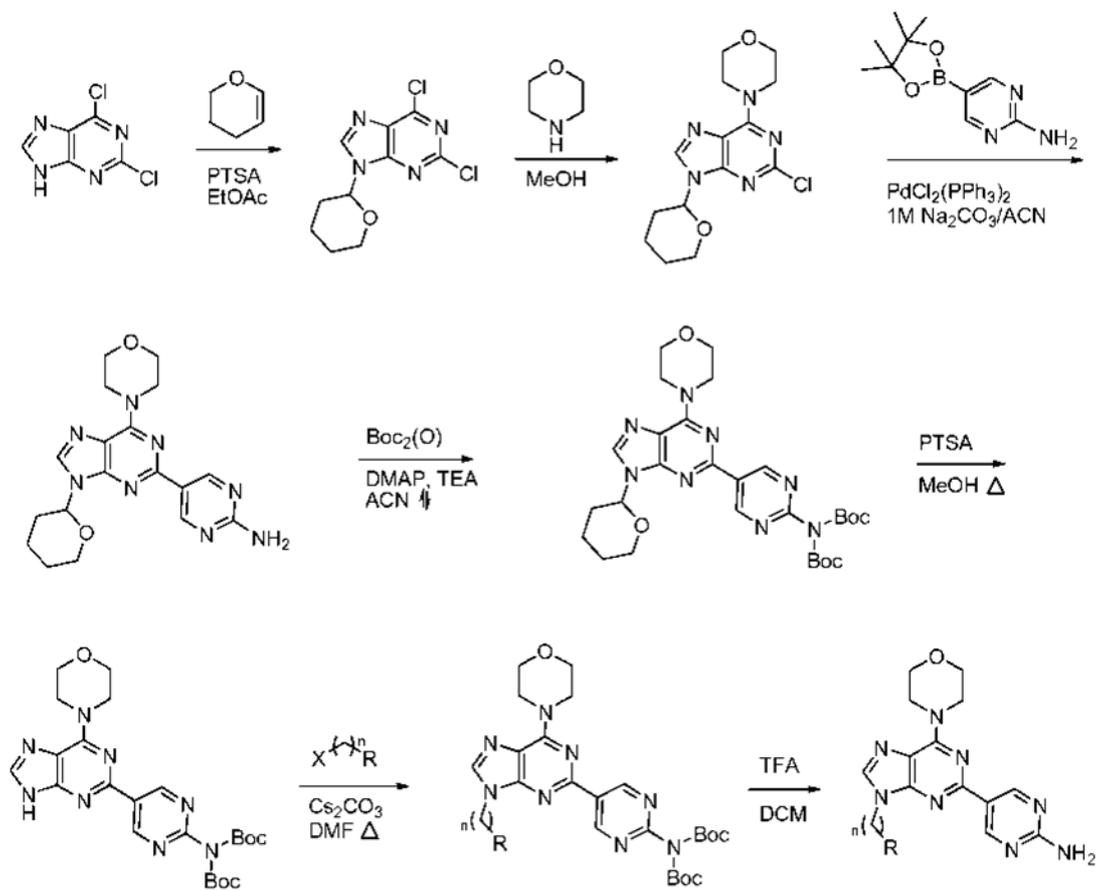


Figura 2