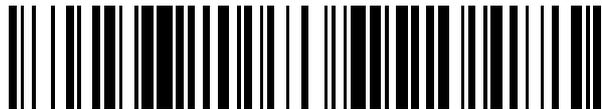


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 780**

51 Int. Cl.:

C07D 473/32 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2011 E 11736322 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2593455**

54 Título: **Compuestos de purina selectivos para I3 p110 delta, y métodos de uso**

30 Prioridad:

14.07.2010 US 364324 P

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

28.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LI, JUN;
SAFINA, BRIAN;
SUTHERLIN, DANIEL P. y
SWEENEY, ZACHARY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 536 780 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 de purina selectivos para I3 p110 delta, y métodos de uso.

5 La invención se refiere de forma general a compuestos para tratar trastornos mediados por quinasas lípidas tales como inflamación, inmunológica, y cáncer, y de forma más específica a compuestos que inhiben la actividad de la PI3 quinasa. La invención se refiere también a métodos de usar los compuestos para el diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o el tratamiento de células de mamíferos, o afecciones patológicas asociadas.

10 Fosfatidilinositol (PI), un fosfolípido que se encuentra en las membranas celulares, juega un importante papel en la transducción de la señalización intracelular. Se ha implicado a la señalización celular mediante fosfoinositidos fosforilados en 3' en una variedad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización de factores de crecimiento, inflamación, e inmunidad (Rameh *et al* (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350). Se identificó la enzima responsable de generar estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3-quinasa (denominada también PI3 quinasa o PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas víricas y con las tirosina quinasas del receptor del factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou *et al* (1992) Trends Cell Biol 2:358-60).

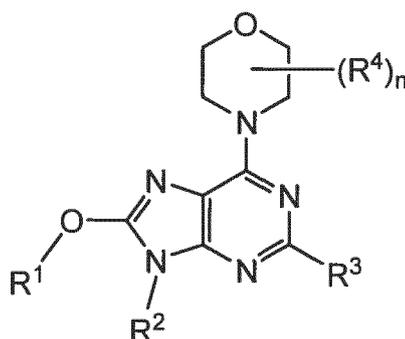
20 Las fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) son quinasas lípidas que fosforilan lípidos en el resto 3-hidroxilo del anillo inositol de los fosfoinositidos (Whitman *et al* (1988) Nature, 332:664). Los fosfolípidos 3'-fosforilados (PIP3) generados por PI3-cinasas actúan como mensajeros secundarios reclutando cinasas con dominios de unión a lípidos (incluyendo regiones de homología de pleckstrina (PH)), tales como Akt y quinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a las PIP3 de membrana causa la translocación 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 a PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-cinasas, 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).

30 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), P (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.

40 También se ha implicado la isoforma p110 delta en funciones biológicas relacionadas con las enfermedades inmunoinflamatorias, incluyendo la señalización de los receptores de linfocitos B, receptores de linfocitos T, la señalización FcR de mastocitos y monocitos/macrófagos, y la función de los osteoclastos/señalización de RANKL (Deane J y Fruman D A (2004) Annu. Rev. Immunol. 2004. 22:563-98; Janas *et al.* (2008) The Journal of Immunology, 180:739 -746; Marone R *et al.* (2007) Biochim. Biophys. Acta, 1784:159-185). La delección del gen PI3K delta o la introducción selectiva de un mutante catalíticamente inactivo de PI3K delta produce una desaparición casi completa de la proliferación y señalización de los linfocitos B, y también el deterioro de la señalización mediada por los linfocitos T.

50 La invención se refiere de forma general a compuestos de Fórmula I con actividad inhibitoria de la PI3 quinasa y unión selectiva a la isoforma p110 delta con respecto a la unión a la isoforma p110 alfa. Los compuestos de Fórmula I son al menos 10 veces selectivos en la unión a la isoforma p110 delta con respecto a la unión a la isoforma p110 alfa.

Los compuestos de Fórmula I tienen las estructuras:



I

y estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los diversos sustituyentes, incluyendo R¹, R², R³ y R⁴, son como se definen en el presente documento.

5 Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un transportador, emoliente, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la solicitud proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa.

15 La solicitud se refiere también a métodos de utilizar los compuestos de Fórmula I para el diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o el tratamiento de las células de mamíferos, organismos, o dolencias patológicas asociadas, tal como la inflamación sistémica y local, enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la inmunosupresión, rechazo de trasplante de órgano, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, cáncer, asma, lupus sistémico eritematoso, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, escleroderma/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), vasculitis producida por anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, y para los efectos generales de protección de las articulaciones.

20 Otro aspecto de la solicitud proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno cuyo método comprende administrar un compuesto de Fórmula I a un paciente con una enfermedad o trastorno seleccionado entre cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa. El método puede comprender además administrar un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente quimioterapéutico, un factor neurotrópico, un agente para tratar la enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la enfermedad hepática, y agentes antivirales, un agente para tratar las enfermedades de la sangre, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar los trastornos de inmunodeficiencia.

30 Otro aspecto de la solicitud proporciona un kit para tratar una dolencia mediada por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa, que comprende una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I; e instrucciones para su uso.

35 Otro aspecto de la solicitud proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la prevención, el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad. En una realización, la enfermedad se selecciona entre cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa.

40 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

45 Otro aspecto de la solicitud proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa.

50 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa.

55 Otros aspecto de la solicitud proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno, donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente con una enfermedad o trastorno seleccionado entre cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa.

60 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

65 En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes, y materiales similares incorporados difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo los términos definidos, uso de los términos, o técnicas descritas, esta solicitud será la determinante.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada 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 más adelante. En otra realización, un 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 metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -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, y 1-octilo.

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

El término "alquenilo" 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 sp², carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), y alilo (-CH₂CH=CH₂).

El término "alquenileno" 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 sp², carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen etilenileno o vinileno (-CH=CH-), y alilo (-CH₂CH=CH-).

El término "alquinilo" 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 sp, carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen etilnilo (-C≡CH), y propinilo (propargilo, -CH₂C≡CH).

El término "alquinileno" 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 sp, carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen etinileno (-C≡C-), y propinileno (propargileno, -CH₂C≡C-).

Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente, no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂), como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los anillos carbocíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [2,3], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [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 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, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y adamantanilo.

"Ariilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos ariilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico aromático. Los grupos ariilo típicos incluyen radicales obtenidos a partir de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo indenilo indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los grupos ariilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

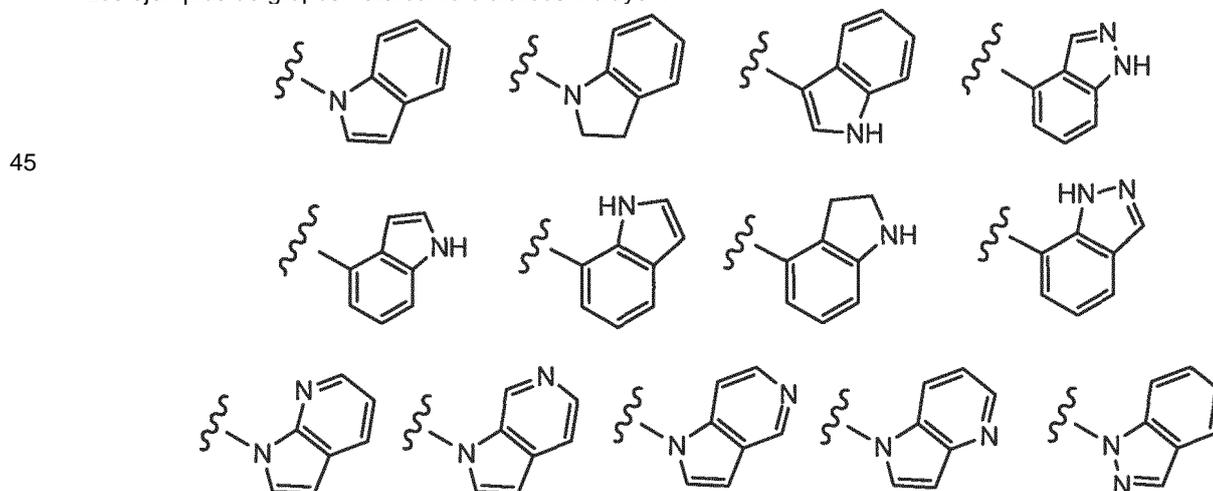
"Ariileno" se refiere a un radical hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) obtenido mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos ariileno se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Ariileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico aromático. Los grupos ariileno típicos incluyen radicales obtenidos a partir de benceno (fenileno),

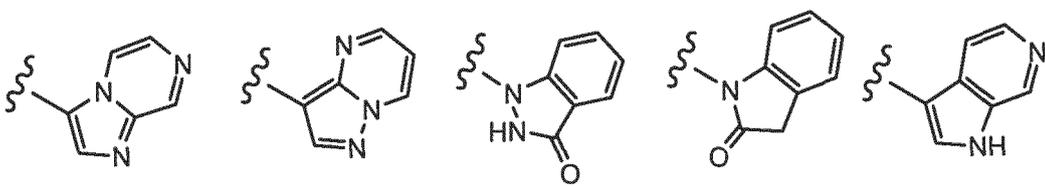
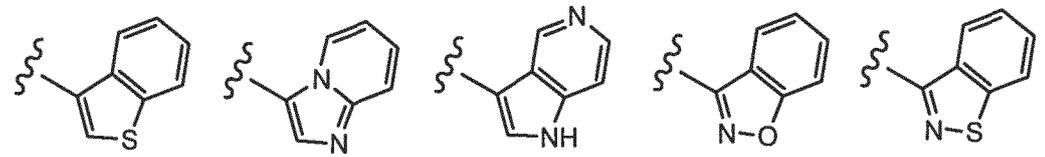
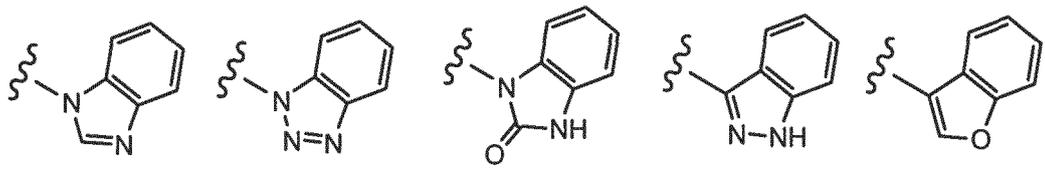
bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos.

Las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces con el anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos de anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo el resto de los átomos C, donde uno o más átomos del anillo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. 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 biciclo [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" también incluye radicales donde los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizil y N-piridil ureas. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Son ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de anillo de carbono están sustituidos con restos (=O), pirimidinonilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiopiranilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. En el presente documento, los grupos heterociclo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

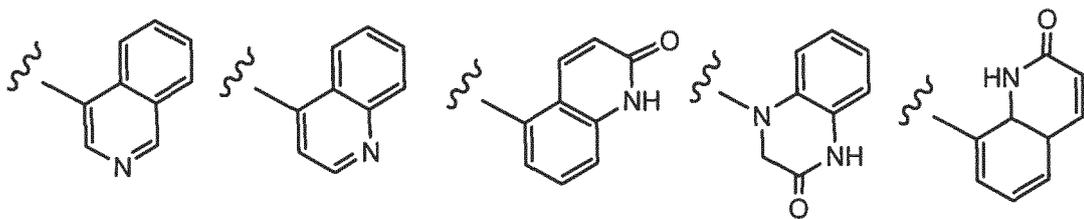
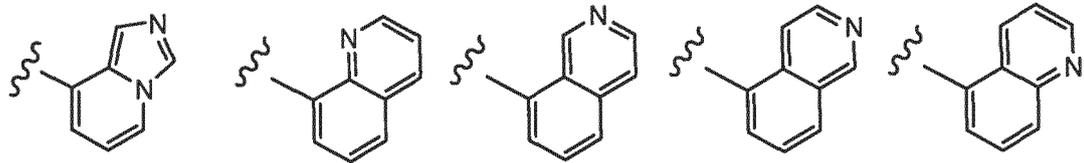
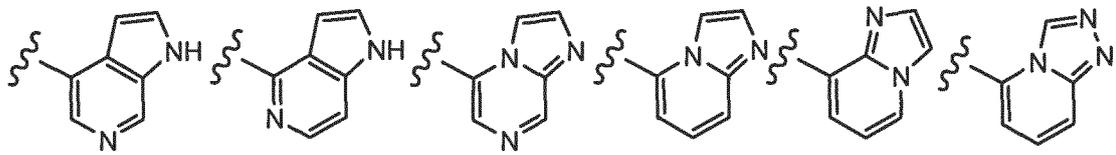
El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los mismos es aromático) de 5-20 átomos, en particular 5-10 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre 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, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen:

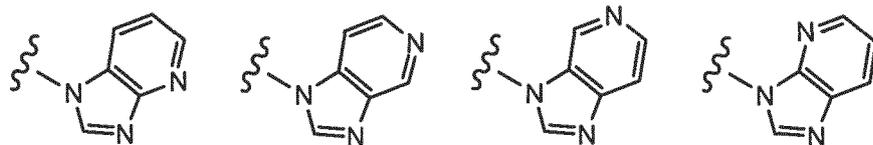
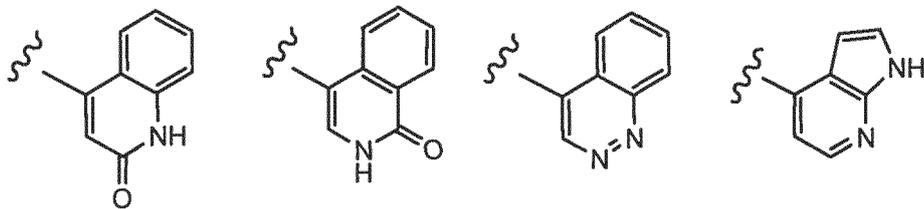




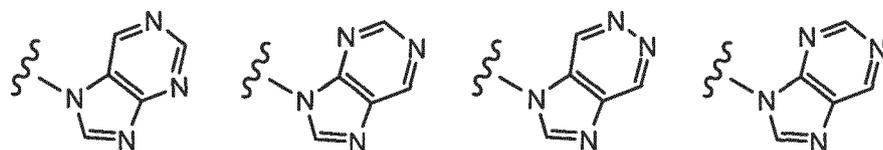
5

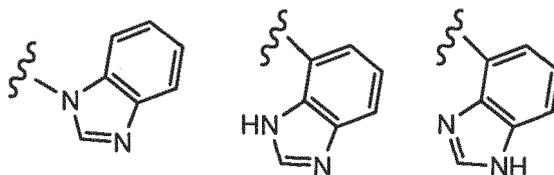


10



15





Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar enlazados con carbono (unidos a carbono) o nitrógeno (unidos a nitrógeno) cuando esto sea posible. A modo de ejemplo, 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. Los átomos de nitrógeno de anillo de los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar enlazados con oxígeno para formar N-óxidos.

A modo de ejemplo, 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, bencimidazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

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 el alivio de los 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, dolencia, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas, de la enfermedad, dolencia, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasar el inicio de uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, dolencia, 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).

"Trastorno inflamatorio", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad, trastorno, o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no controlada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daño en tejidos del hospedador, o pérdida de función tisular. "Trastorno inflamatorio" se refiere también a un estado patológico mediado por la entrada de leucocitos y/o la quimiotaxia de neutrófilos.

"Inflamación" tal como se usa en el presente documento se refiere a una respuesta protectora localizada estimulada por la lesión o la destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir, o separar (secuestrar) tanto el agente lesivo como el tejido lesionado. En particular, la inflamación está asociada con un influjo de leucocitos y/o quimiotaxia neutrófila. La inflamación puede ser el resultado de una infección con orgánicos patógenos y virus, y de medios no infecciosos, tales como un traumatismo o reperfusión tras un infarto de miocardio o ictus, una respuesta inmunitaria a antígenos externos, y respuestas autoinmunes. Por consiguiente, los trastornos inflamatorios que responden al tratamiento con compuestos de Fórmula I abarcan trastornos asociados a reacciones del sistema de defensa específico así como con reacciones del sistema de defensa no específico.

"Sistema de defensa específico" se refiere al componente del sistema inmune que reacciona a la presencia de antígenos específicos. Los ejemplos de inflamación son el resultado de una respuesta del sistema de defensa específico que incluye la respuesta clásica a antígenos extraños, enfermedades autoinmunes, y una respuesta de hipersensibilidad de tipo retrasado mediada por los linfocitos T. Enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de tejidos y órganos trasplantados sólidos, por ejemplo, trasplantes de riñones y médula ósea, y enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD), son ejemplos adicionales de reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.

El término "sistema de defensa no específico" como se usa en el presente documento se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por leucocitos que no pueden acumular memoria inmunológica (por ejemplo, granulocitos, y macrófagos). Los ejemplos de inflamación que son el resultado, al menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico incluyen la inflamación asociada con dolencias tales como el síndrome de dificultad respiratoria en adultos (agudo) (SRDA) o los síndromes de lesiones orgánicas múltiples; lesión por reperfusión; glomerulonefritis aguda; artritis reactiva; dermatosis con componentes inflamatorios agudos; meningitis purulenta aguda u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central tales como ictus; lesión térmica; enfermedad inflamatoria del intestino; síndromes asociados a transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citoquinas.

"Enfermedad autoinmune", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión tisular está asociada con respuestas humorales o mediadas por células a los constituyentes propios del organismo.

"Enfermedad alérgica", tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier síntoma, daño de tejido, o pérdida de función del tejido resultante de alergia. "Enfermedad artrítica", tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad que está caracterizada por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a una variedad de etiologías. "Dermatitis", tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades cutáneas que se caracterizan por la inflamación de la piel atribuible a una variedad de etiologías.

"Rechazo al trasplante" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier reacción inmune dirigida contra el tejido injertado, tal como órganos o células (por ejemplo, médula ósea), caracterizada por una pérdida de la función de los tejidos injertados y de los que los rodean, dolor, hinchazón, leucocitosis, y trombocitopenia. Los métodos terapéuticos de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la activación de células inflamatorias.

"Activación de células inflamatorias" se refiere a la inducción por un estímulo (incluyendo citoquinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo citoquinas, radicales oxígeno, enzimas, prostanoïdes, o aminos vasoactivas), o la expresión superficial celular de mediadores nuevos o en mayor cantidad (incluyendo antígenos de histocompatibilidad mayor o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares tales como neutrófilos, basófilos, y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans, y células endoteliales). Las personas expertas en la materia apreciarán que la activación de una o de una combinación de estos fenotipos en estas células puede contribuir al inicio, perpetuación, o exacerbación de un trastorno inflamatorio.

El término "AINE" es un acrónimo de "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" y es un agente terapéutico con analgésico, antipirético (que disminuye una temperatura corporal elevada y que alivia el dolor sin afectar a la consciencia) y, en dosis mayores, con efectos antiinflamatorios (reduciendo la inflamación). El término "no esteroideo" se usa para distinguir estos fármacos de los esteroides, que (entre una amplia gama de otros efectos) tienen una acción antiinflamatoria similar a la depresión eicosanoide. Como analgésicos, los AINE son inusuales ya que no son narcóticos. Los AINE incluyen aspirina, ibuprofeno, y naproxeno. Los AINE están indicados usualmente para el tratamiento de dolencias agudas o crónicas en las que están presentes el dolor y la inflamación. Los AINE están generalmente indicados para el alivio sintomático de las siguientes dolencias: artritis reumatoide, osteoartritis, artropatías inflamatorias (por ejemplo, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorrea, dolor óseo metastásico, cefalea y migraña, dolor postoperatorio, dolor de leve a moderado debido a lesión de tejidos, piresis, íleus, y cólico renal. La mayoría de los AINE actúa como inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo las isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano a partir de ácido araquidónico (él mismo derivado de la bicapa fosfolípida celular mediante la fosfolipasa A₂). Las prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como moléculas mensajeras en el proceso de inflamación. Los inhibidores de COX-2 incluyen celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib, y valdecoxib.

Los términos "cáncer" se refieren a o describen la dolencia fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides malignas. Los ejemplos más particulares de este tipo de cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), 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: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides antimitóticos de origen vegetal, 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 (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, Número de Reg. CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (Número de Reg. CAS N° 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), Número de Reg. CAS 15663-27-1), carboplatino (CAS N° 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, Número de Reg. de CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, 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, Astra Zeneca), 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), lonafamib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, 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 y busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouana, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilomeamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); y 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; espongiostatina; 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 enedina (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma11, caliqueamicina omega1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína de enediina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorubicina, 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-mercaptapurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales como aminoglutimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico, tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazonico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; 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; edatraxato; 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) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de citosina en el nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de las proteína quinasa tal como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular aquellos que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, 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, tales 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, Corixa), 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 bivatuzumab, 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, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tetraxetano de tacatuzumab, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, celmoleucina de tucotuzumab, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

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, y técnicas de escisión enzimática del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos.

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.

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.

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. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

"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. Los diastereómeros incluyen isómeros geométricos, isómeros cis/trans y E/Z, y atropisómeros.

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

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 diaestereómeros, 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 1 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 como una 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.

La expresión "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.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", 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 sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinano, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metilen-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 precursor. 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.

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, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, y ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal 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.

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. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales 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, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina.

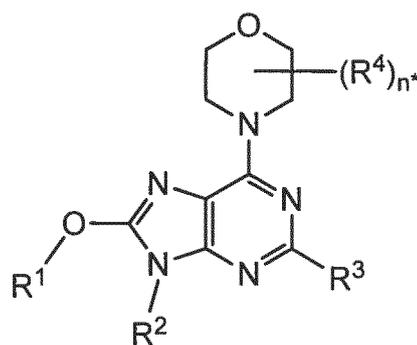
Las expresiones "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula (I)" incluyen compuestos de Fórmula I y estereoisómeros, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo compuestos de Fórmula I, también pretende representar hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

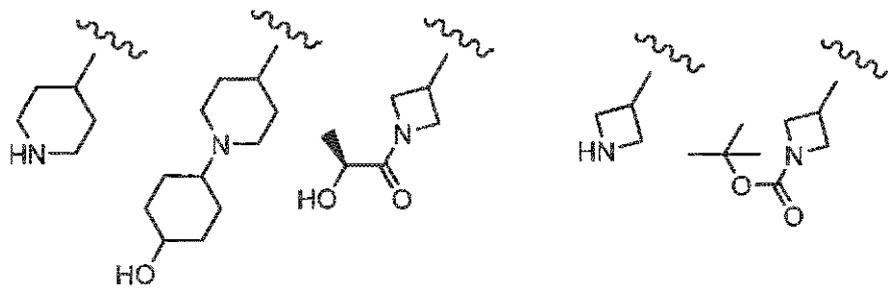
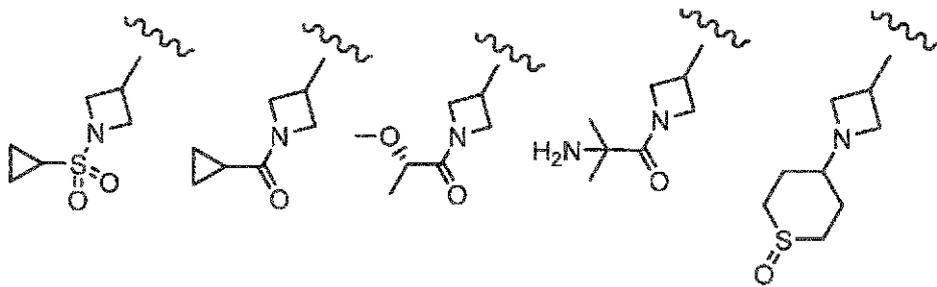
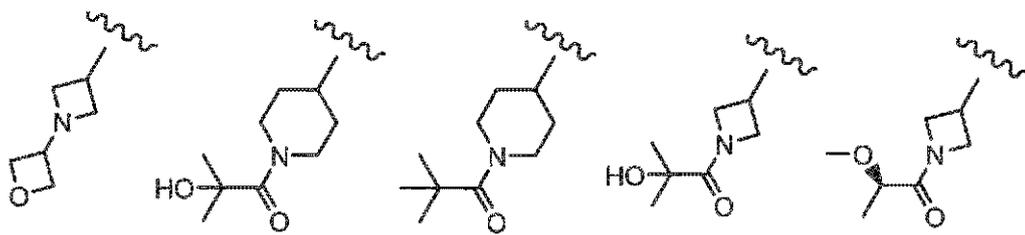
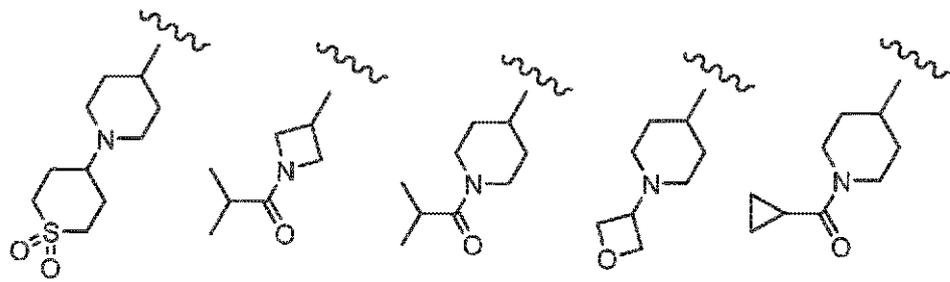
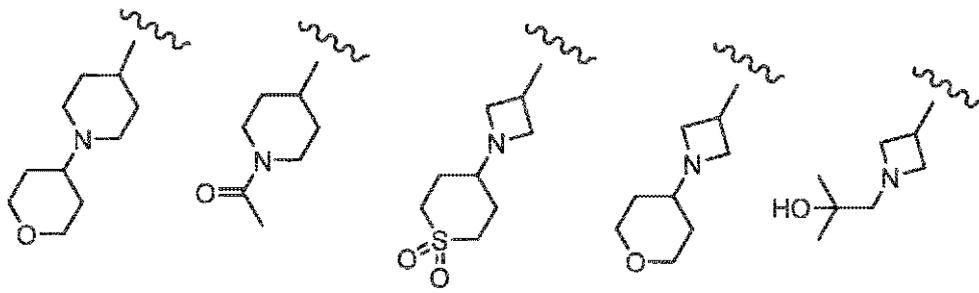
65

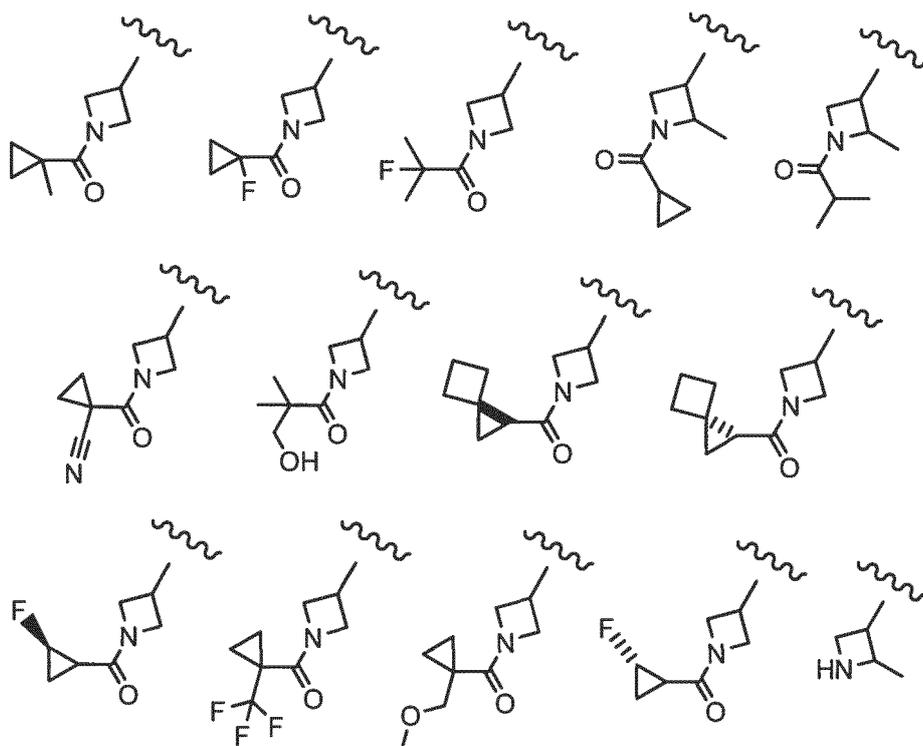
5 Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo compuestos de Fórmula I, también pretende representar formas marcadas isotópicamente de los compuestos, así como formar no marcadas. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto porque uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o
 10 número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15 N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl, y 125I. Se incorporan diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que existen isótopos radioactivos, tales como 3H, 13C y 14C. Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de
 15 cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un sólo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en tratamiento radioactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la invención pueden tener propiedades MFFC mejoradas (metabolismo de fármaco y farmacocinética), relacionadas con la distribución, metabolismo, y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad
 20 metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Un compuesto marcado con 18F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Generalmente, pueden prepararse compuestos de la presente invención y profármacos de los mismos isotópicamente marcados, realizando los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, 2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación
 25 reducidos, o una mejora en el índice terapéutico. En este contexto, se entiende se hace referencia a deuterio como un sustituyente en el compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular, pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de la presente invención, cualquier átomo designado específicamente como deuterio
 30 (D) pretende representar deuterio.

Un compuesto seleccionado entre la Fórmula I:



35 y estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R¹ se selecciona entre



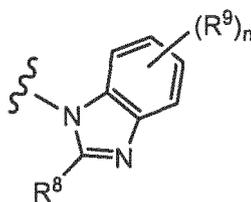


5

en las que la línea de puntos indica el sitio de unión;

R^2 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{12} , alquenido C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , -(alquilen C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), -(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -(alquilen C_1-C_{12})-C(=O)-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -(alquilen C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), y -(alquilen C_1-C_{12})-(heteroarilo con de 5 a 20 átomos de anillo), en el que alquilo, alquenido, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino, y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;

R^3 es un grupo heteroarilo bicíclico:



20

en el que la línea ondulada indica el sitio de unión, y en el que

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , alquenido C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo, arilo C_6-C_{20} , heteroarilo con de 5 a 20 átomos de anillo, -(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -NH-(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -N(alquilen C_1-C_{12})-(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -NH-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -O-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -NH-(carbociclilo C_3-C_{12}), -O-(carbociclilo C_3-C_{12}), F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(alquilo C_1-C_{12})$, $-CON(alquilo C_1-C_{12})_2$, $-CO_2(alquilo C_1-C_{12})$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_1-C_{12})$, $-N(alquilo C_1-C_{12})_2$, $-NHCO(alquilo C_1-C_{12})$, $-NHS(O)_2(alquilo C_1-C_{12})$, $-N(alquilo C_1-C_{12})S(O)_2(alquilo C_1-C_{12})$, $-OH$, $-O(alquilo C_1-C_{12})$, $-NHC(=O)NH(alquilo C_1-C_{12})$, $-SH$, $-S(alquilo C_1-C_{12})$, $-S(O)(alquilo C_1-C_{12})$, $-S(O)_2(alquilo C_1-C_{12})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(alquilo C_1-C_{12})$, y $-S(O)_2N(alquilo C_1-C_{12})_2$, en el que alquilo, alquenido, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre

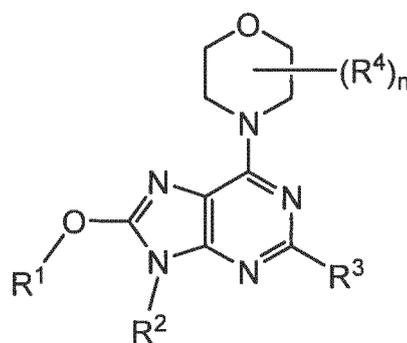
F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SH$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, y $-S(O)_2CH_3$; R^9 se selecciona independientemente

35

entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -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 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

5 R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃; y n* es 0, 1, 2, 3 o 4.

10 En la presente solicitud, los compuestos de Fórmula I pueden tener la estructura:



I

15 incluyendo estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂,

15 alqueniilo C₂-C₈,

alquinilo C₂-C₈,

arilo C₆-C₂₀,

heterociclilo C₂-C₂₀,

carbociclilo C₃-C₁₂,

20 heteroarilo C₁-C₂₀,

-(alquilen C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂),

-(alquilen C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀),

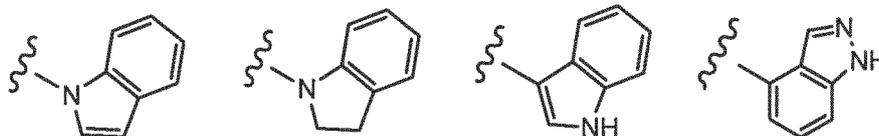
-(alquilen C₁-C₁₂)-arilo,

-(alquilen C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀),

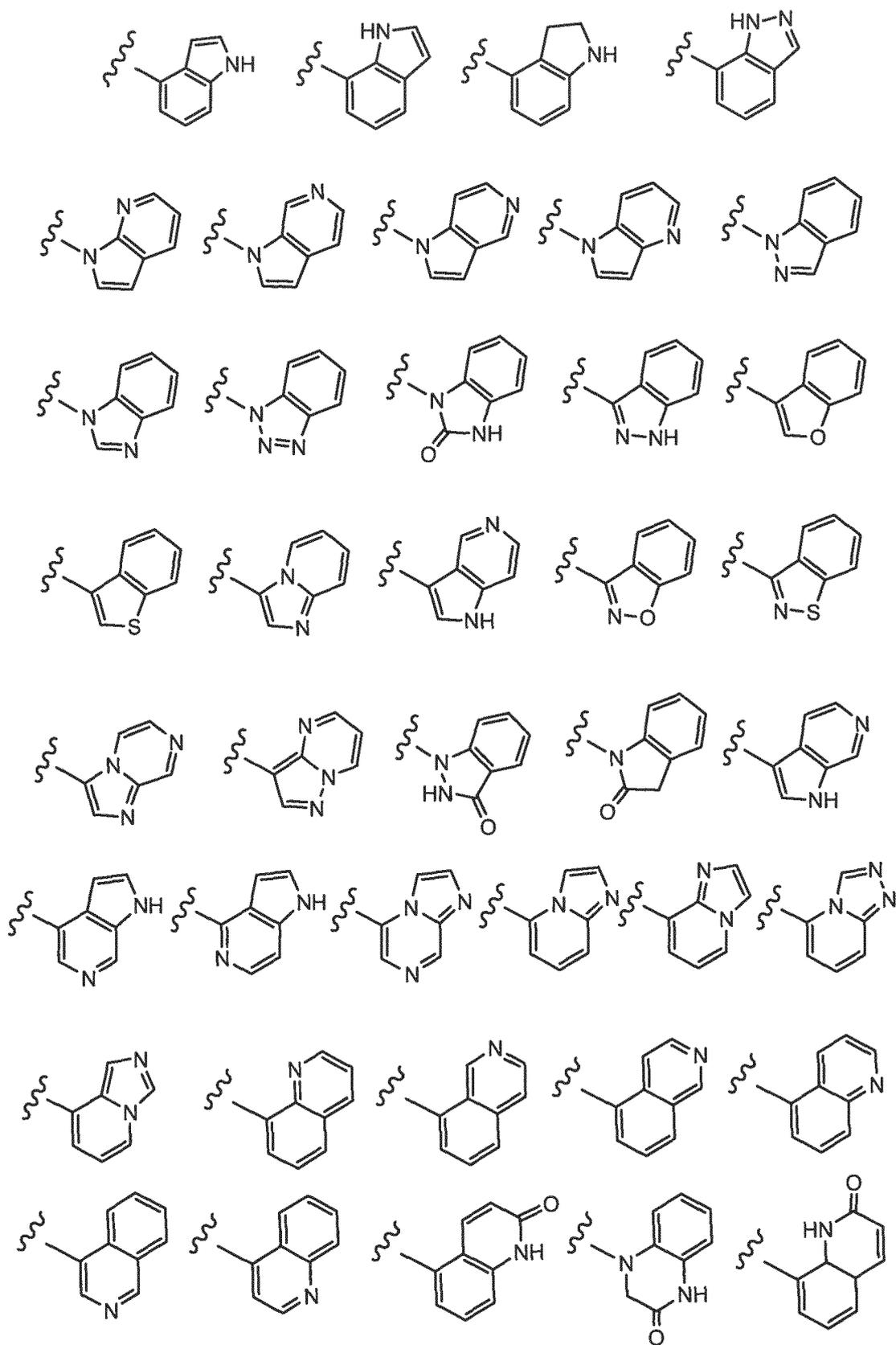
25 en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos R⁷;

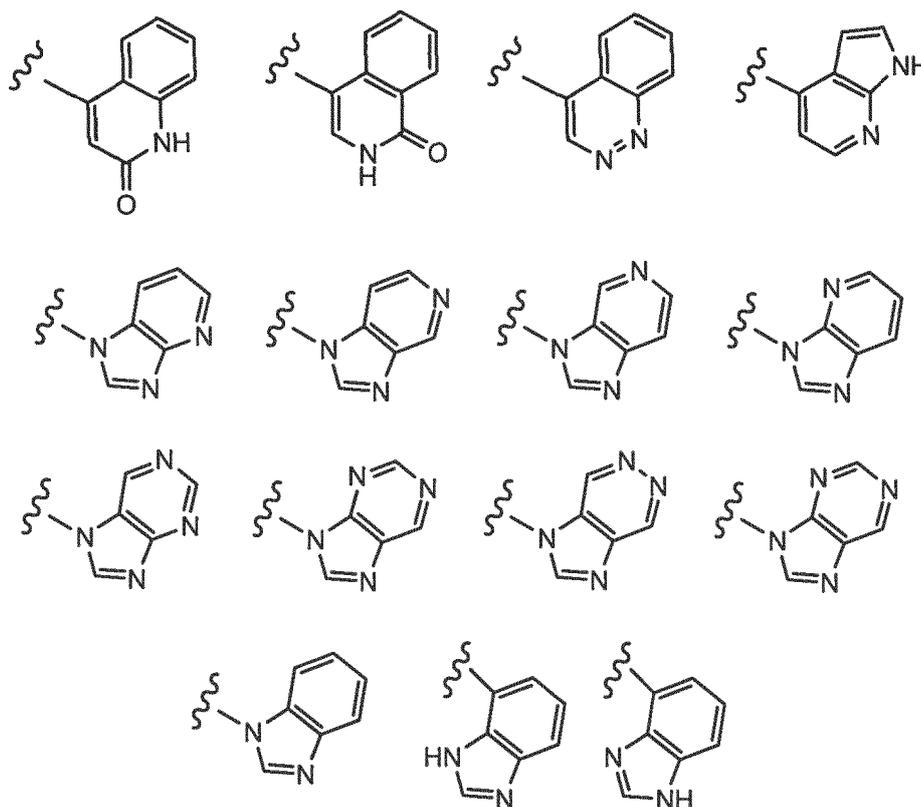
R⁷ es oxo, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -(alquilen C₀-C₃)CN, -(alquilenilo C₀-C₃)OR¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₃)SR¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₃)NR¹⁰R¹¹, -(alquilenilo C₀-C₃)OCF₃, -(alquilenilo C₀-C₃)CF₃, -(alquilenilo C₀-C₃)NO₂, -(alquilenilo C₀-C₃)C(O)R¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₃)C(O)OR¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₃)NR¹⁰C(O)OR¹¹, -(alquilen C₀-C₃)NR¹⁰C(O)NR¹¹, -(alquilen C₀-C₃)OC(O)NR¹⁰, -(alquilen C₀-C₃)C(O)NR¹⁰R¹¹, -(alquilen C₀-C₃)NR¹⁰C(O)R¹¹, -(alquilen C₀-C₃)S(O)₁₋₂R¹⁰, -(alquilen C₀-C₃)NR¹⁰S(O)₁₋₂R¹¹, -(alquilen C₀-C₃)S(O)₁₋₂NR¹⁰R¹¹, -(alquilen C₀-C₃)NR¹⁰S(O)₁₋₂NR¹⁰R¹¹, -(alquilen C₀-C₃)(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquilen C₀-C₃)(heterociclilo C₂-C₉), -(alquilen C₀-C₃)(heteroarilo C₁-C₉) o -(alquilen C₀-C₃)fenilo, en la que R⁷ está opcional e independientemente sustituido con halógeno, oxo, -CN, -OCF₃, -CF₃, -OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³ o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halógeno;

35 R² y R² se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquilen C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquilen C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquilen C₁-C₁₂)-C(=O)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquilen C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), y -(C)-(alquilen C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), en el que alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolino, y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo; R³ es un grupo heteroarilo bicíclico seleccionado entre:



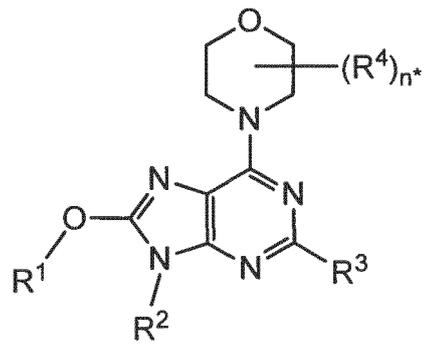
45



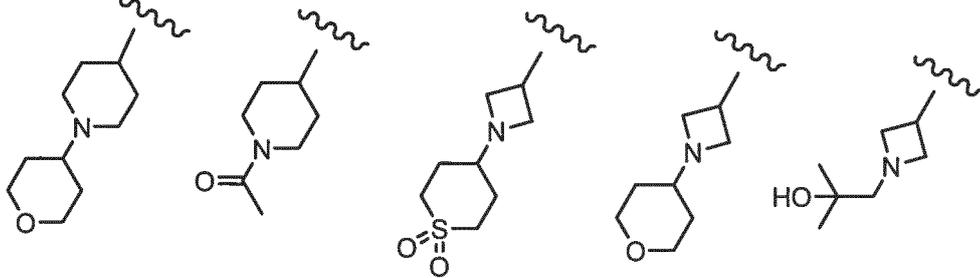


- 5 en el que la línea ondulada indica el sitio de unión, y en los que R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_{12} , alqueniilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} , heteroarilo C_1-C_{20} , $-(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})$, $-NH-(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})$, $-N(alquilo C_1-C_{12})-(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})$, $-NH-(heterociclilo C_2-C_{20})$, $-O-(heterociclilo C_2-C_{20})$, $-NH-(carbociclilo C_3-C_{12})$, $-O-(carbociclilo C_3-C_{12})$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(alquilo C_1-C_{12})$, $-CON(alquilo C_1-C_{12})_2$, $-CO_2(alquilo C_1-C_{12})$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_1-C_{12})$, $-N(alquilo C_1-C_{12})_2$, $-NHCO(alquilo C_1-C_{12})$, $-NHS(O)_2(alquilo C_1-C_{12})$, $-N(alquilo C_1-C_{12})S(O)_2(alquilo C_1-C_{12})$, $-OH$, $-O(alquilo C_1-C_{12})$, $-NHC(=O)NH(alquilo C_1-C_{12})$, $-SH$, $-S(alquilo C_1-C_{12})$, $-S(O)(alquilo C_1-C_{12})$, $-S(O)_2(alquilo C_1-C_{12})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(alquilo C_1-C_{12})$, y $-S(O)_2N(alquilo C_1-C_{12})_2$, en el que alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SH$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, y $-S(O)_2CH_3$;
- 10 R^4 se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$;
- 15 R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, heterociclilo C_1-C_{10} o heteroarilo C_1-C_{10} , en el que dichos R^{10} y R^{11} están opcional e independientemente sustituidos con halógeno, oxo, $-CN$, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{14}C(O)OR^{15}$, $-OC(O)NR^{14}$, $-S(O)_{1-2}R^{14}$, $-NR^{14}S(O)_{1-2}R^{15}$, o $-S(O)_{1-2}NR^{14}R^{15}$, o
- 20 R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, $-CF_3$ o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno;
- R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno; o
- 25 R^{12} y R^{13} se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, $-CF_3$ o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno;
- 30 R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno; o
- R^{14} y R^{15} se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, $-CF_3$ o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.
- 35 Debe entenderse además que cada realización que se refiere a un resto específico R^1 , R^2 , R^3 y R^4 como se describen en el presente documento, pueden combinarse con cualquier otra realización que se refiera a otro resto R^1 , R^2 , R^3 y R^4 como se describen en el presente documento.

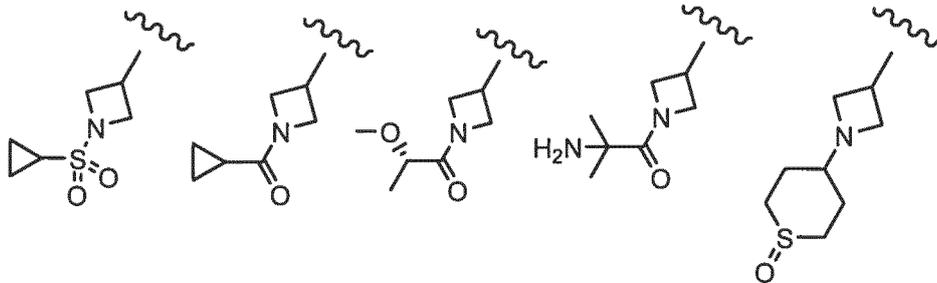
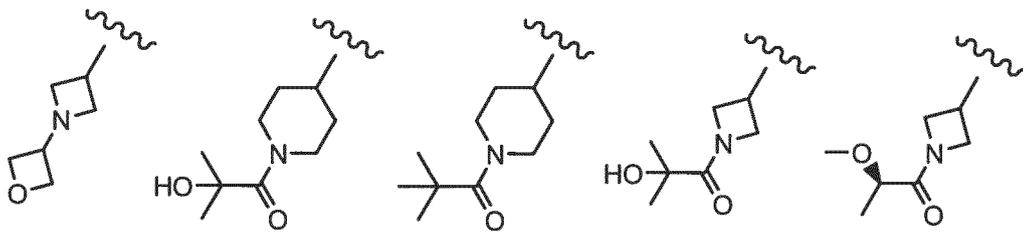
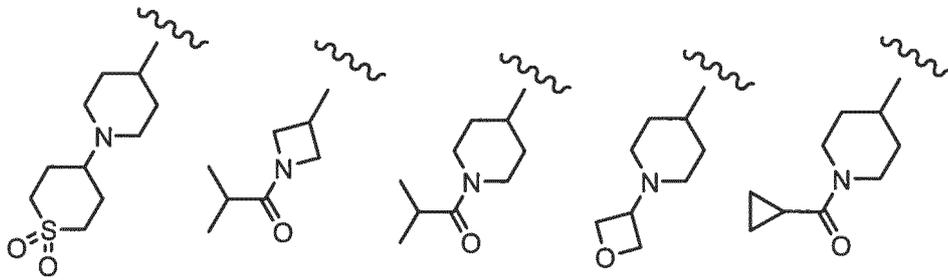
Un compuesto seleccionado entre la Fórmula I:



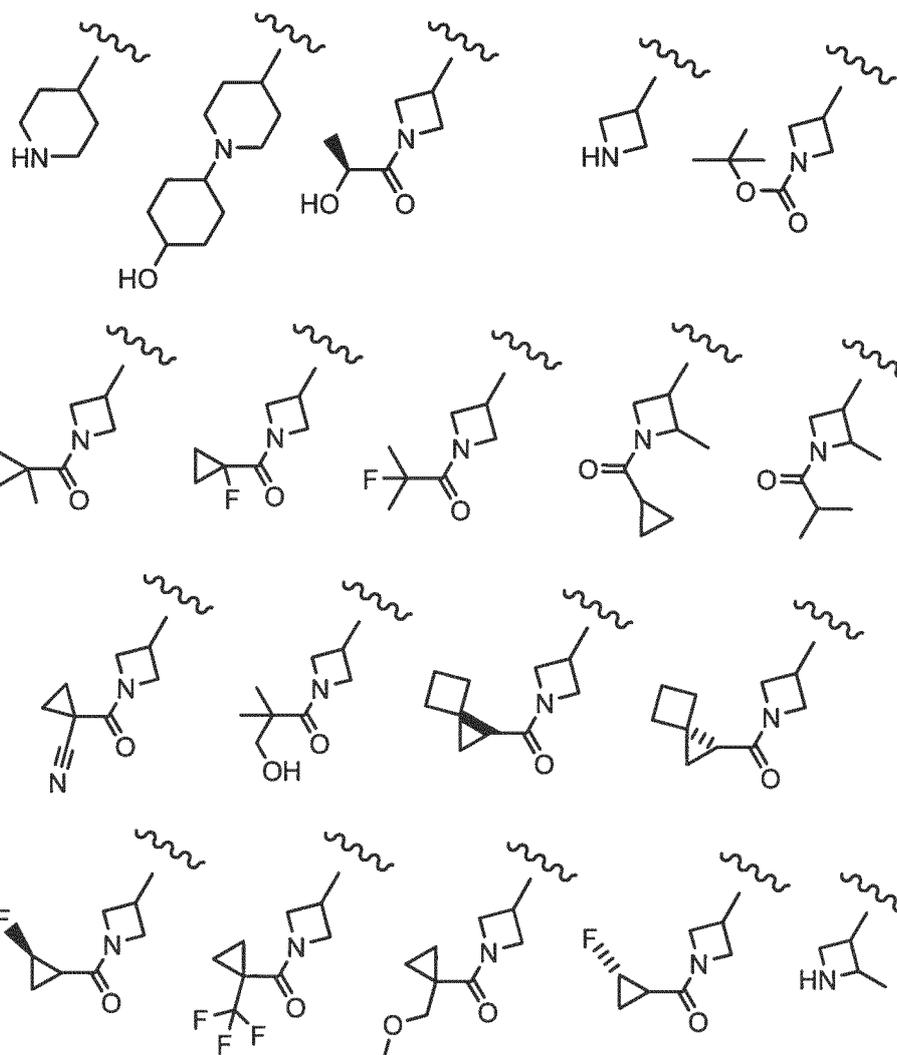
y estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R¹ se selecciona entre



5



10

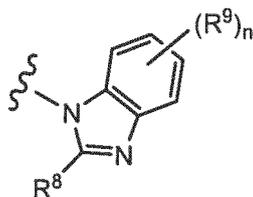


5

en las que la línea de puntos indica el sitio de unión;

- 10 R^2 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , -(alquilen C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}),
 -(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -(alquilen C_1-C_{12})-C(=O)-(heterociclilo con de 3 a 20
 átomos de anillo), -(alquilen C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), y -(alquilen C_1-C_{12})-(heteroarilo con de 5 a 20 átomos de anillo), en
 el que alquilo, alqueno, alquino, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente
 15 sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$,
 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$,
 $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$,
 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo,
 20 ciclobutilo, oxetanilo, morfolino, y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;
 R^3 es un grupo heteroarilo bicíclico:

20



en el que la línea ondulada indica el sitio de unión, y en el que

- 25 R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo con de 3 a 20 átomos
 de anillo, arilo C_6-C_{20} , heteroarilo con de 5 a 20 átomos de anillo, -(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos
 de anillo), -NH-(alquilen C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -N(alquil C_1-C_{12})-(alqueno
 C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -NH-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo),
 -O-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -NH-(carbociclilo C_3-C_{12}), -O-(carbociclilo C_3-C_{12}), F, Cl, Br, I, $-CN$,

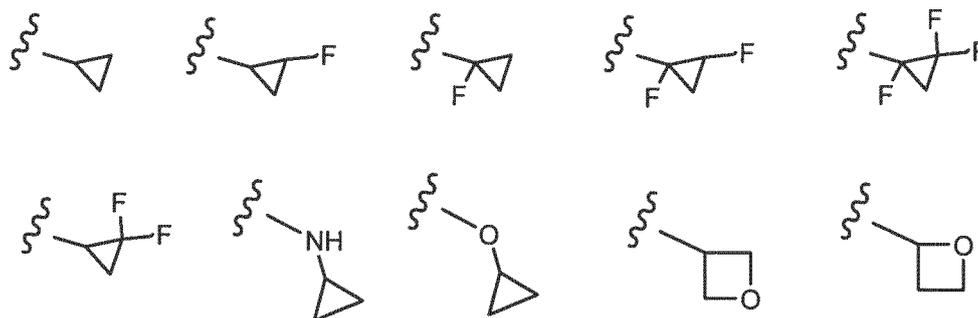
5 -CO₂H, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₁₂), -CON(alquilo C₁-C₁₂)₂, -CO₂(alquilo C₁-C₁₂), -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₁₂),
 -N(alquilo C₁-C₁₂)₂, -NHCO(alquilo C₁-C₁₂), -NHS(O)₂(alquilo C₁-C₁₂), -N(alquilo C₁-C₁₂)S(O)₂(alquilo C₁-C₁₂), -OH,
 -O(alquilo C₁-C₁₂), -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₁₂), -SH, -S(alquilo C₁-C₁₂), -S(O)(alquilo C₁-C₁₂), -S(O)₂(alquilo C₁-C₁₂),
 -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₁₂), y -S(O)₂N(alquilo C₁-C₁₂)₂, en el que alquilo, alqueno, alquino, alqueno,
 10 carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados
 independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂,
 -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SH, -SCH₃, -CH₂OCH₃, y -S(O)₂CH₃;
 R⁹ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂,
 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -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 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H,
 -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, N(CH₃)₂, -NHCOCH₃,
 -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃,
 -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃; y n* es 0, 1, 2, 3 o 4.

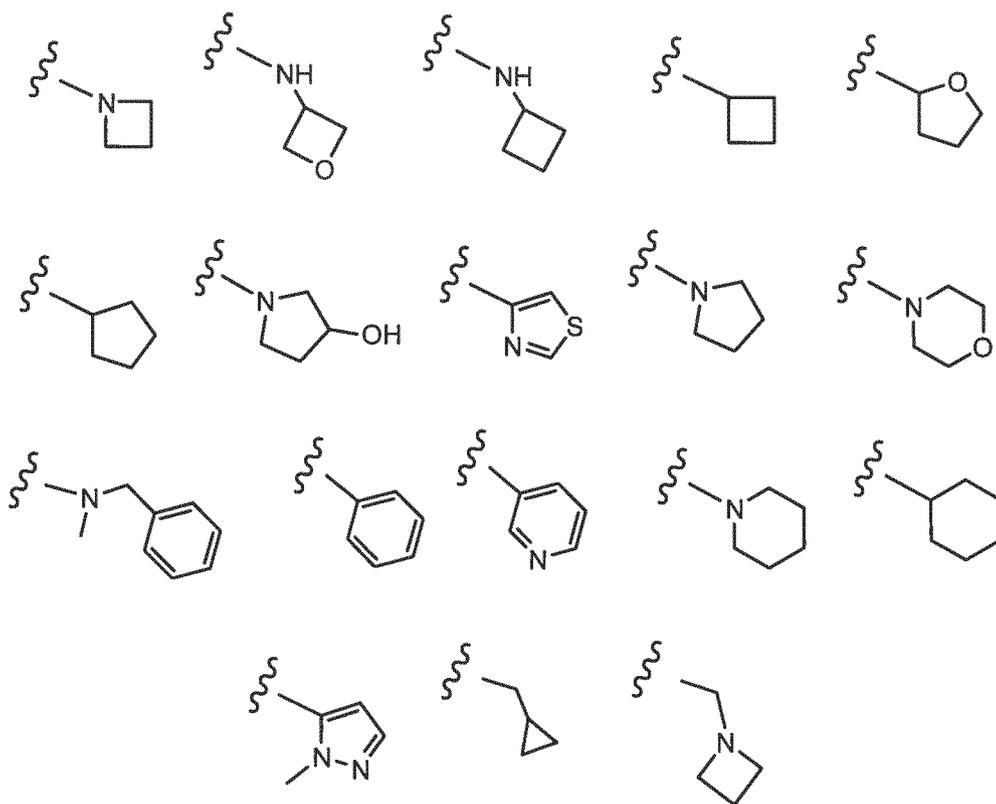
15 Las realizaciones ejemplares de R² incluyen alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂,
 -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃,
 -CH₂OCH₃, y -S(O)₂CH₃.

20 Las realizaciones ejemplares de R² incluyen CH₃.

25 R⁹ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂,
 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -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 n es 0, 1, 2, 3 o 4.

30 En determinadas realizaciones, R⁸ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂,
 -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CH₂CN, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH,
 -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH(OCH₃)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -C(CH₃)F, -C(CH₃)F₂,
 -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, NHCH₃,
 -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃,
 -NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃,
 -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂CH₃,
 35 y un grupo seleccionado entre





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

5 En determinadas realizaciones, n es 0.

Los compuestos de Fórmula I 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 diaestereómeros, 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 posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como mezclas de los mismos, están abarcadas dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros posicionales individuales como la mezcla de isómeros posicionales están también dentro del alcance de la presente invención.

En las estructuras que se muestran en el presente 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 sin solvatar, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como, y etanol, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como sin solvatar.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en formas tautoméricas diferentes, y todas esas formas están incluidas dentro del 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 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 reemplazados 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 pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno,

5 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, aquellos 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 proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una 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 siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de este documento más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos.

15 Las eficacias relativas de los compuestos de Fórmula I como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) se pueden establecer determinando las concentraciones a las cuales cada compuesto inhibe la actividad hasta una extensión predefinida y a continuación comparando los resultados. Normalmente, la determinación preferida es la concentración que inhibe el 50 % de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora del 50 % o "CI₅₀". La determinación de los valores de la CI₅₀ se puede llevar a cabo utilizando técnicas convencionales conocidas en la materia. En general, se puede determinar una CI₅₀ midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor en estudio. Los valores de actividad enzimática experimentalmente obtenidos se representaron gráficamente a continuación frente a las concentraciones de inhibidor utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra un 50 % de actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de la CI₅₀. De manera análoga se pueden definir otras concentraciones inhibidoras a través de las determinaciones de actividad adecuadas. Por ejemplo, en algunos escenarios puede ser deseable establecer un 90 % de concentración inhibidora, es decir, CI₉₀, etc.

25 Por consiguiente, se puede entender que un "inhibidor PI3K delta selectivo" se refiere a un compuesto que presenta una concentración inhibidora del 50 % (CI₅₀) con respecto a PI3K delta que es al menos 10 veces menor que el valor de la CI₅₀ con respecto a cualquiera o a todos los demás miembros de la Clase I de la familia PI3K.

30 Es posible determinar la actividad de la PI3 quinasa de los compuestos de Fórmula I mediante numerosos métodos de detección directos e indirectos. Se evaluaron determinados compuestos ilustrativos descritos en el presente documento para determinar su capacidad de inhibir las isoformas PI3K alfa, beta, gamma, y delta (Ejemplo 901). El intervalo de valores de la CI₅₀ para la inhibición de PI3K delta fue menor de 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10 μM (micromolar). Determinados compuestos ilustrativos de la invención tenían valores de la CI₅₀ inhibidora de PI3K delta menores de 10 nM. Los compuestos son selectivos para la isoforma p110 δ (delta), que es una PI3 quinasa de clase Ia, sobre otras PI3 quinasa de clase Ia, y de este modo son selectivos para la isoforma p110 δ comparado con la isoforma p110 α (alfa) y la isoforma p110 β (beta). En particular, son selectivos para p110 δ (delta) sobre p110 α (alfa). Los compuestos son también selectivos para la isoforma p110 δ sobre p110 γ (gamma), que es una clase Ib de quinasa. La selectividad mostrada por los compuestos de Fórmula I de la invención para p110 δ (delta) comparado con la isoforma p110 α (alfa) de la PI3 quinasa es al menos de 10 veces, como se ha ilustrado por las relaciones de los valores de la CI₅₀ bioquímicos (Ejemplo 901).

45 Determinados compuestos de Fórmula I pueden tener actividad antiproliferativa para tratar trastornos antiproliferativos tales como el cáncer. Los compuestos de Fórmula I pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden ser útiles para tratar pacientes humanos con cáncer. Los compuestos de Fórmula I pueden ensayarse para determinar la actividad de proliferación celular *in vitro* y de inhibición del crecimiento tumoral *in vivo* de acuerdo con los métodos en los documentos WO 2006/046031; US 2008/0039459; US 2008/0076768; US 2008/0076758; WO 2008/070740; WO 2008/073785.

50 La evaluación de la inmunosupresión inducida por fármacos mediante los compuestos de la invención se puede realizar usando los ensayos funcionales *in vivo*, tales como los modelos de la artritis inducida en roedores y del tratamiento terapéutico o profiláctico para evaluar la puntuación de la enfermedad, la respuesta de anticuerpos dependiente de linfocitos T (TDAR), y la hipersensibilidad de tipo retrasado (DTH). Otros sistemas *in vivo* incluyen modelos de murino de defensa del hospedador frente a infecciones o resistencia al tumor (Burlison GR, Dean JH, y Munson AE. *Methods in Immunotoxicology*, Vol. 1, Wiley-Liss, Nueva York, 1995) que se pueden tener en cuenta para elucidar la naturaleza o los mecanismos de inmunosupresión observados. Los sistemas de ensayo *in vivo* se pueden complementar mediante ensayos funcionales *in vitro* o *ex vivo* bien establecidos para la evaluación de la competencia inmune. Estos ensayos pueden comprender la proliferación de linfocitos B o linfocitos T en respuesta a mitógenos o antígenos específicos, medida de la señalización a través de la ruta PI3K en linfocitos B o T o líneas de linfocitos B o T inmortalizados, medida de los marcadores superficiales celulares en respuesta a la señalización de linfocitos B o linfocitos T, actividad de linfocitos citotóxicos naturales (NK), actividad de mastocitos, desgranulación de mastocitos, fagocitosis de macrófagos o actividad destructora, estallido oxidativo de neutrófilos y/o quimiotaxia. En cada uno de estos ensayos de determinación de la producción de citoquinas mediante células efectoras concretas (por ejemplo, se pueden incluir linfocitos, NK, monocitos/macrófagos, neutrófilos). Se pueden aplicar ensayos *in vitro* y *ex vivo* en ensayos preclínicos y clínicos utilizando tejidos linfáticos y/o sangre periférica (House RV. "Theory and practice of

cytokine assessment in immunotoxicology" (1999) *Methods* 19:17-27; Hubbard AK. "Effects of xenobiotics on macrophage function: evaluation in vitro" (1999) *Methods*; 19:8-16; Lebrech H, *et al* (2001) *Toxicology* 158:25-29).

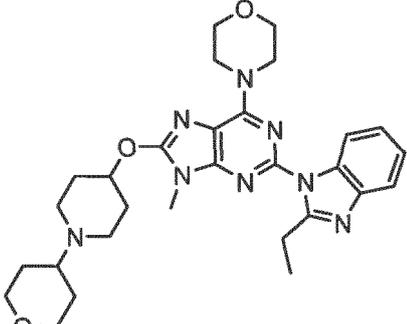
5 Un estudio detallado de 6 semanas de artritis inducida por colágeno (CIA) utilizando un mecanismo autoinmune que imita la artritis humana; modelos de rata y ratón (Ejemplo 902). La artritis inducida por colágeno (CIA) es uno de los modelos animales más comúnmente usado de artritis reumatoide humana (RA). La inflamación de las articulaciones, que se desarrolla en animales con CIA, se parece mucho a la inflamación, observada en pacientes con RA. El bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF) es un tratamiento eficaz de la CIA, tanto como una terapia muy eficaz en el tratamiento de pacientes con RA. La CIA está mediada por linfocitos T y anticuerpos (linfocitos B). Se cree que los macrófagos juegan un importante papel en la mediación del daño al tejido durante el desarrollo de la enfermedad. La CIA está inducida por animales inmunizados con adyuvante completo de Freund emulsificado con colágeno (CFA). Está muy frecuentemente inducida por la cepa DBA/1 de ratón, pero la enfermedad se puede inducir también en ratas Lewis.

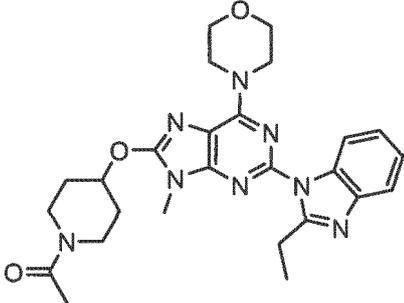
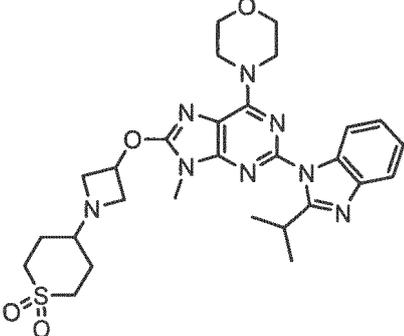
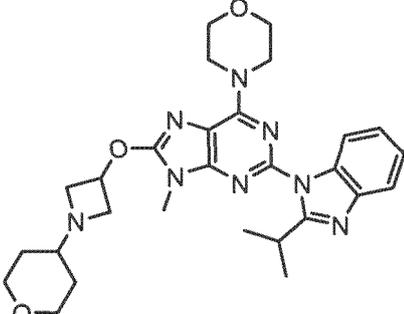
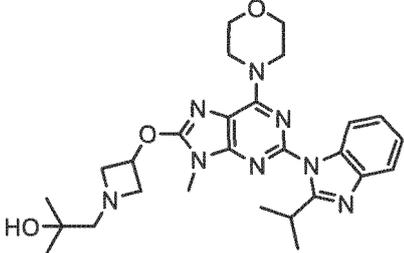
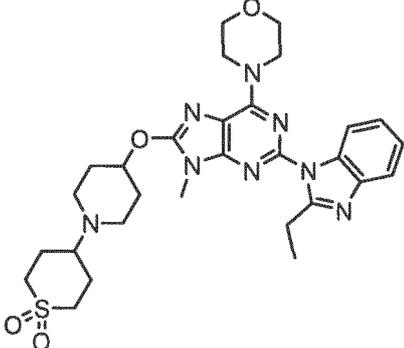
15 Existe una buena evidencia de que los linfocitos B juegan un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapéuticas basadas en proteínas que agotan los linfocitos B tales como Rituxán son eficaces contra las enfermedades inflamatorias impulsadas por autoanticuerpos tales como la artritis reumatoide (Rastetter *et al.* (2004) *Annu Rev Med* 55:477). CD69 es el marcador de activación temprana en leucocitos que incluye los linfocitos T, timocitos, linfocitos B, células NK, neutrófilos, y eosinófilos. El análisis de CD69 en sangre completa humana (Ejemplo 903) determina la capacidad de los compuestos para inhibir la producción de CD69 por los linfocitos B en sangre completa humana activada mediante la reticulación de IgM superficial con IgM humana dirigida contra F(ab')₂ de cabra.

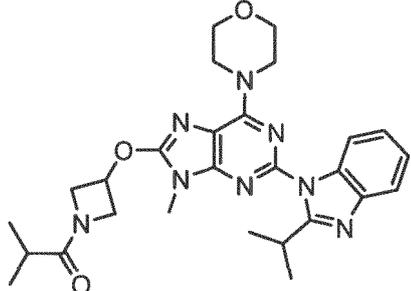
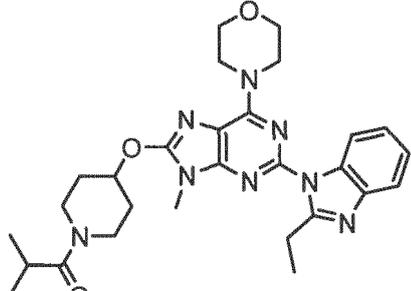
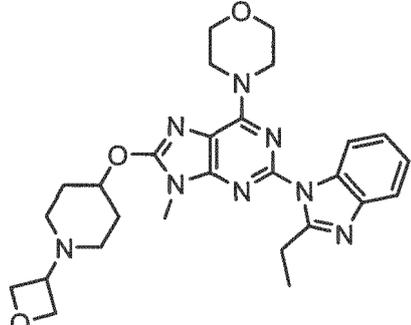
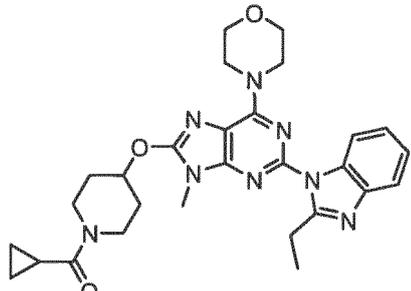
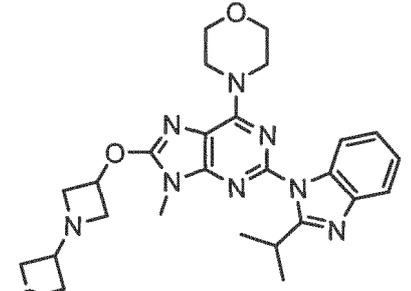
25 La respuesta del anticuerpo dependiente de linfocitos T (TDAR) es un análisis predictivo del ensayo de la función inmune cuando se tienen que estudiar los efectos inmunotóxicos potenciales de los compuestos. El ensayo de células formadoras de placas (PFC)-IgM, que utiliza glóbulos rojos de oveja (SRBC) como antígeno, es actualmente un ensayo normalizado ampliamente aceptado y validado. TDAR ha demostrado ser un ensayo muy predecible para la detección en ratones adultos de la inmunotoxicidad por exposición según la base de datos del programa de toxicología nacional de los EE.UU. (NTP) (M.I. Luster *et al* (1992) *Fundam. Appl. Toxicol.* 18:200-210). La utilidad de este ensayo se debe al hecho de que es una medida holística que implica varios componentes importantes de una respuesta inmune. Un TDAR es dependiente de las funciones de los siguientes compartimentos celulares: (1) células presentadoras de antígenos, tales como macrófagos o células dendríticas; (2) linfocitos T auxiliares, que son actores fundamentales en la génesis de la respuesta, así como una variación del isotipo; y (3) linfocitos B, que son las células efectoras finales y son responsables de la producción de anticuerpos. Los cambios químicamente inducidos en cualquier compartimento pueden producir cambios significativos en el TDAR total (M.P. Holsapple In: G.R. Burleson, J.H. Dean y A.E. Munson, Editores: *Modern Methods in Immunotoxicology*, Volumen 1, Wiley-Liss Publishers, Nueva York, MCB (1995), págs. 71-108). Generalmente, Este análisis se realiza tanto como un ELISA para la medida de los anticuerpos solubles (R.J. Smialowicz *et al* (2001) *Toxicol. Sci.* 61:164-175) o como un análisis de células formadoras de placas (o de anticuerpos) (L. Guo *et al* (2002) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 181:219-227) para detectar anticuerpos específicos de antígenos secretores de células plasmáticas. El antígeno de elección es cualquiera de antígenos de células completas (por ejemplo, eritrocitos de oveja) o antígenos de proteínas solubles (T. Miller *et al* (1998) *Toxicol. Sci.* 42:129-135).

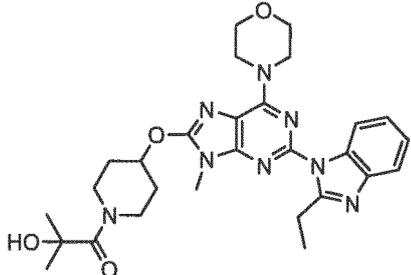
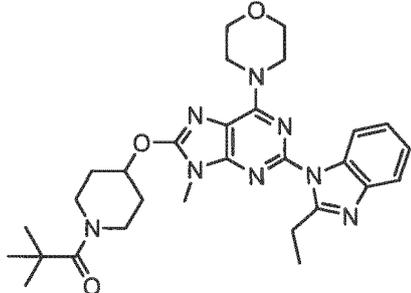
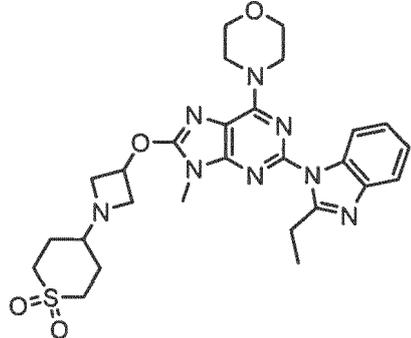
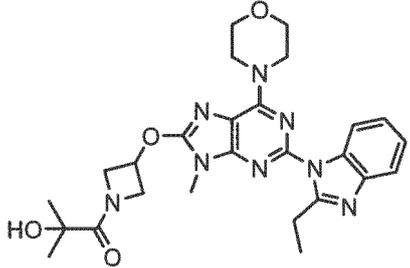
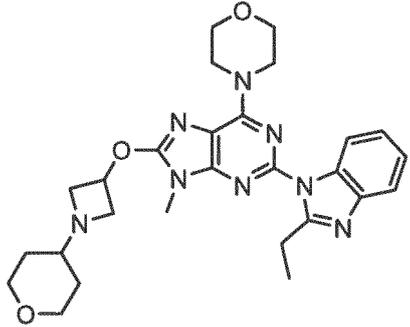
45 Los compuestos ejemplares de Fórmula I en la Tabla 1 y la Tabla 2 se prepararon, caracterizaron, y se ensayó su inhibición de PI3K delta y selectividad de acuerdo con los métodos de la presente invención, y tienen las siguientes estructuras y nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA).

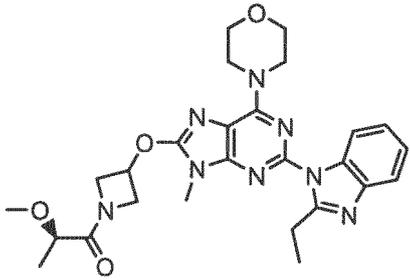
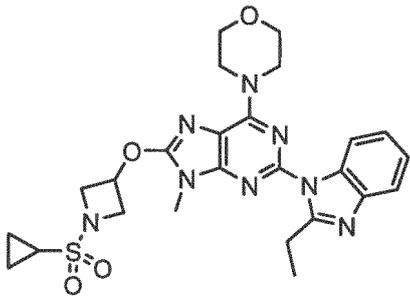
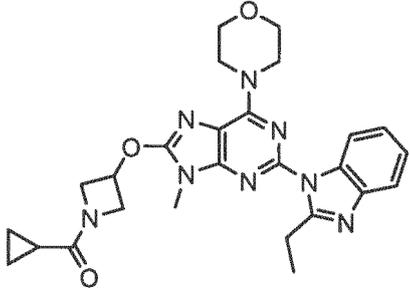
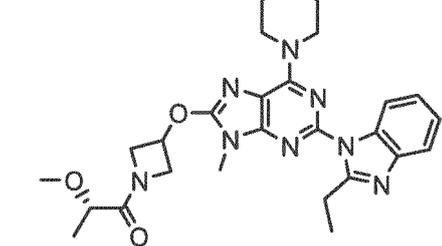
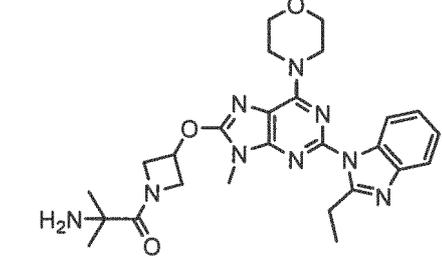
Tabla 1.

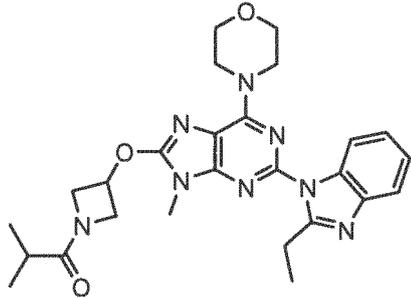
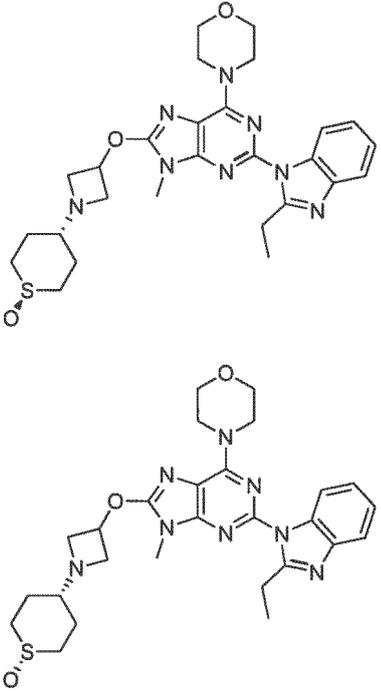
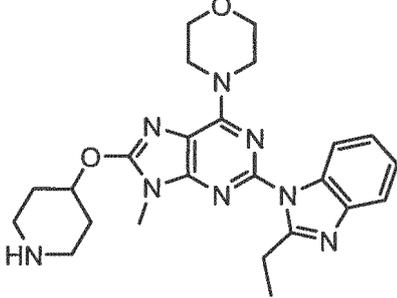
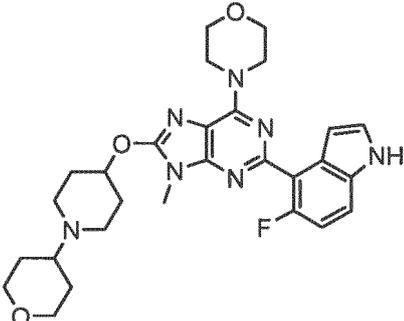
Nº	Estructura	Nombre
101		4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina

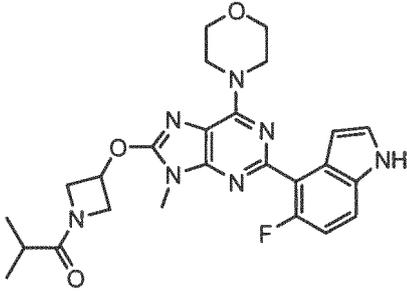
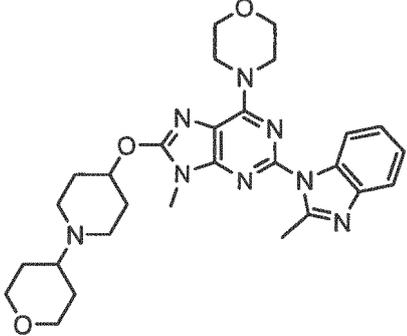
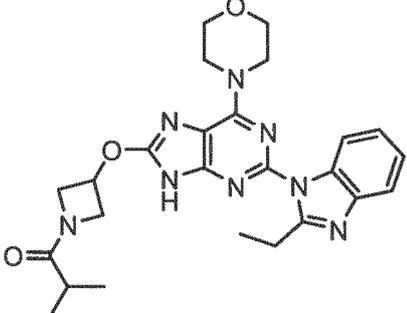
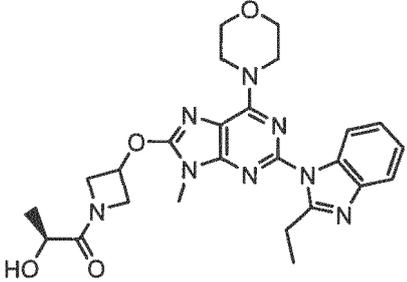
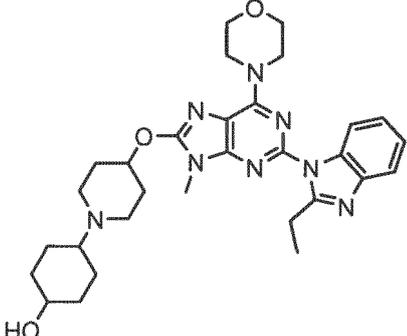
Nº	Estructura	Nombre
102		1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)etanona
103		4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina
104		4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina
105		1-(3-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-2-ol
106		4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina

Nº	Estructura	Nombre
107		1-(3-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
108		1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
109		4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina
110		ciclopropil(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)metanona
111		4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(oxetan-3-il)azetidin-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina

Nº	Estructura	Nombre
112		1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
113		1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona
114		4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopian-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina
115		1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
116		4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina

Nº	Estructura	Nombre
117		<p>(R)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metoxipropan-1-ona</p>
118		<p>4-(8-(1-(ciclopropilsulfonil)azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina</p>
119		<p>ciclopropil(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)metanona</p>
120		<p>(S)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metoxipropan-1-ona</p>
121		<p>2-amino-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo [d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona</p>

Nº	Estructura	Nombre
122		1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
123	<p>y</p> 	4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1-oxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)azetidin-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina
124		4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina
125		4-(2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-9-metil-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina (ejemplo de referencia)

Nº	Estructura	Nombre
126		1-(3-(2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (ejemplo de referencia)
127		4-(9-metil-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina
128		1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
129		(S)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
130		4-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)ciclohexanol

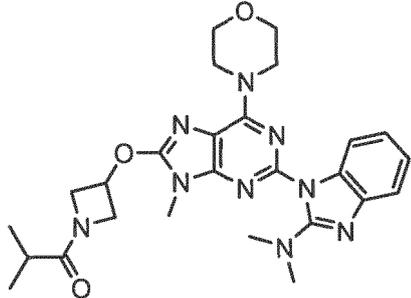
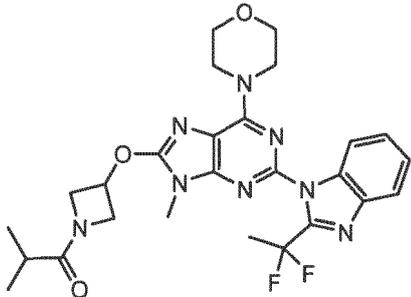
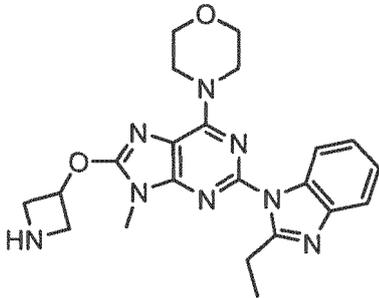
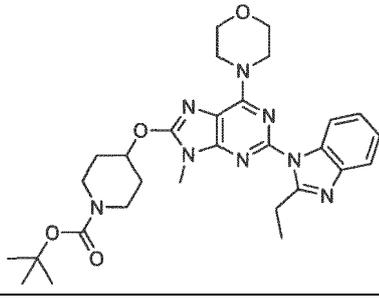
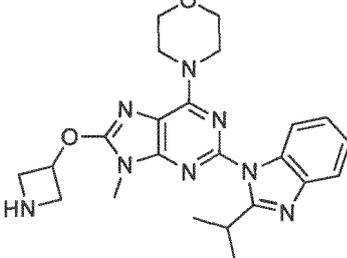
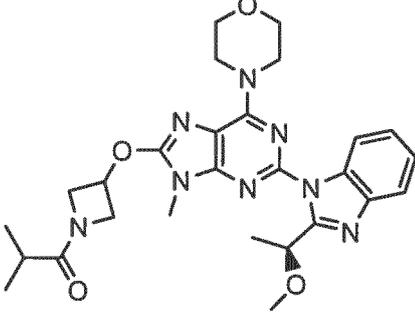
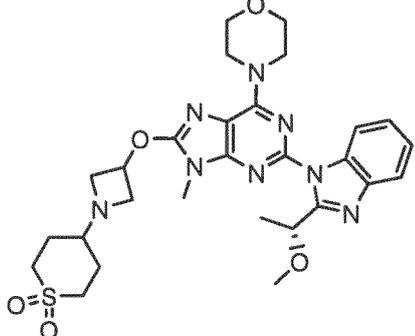
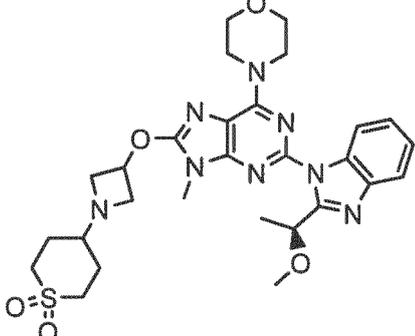
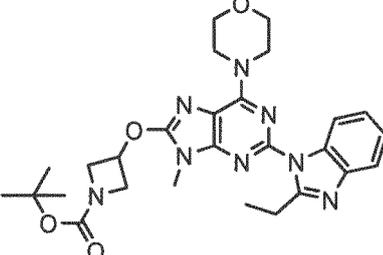
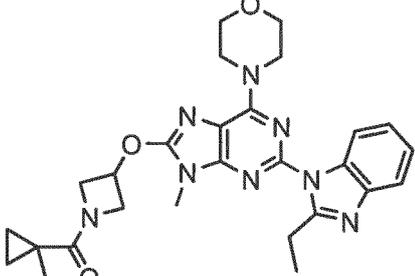
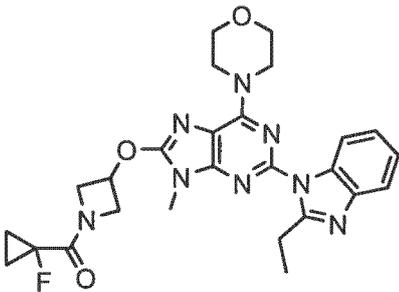
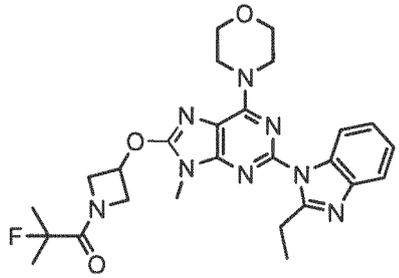
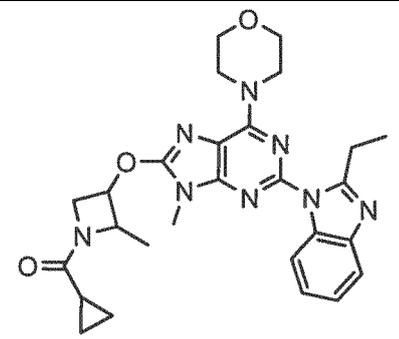
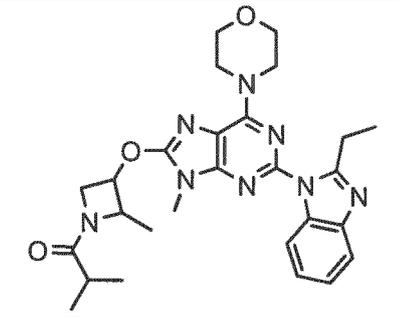
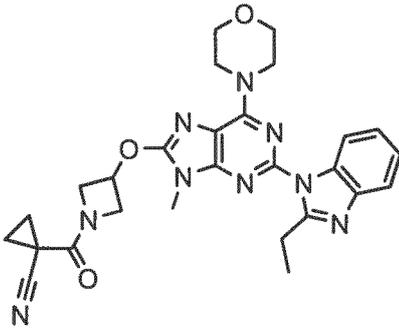
Nº	Estructura	Nombre
131		1-(3-(2-(2-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
132		1-(3-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-1H-benzo [d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
133		4-(8-(azetidin-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina
134		4-(2-(2-etil-1H-benzo [d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo
135		4-(8-(azetidin-3-iloxi)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina

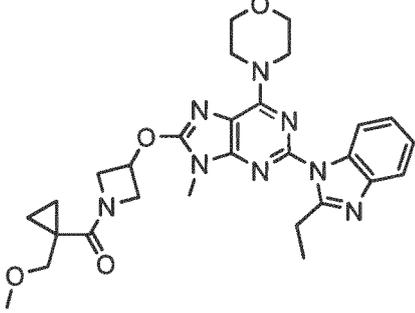
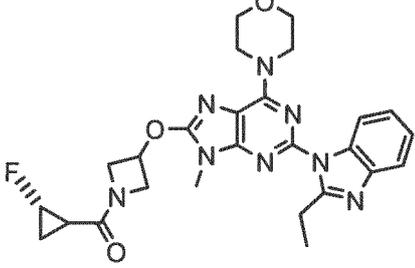
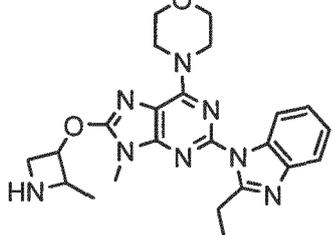
Tabla 2

<p>136</p>		<p>2-(1-(9-metil-6-morfolino-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidin-3-iloxi)-9H-purin-2-il)-1 H-benzo [d]imidazol-2-il)etanol</p>
<p>137</p>		<p>N,N-dimetil-1-(9-metil-6-morfolino-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidin-3-iloxi)-9H-purin-2-il)-1 H-benzo [d]imidazol-2-amina</p>
<p>138</p>		<p>1-(3-(2-(2-(2-hidroxietyl)-1H-benzo d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona</p>
<p>139</p>		<p>4-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidin-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina</p>
<p>140</p>		<p>(R)-1-(3-(2-(2-(1-metoxietyl)-1H-benzo [d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona</p>

<p>141</p>		<p>(S)-1-(3-(2-(2-(1-metoxietil)-1H-benzo [d] imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona</p>
<p>142</p>		<p>(R)-4-(2-(2-(1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina</p>
<p>143</p>		<p>(S)-4-(2-(2-(1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina</p>
<p>144</p>		<p>3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>
<p>145</p>		<p>(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)(1-metilciclopropil)metanona</p>

146		(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)(1-fluorociclopropil)metanona
147		1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona
148		ciclopropil(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)-2-metilazetidin-1-il)-metanona
149		1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)-2-metilazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
150		1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidin-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo

<p>151</p>		<p>1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidina-1-il)-3-idroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona</p>
<p>152</p>		<p>(S)-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidina-1-il)(espiro[2.3]hexan-1-il)metanona</p>
<p>153</p>		<p>(R)-(3-(2-(2-etil-1H-benzo [d] imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidina-1-il)(espiro[2.3]hexan-1-il)metanona</p>
<p>154</p>		<p>(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidina-1-il)((2R)-2-fluorociclopropil)metanona</p>
<p>155</p>		<p>(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidina-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanona</p>

156		(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)(l-(metoximetil)ciclopropil)metanona
157		(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)((2S)-2-fluorociclopropil)metanona
158		4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(2-metilazetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina

Los compuestos de Fórmula I 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 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 Fórmula I. 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.

los compuestos de Fórmula I de la presente solicitud son útiles para tratar a un paciente humano o animal que padece una enfermedad o trastorno que surge a partir de un crecimiento, función o comportamiento celular anómalo, asociado con la PI3 quinasa, en particular con la isoforma p110δ (delta) de la PI3 quinasa tal como un trastorno inmune, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, un trastorno metabólico/endocrino o un trastorno neurológico, puede tratarse de esta manera mediante un método que comprende la administración al anterior de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. Un paciente humano o animal que padece cáncer puede tratarse también mediante un método que comprende la administración al anterior de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. La dolencia del paciente puede por tanto atenuarse o mejorarse.

Otro aspecto de la solicitud proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la prevención, el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad. En una realización, la enfermedad se selecciona entre cáncer,

trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa.

5 Otro aspecto de la solicitud proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad. En una realización, la enfermedad se selecciona entre cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa.

10 Los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles para el diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o el tratamiento de células de mamíferos, organismos, o dolencias patológicas asociadas, tal como la inflamación sistémica y local, enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la inmunosupresión, rechazo de trasplante de órgano, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus sistémico eritematoso, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, escleroderma/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), vasculitis producida por anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, y para los efectos generales de protección de las articulaciones.

15 Los métodos de aplicación incluyen también tratar dichas enfermedades como enfermedades artríticas, tales como artritis reumatoide, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis; enfermedad de Behcet; septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia gram negativa, septicemia gram positiva, y síndrome de choque tóxico; síndrome de lesión orgánica múltiple secundario a septicemia, trauma, o hemorragia; trastornos oftálmicos tales como conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, uveítis, y oftalmopatía asociada a tiroideas; granuloma eosinófilo; trastornos pulmonares o respiratorios tales como asma, bronquitis crónica, rinitis alérgica, SRDA, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía, bronquiectasis, y toxicidad pulmonar por oxígeno; lesión del miocardio por reperfusión, cerebro, o extremidades; fibrosis tales como fibrosis quística; formación de queloides o formación de tejido de cicatrización; aterosclerosis; enfermedades autoinmunes, tales como lupus sistémico eritematoso (LSE), tiroiditis autoinmune, esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes, y síndrome de Reynaud; y trastornos de rechazo al trasplante tales como GVDH y rechazo al aloinjerto; glomerulonefritis crónica; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad inflamatoria crónica del intestino (CIBD), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enterocolitis necrotizante; dermatosis inflamatoria tal como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, o urticaria; fiebre y mialgias debidas a infección; trastornos inflamatorios del sistema nervioso central o periférico tales como meningitis, encefalitis, y lesión cerebral o de la médula espinal debida a trauma menor; síndrome de Sjogren; enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por el complejo antígeno-anticuerpo; choque hipovolémico; diabetes mellitus Tipo 1; hipersensibilidad aguda y retrasada; estados de enfermedad debidos a discrasia de leucocitos y metástasis; lesión térmica; síndromes asociados a transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citoquinas.

20 Los métodos de la solicitud pueden tener utilidad en el tratamiento de sujetos que están o que pueden someterse a una lesión por reperfusión, es decir, lesión resultante de situaciones en las que el tejido o el órgano experimentan un periodo de isquemia seguido por reperfusión. El término "isquemia" se refiere a una anemia localizada del tejido debido a la obstrucción de la entrada de sangre arterial. La isquemia transitoria seguida por reperfusión da como resultado de forma característica la activación y transmigración de neutrófilos a través del endotelio de los vasos sanguíneos en el área afectada. La acumulación de neutrófilos activados da como resultado a su vez una generación de metabolitos de oxígeno reactivo, cuyos componentes dañan el tejido u órgano implicado. Este fenómeno de "lesión por reperfusión" está comúnmente asociado con dolencias tales como ictus vascular (que incluyen la isquemia global y focal), choque hemorrágico, isquemia o infarto de miocardio, trasplante de órganos, y vasoespasma cerebral. A modo de ilustración, la lesión por reperfusión se produce a la finalización de los procedimientos de derivación cardiaca o durante la parada cardiaca cuando el corazón, cuando tras la evitación de la llegada de sangre, comienza a reperfundir. Se espera que la inhibición de la actividad de PI3K delta pueda dar como resultado cantidades menores de lesiones de reperfusión en dichas situaciones.

25 Para usar un compuesto de Fórmula I 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.

30 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los transportadores, 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, y agua. 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 una variedad de 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, y cilindros metálicos. 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 Fórmula que tiene el grado deseado de pureza puede opcionalmente mezclarse con diluyentes, transportadores, 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, con el intervalo inicial típico de compuesto usado estando entre 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, transportadores, 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 activos farmacéuticos también puede 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, microsferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación continua de los compuestos de Fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación continua incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, matrices que tienen 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 transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de un compuesto de Fórmula I adecuadas para su administración por vía oral se pueden preparar en unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I. Se pueden preparar comprimidos por compresión del principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, 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 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 un compuesto de Fórmula I previstas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para fabricar 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 granulantes y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; 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.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se pueden aplicar 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, los principios activos pueden 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 agua en aceite. 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, incluyendo una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con una grasa y un aceite. Un emulsionante hidrófilo incluido junto con un emulsionante lipófilo actúa como estabilizante. 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 bencilico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de Fórmula I contienen el material activo 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, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos que se producen naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquilen 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, heptadecaetiloxietanol), 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.

5 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I 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 suave no volátil incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de los inyectables.

20 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material transportador para producir una forma de dosificación 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 disolución acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de disolución a fin de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

30 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.

35 Las formulaciones adecuadas para administración tópica sobre el ojo también incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, 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.

40 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 colutorios que comprenden el principio activo en un transportador líquido adecuado.

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

50 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.

55 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.

60 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 transportador 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 son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada, del principio activo.

65

La invención comprende además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo tal como se ha definido anteriormente junto con un portador veterinario para el anterior. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y puede tratarse de un material sólido, líquido o gaseoso que son por otra parte inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, por vía oral o cualquier otra ruta deseada.

Los compuestos de Fórmula I pueden emplearse solos o combinados con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, tal como una inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se combina en una formulación farmacéutica en combinación, o pauta terapéutica como terapia de combinación, con un segundo compuesto terapéutico que tiene propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que es útil para tratar una inflamación, trastorno de la respuesta inmune, o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio tipo AINE. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterapéutico. El segundo compuesto de la formulación farmacéutica en combinación o pauta terapéutica tiene preferiblemente actividades complementarias del compuesto de Fórmula I 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 de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, junto con un agente terapéutico tal como un AINE.

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 independientes o una formulación farmacéutica individual, 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 de cualquiera de los anteriores agentes administrados simultáneamente son las usadas en la actualidad, y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recientemente identificado y otros agentes terapéuticos o tratamientos.

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 separadas, cápsulas o píldoras separadas, o en 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 particular del tratamiento, un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se puede combinar con otros agentes terapéuticos, hormonales o de anticuerpos tales como se describe en la presente memoria, así como combinarse 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 de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el uso de al menos otro tratamiento contra el cáncer. Las cantidades del compuesto o compuestos de Fórmula I y el resto de agente o agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y los calendarios de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

También comprendido en el alcance de la presente invención se encuentran los productos metabólicos de la Fórmula I *in vivo* descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, y escisión enzimática del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de Fórmula I, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos.

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.

5 En otra realización de la solicitud, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. En una realización de la solicitud, el kit comprende un envase que comprende un compuesto de Fórmula I. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto, en o asociado con el recipiente. 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. Los envases adecuados incluyen por ejemplo, frascos, viales, jeringas, paquetes blíster, etc. El envase puede estar formado a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. En envase puede contener un compuesto de Fórmula I o una formulación del mismo que es efectiva para tratar la dolencia y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un detenedor perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un principio activo de la composición es un compuesto de Fórmula I. La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar la dolencia de elección, tal como el cáncer. Además, la etiqueta o el prospecto pueden indicar que el paciente a tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o acontecimiento neurotraumático. En una realización, las etiquetas o los prospectos indican que la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se puede usar para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anómalo. La etiqueta o el prospecto pueden indicar también que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. Como alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), suero salino tamponado con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

El kit puede comprender además instrucciones para administrar el compuesto de Fórmula I y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

En otra realización de la solicitud, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente numerosas dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una ficha que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase de tipo blíster". Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo, en la forma de números, letras, u otras marcas o con un calendario inserto, que designa los días en el calendario de tratamiento en los que se han de administrar las dosis.

De acuerdo con una realización de la solicitud, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de Fórmula I incluido en su interior; y opcionalmente (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica incluida en su interior, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), suero salino tamponado con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

En algunas otras realizaciones de la solicitud en las que el kit comprende una composición de Fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas tales como una botella dividida o un envase de hojas dividido, sin embargo, las composiciones separadas pueden estar contenidas en un único, recipiente sin dividir. Normalmente, el kit comprende instrucciones para administrar los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando se administran preferentemente los componentes separados en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico a cargo del tratamiento.

60 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, en particular a la luz de la descripción contenida en el presente documento, y a aquellos para otros heterociclos descritos en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, 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). 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, preparados por los métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y. (ed. 1967-2006), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo sus suplementos (también disponibles mediante la base de datos en línea de Beilstein).

Los compuestos de purina de Fórmula I pueden prepararse fácilmente usando 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; documento US 6743919; documento US 5332744; documento US 4728644; documento US 3016378; documento US 2008/0058297; documento US 2003/0139427; documento WO 2008/043031).

Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula I y los reactivos e intermedios necesarios son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos 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.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Pueden prepararse bibliotecas de compuestos de Fórmula I mediante un enfoque combinatorio de separación y mezcla "split and mix" o mediante múltiples síntesis paralelas usando química de fase de solución o de fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por tanto, 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.

Un compuesto de purina puede prepararse usando 2,4,8-tricloropurina como material de partida. Los tres grupos cloro pueden desplazarse mediante diversos sustituyentes. Más específicamente, el grupo cloro más reactivo (es decir, cloro en la posición 4) se sustituye con un grupo morfolino para formar morfolinopurina.

Con propósitos ilustrativos, los Esquemas 1 - 5 muestran métodos generales para preparar compuestos de purina de Fórmula I, así como intermedios clave. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos y se describen en los Procedimientos Generales, Ejemplos, Esquemas, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos ejemplares preparados mediante los métodos descritos pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos conocidos para 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.

En los métodos de preparación de compuestos de Fórmula I, puede ser ventajoso separar productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican al grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la materia. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar una diversidad de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa o fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; aparatos y métodos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho de movimiento simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o espesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otras clase de métodos de preparación implican el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o producir de otro modo, un producto deseado separable, material de partida sin reaccionar, o subproducto de reacción. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbono activado, tamices moleculares, o medios de intercambio iónico. 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 de corona, o reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX). La selección de los métodos de separación adecuados depende de la naturaleza de los materiales implicados, tales como, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase.

Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos para 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 diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales 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 la presente invención. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

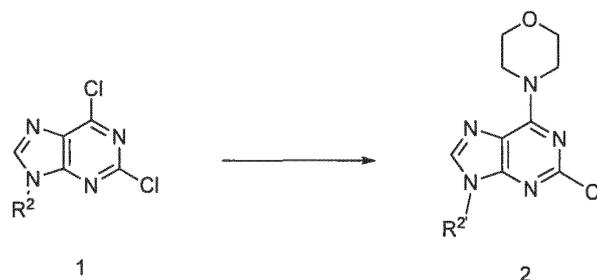
Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método, tal como formación de diastereómeros, usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of 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 por 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).

Por el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estriquina, y α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), 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 una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- β -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN ^1H para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Pueden separarse y aislarse diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos por cromatografía de fase normal y de fase inversa, siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse 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.

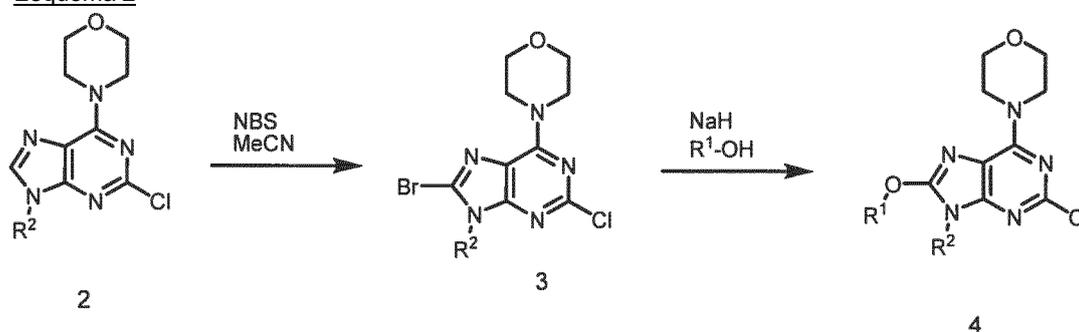
PROCEDIMIENTOS PREPARATIVOS GENERALES

Esquema 1



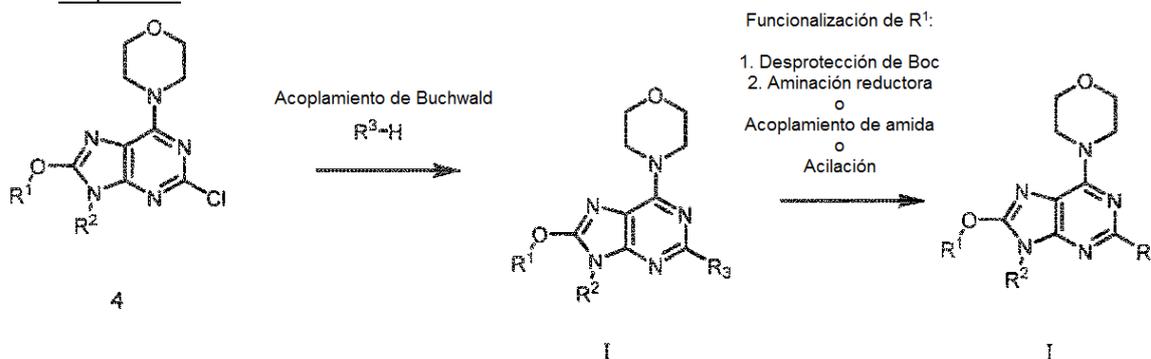
5 El Esquema 1 muestra la preparación de intermedios de cloropurina (2), en los que R² se ha definido en el presente documento para la Fórmula I. Un intermedio de 2,6-dicloro purina (1) (1 equiv) (por ejemplo, la cloropurina disponible en el mercado en la que R² es metilo), en un disolvente, tal como etanol, puede hacerse reaccionar con una amina (1,1 equiv.), tal como morfolina, en presencia de una base no nucleófila, tal como trietilamina (1,5 equiv.). Como alternativa, puede usarse acetonitrilo como el disolvente y puede usarse carbonato potásico como la base. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora o durante una noche, los volátiles pueden retirarse al vacío y el residuo repartirse entre DCM y salmuera. Si la mezcla es insoluble, puede someterse a ultrasonidos y el producto sólido recogerse por filtración. El secado con sulfato de magnesio y la evaporación de los disolventes da 2-cloro-4-morfolinilpurinas (2).

Esquema 2



20 El Esquema 2 muestra un método general para la preparación de intermedios (4) para preparar compuestos de Fórmula I. Las purinas cloradas (2) pueden bromarse usando N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo para dar bromo-cloro purinas (3). Las bromo-cloro purinas pueden derivatizarse mediante sustitución nucleofílica del grupo bromo para grupos R¹O- usando una base, tal como NaH para formar cloro purinas (4). Las cloro purinas (4) pueden derivatizarse adicionalmente en la posición del cloro en diversas condiciones como se describe en el presente documento.

Esquema 3

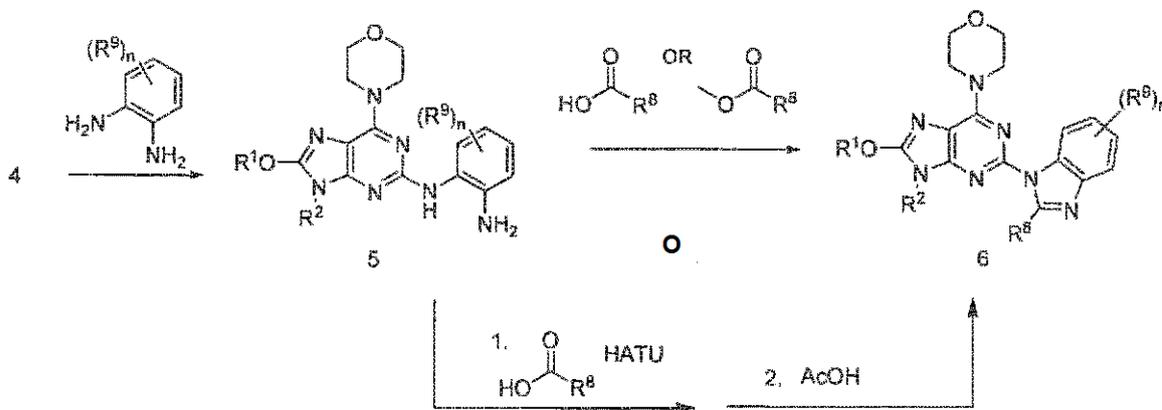


30 El Esquema 3 ilustra un método de formación de compuestos de Fórmula I. Las cloro purinas (4) (1 mmol) pueden acoplarse con R³-H (por ejemplo, en el que R³ es bencimidazol-1-ilo) (1,03 - 1,30 mmol), en condiciones de Buchwald, por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (0,02 - 0,05 mmol), XPhos (0,10 - 0,20 mmol), carbonato de cesio (2 mmol) en DMF (7-10 ml) con calentamiento en microondas a 140-150 °C durante 30 minutos para formar purinas de Fórmula I. Las purinas de Fórmula I pueden purificarse adicionalmente diluyendo con EtOAc, filtrando los contenidos de

la reacción, concentrando y purificando con cromatografía ultrarrápida o HPLC de fase inversa. Las purinas de Fórmula I pueden derivatizarse adicionalmente en transformaciones posteriores para funcionalizar R¹, por ejemplo, desprotegiendo cualquiera de los grupos funcionales protegidos (por ejemplo, desprotegiendo grupos amina protegidos con BOC, seguido de etapas adicionales, tales como aminación reductora, acoplamiento de amida o acilación para formar compuestos adicionales de Fórmula I.

5

Esquema 4

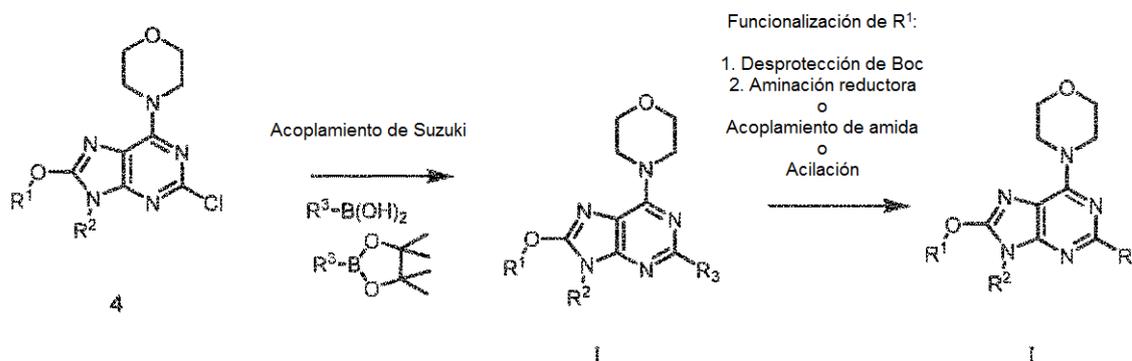


10 El Esquema 4 muestra un método ejemplar de preparar bencimidazolilpurinas (6), en las que R¹, R², R⁸, R⁹ y n se definen en la Fórmula I. Las cloropurinas (4) pueden hacerse reaccionar con diaminobencenos opcionalmente sustituidos usando condiciones de acoplamiento de Buchwald (por ejemplo, las condiciones en el Esquema 3) para formar purinas (5). Las purinas (5) pueden transformarse en bencimidazolilpurinas (6) mediante una de las rutas posibles. En la ruta superior, las purinas (5) pueden disolverse tanto en un ácido (o éster) con el grupo funcional R⁸ y someterse a reflujo durante una noche para ciclarse, para dar las purinas (6). La ruta inferior implica un enfoque por etapas de formación de bencimidazol; el intermedio (5) y un ácido con el grupo funcional R⁸ (1,5 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) puede disolverse en DMF (100-200 equiv.) después de lo cual se añade N,N-diisopropiletilamina (3-5 equiv.). La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se concentra a sequedad. El producto se disuelve en ácido acético (100 - 200 equiv.) y se calienta a 90 °C durante 18 horas para dar las bencimidazolilpurinas cicladas (6). Los productos finales se purifican mediante HPLC de fase inversa y posteriormente pueden purificarse por SFC quiral cuando están presentes enantiómeros y se requiere separación.

15

20

Esquema 5



25

30

35

El Esquema 5 muestra un método de formación de compuestos de Fórmula I. Las cloro purinas (4) (1 mmol) pueden acoplarse con R³-ácidos borónicos o R³-pinacolato (1,1-1,8 mmol) en condiciones de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo usando un catalizador de paladio (tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,05 mmol)), en una solución 1 M de Na₂CO₃ (1,5-2 ml) y dioxano (3-4 ml), calentadas a 80-90 °C durante 4 - 24 h para formar purinas de Fórmula I. Las purinas de Fórmula I pueden purificarse diluyendo con EtOAc, filtrando los contenidos de la reacción, concentrando y purificando con cromatografía ultrarrápida o HPLC de fase inversa. Las purinas de Fórmula I pueden derivatizarse adicionalmente en transformaciones posteriores para funcionalizar R¹, por ejemplo, desprotegiendo cualquiera de los grupos funcionales protegidos (por ejemplo, desprotegiendo grupos amina protegidos con BOC, seguido de etapas adicionales, tales como aminación reductora, acoplamiento de amida o acilación para formar compuestos adicionales de Fórmula I.

Desprotección de Boc: A una mezcla de amina protegida con Boc (1 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después a ta durante 2 h. Los contenidos se

concentraron. El residuo se sometió a tratamiento con NaOH diluido o Na₂CO₃ y DCM. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las soluciones de DCM combinadas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y la concentración dieron el producto. Cuando se usó para acilación adicional o aminación reductora, algunas veces el compuesto se usó también como nxTFA sin tratamiento acuoso, en cuyo caso, se añadió un exceso de base para neutralizar el TFA.

Aminación reductora: A una mezcla de una amina (1 mmol) y cetona (1 - 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (8-20 ml) se le añadió ácido acético (2 mmol) y trimetoximetano (10 mmol), o tamices moleculares 4A micronizados. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 - 4 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,1 - 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 - 20 h. Los contenidos se repartieron entre DCM y NaOH diluido o Na₂CO₃. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El material en bruto se purificó por cromatografía o HPLC de fase inversa, o se usó directamente si fue lo suficientemente puro para transformaciones posteriores.

Acilación: A una solución de amina (1 mmol) en DCM (5 - 10 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina o base de Hunig (2 mmol), seguido de cloruro de acilo (1,1 - 1,5 mmol). La mezcla se agitó de 0 °C a ta durante 0,5 - 4 h. Los contenidos se repartieron entre DCM y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El material en bruto se purificó por cromatografía o HPLC de fase inversa, o se usó directamente si fue lo suficientemente puro para transformaciones posteriores.

Acoplamiento de amida: A una mezcla de una amina (1 mmol), ácido carboxílico (1 - 1,2 mmol) y base de Hunig (1 - 1,5 mmol) en DCM o DMF (5 - 10 ml) se le añadió HBTU o HATU. La mezcla se agitó a ta durante 1 - 16 h. Los contenidos se repartieron entre DCM y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El material en bruto se purificó por cromatografía o HPLC de fase inversa, o se usó directamente si fue lo suficientemente puro para transformaciones posteriores.

Ejemplos

Las reacciones químicas descritas en los Ejemplos pueden adaptarse fácilmente para preparar una diversidad de inhibidores de PI3K de la 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 adecuadamente grupos funcionales reactivos, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, y/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.

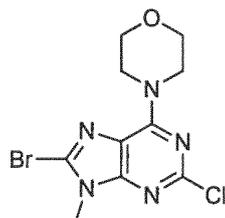
Puede usarse SFC quiral (cromatografía de fluidos supercríticos) para separar enantiómeros (Liu *et al.* (2003) *Chromatographia* 58(11/12):775-779).

Se registraron espectros de RMN ¹H a temperatura ambiente usando un espectrómetro de RMN, incluyendo un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de triple resonancia de 5 mm. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete.

Pueden realizarse experimentos de Cromatografía Líquida de Alta Presión - Espectrometría de masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención (T_r) y los iones de masas asociados. El espectrómetro puede tener una fuente de electronebulización funcionando en modo de ion positivo y negativo. Se consigue detección adicional usando un detector de dispersión de luz de evaporación.

Se realizaron experimentos de microondas usando un CEM Explorer, Smith Synthesizer o un Biotage Initiator™, que usa un resonador en modo sencillo y un ajuste de campo dinámico, ambos de los cuales proporcionan reproducibilidad y control. Pueden conseguirse temperaturas de 40 - 250 °C y pueden alcanzarse temperaturas de hasta 2 MPa (20 bar).

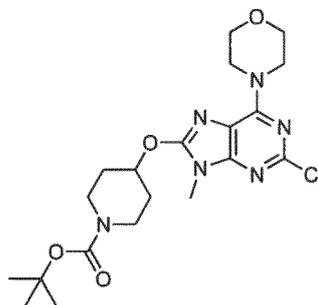
A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizaron en una atmósfera inerte, es decir, de argón o nitrógeno.

EJEMPLO 1 4-(8-bromo-2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina

5 A una suspensión de 4-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (5,08 g, 20,0 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (5,34 g, 30,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Se enfrió a ta, los contenidos se concentraron en un evaporador rotatorio. La suspensión restante se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla de Na₂CO₃ diluido y NaHSO₃ (2 x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido de color ligeramente naranja se trituró con acetonitrilo caliente (~70 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente (ta), el sólido se recogió por
10 filtración y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró (a ~30 ml) para producir un segundo cultivo. El producto se secó al aire y después al vacío para dar 4-(8-bromo-2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (5,67 g, 85 %). CLEM: M+H⁺ = 332,0, 334,0.

EJEMPLO 2 4-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1- carboxilato de *terc*-butilo

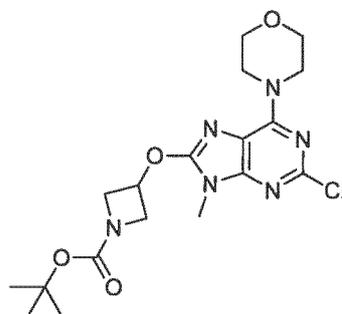
15



A una suspensión de hidruro sódico (0,327 g, 8,18 mmol) en DMF (31 ml) a 0 °C se le añadió 1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,266 g, 6,29 mmol). Después de 10 minutos, se añadió
20 4-(8-bromo-2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (2,09 g, 6,29 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se diluyó con EtOAc, la mezcla se lavó con salmuera al 50 % (2x), salmuera, y se secó (Na₂SO₄). El material en bruto (3,075 g) se usó directamente para transformaciones posteriores. CLEM: M+H⁺ = 453,4.

EJEMPLO 3 3-(2-Cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

25



El compuesto se preparó a partir de 4-(8-bromo-2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina de una manera similar a la de
30 4-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1- carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,40 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 10,3, 6,7 Hz, 2H), 4,22 - 3,98 (m, 6H), 3,85 - 3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). CLEM: M+H⁺ = 425,2.

EJEMPLO 101 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 101

35

El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (dd, J = 6,1, 3,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,9, 2,9 Hz,

1H), 5,12 (s, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,32 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,79 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 16,4$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM: $M+H^+ = 547,3$.

5 EJEMPLO 102 1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)etanona 102

El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (dd, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 6,1, 2,9$ Hz, 1H), 5,39 - 5,28 (m, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,95 - 3,80 (m, 5H), 3,80 - 3,57 (m, 5H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 3,32 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 5H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM: $M+H^+ = 505,2$.

15 EJEMPLO 103 4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 103

El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 5,38 (dd, $J = 11,5, 5,8$ Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,92 (dt, $J = 13,8, 6,9$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,18 (t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 2,05 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CLEM: $M+H^+ = 581,2$.

25 EJEMPLO 104 4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 104

El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 6,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 5,41 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,05 - 3,76 (m, 9H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (td, $J = 11,3, 2,1$ Hz, 2H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 1,71 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,50 - 1,33 (m, 8H). CLEM: $M+H^+ = 533,3$.

35 EJEMPLO 105 1-(3-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-2-ol 105

La mezcla de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina (46,3 mg), óxido de isobutileno (0,0183 ml), DMF (0,75 ml) y agua (0,25 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h. Los contenidos se concentraron. Se añadió una solución acuosa diluida de Na_2CO_3 . La mezcla se extrajo con DCM (2x). Los extractos de DCM se secaron con Na_2SO_4 . El material en bruto se purificó con HPLC para dar el producto (17,2 mg). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 6,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 5,41 (p, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,95 (ddd, $J = 20,5, 14,5, 7,9$ Hz, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,17 (s, 6H). CLEM: $M+H^+ = 521,3$.

45 EJEMPLO 106 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1,1-dioxo-1-(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 106

El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (dd, $J = 6,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 6,2, 2,7$ Hz, 1H), 5,12 (dt, $J = 7,7, 3,7$ Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,91 - 3,80 (m, 4H), 3,59 (d, $J = 3,1$ Hz, 3H), 3,32 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,19 (t, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,57 (dt, $J = 16,3, 8,4$ Hz, 3H), 2,30 (dd, $J = 20,1, 9,8$ Hz, 2H), 2,16 (s, 4H), 1,97 (dd, $J = 10,7, 6,2$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM: $M+H^+ = 595,3$.

55 EJEMPLO 107 1-(3-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona 107

El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 5,60 - 5,48 (m, 1H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,48 (dd, $J = 11,0, 7,0$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 9,8, 3,4$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 11,6$ Hz, 5H), 3,94 (c d, $J = 13,7, 6,8$ Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,50 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CLEM: $M+H^+ = 519,2$.

65 EJEMPLO 108 1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona 108

El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento

General de acoplamiento de amida. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (dd, $J = 6,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 6,1, 2,8$ Hz, 1H), 5,33 (dt, $J = 7,3, 3,6$ Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,01 - 3,72 (m, 7H), 3,57 (d, $J = 24,6$ Hz, 6H), 3,32 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,12 (s, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 7H). CLEM: $\text{M}+\text{H}^+ = 533,3$.

5 EJEMPLO 109 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 109

10 El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (dd, $J = 6,1, 2,9$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 6,1, 2,8$ Hz, 1H), 5,22 - 5,10 (m, 1H), 4,67 (dt, $J = 18,8, 6,3$ Hz, 4H), 4,22 (s, 4H), 3,91 - 3,79 (m, 4H), 3,62 - 3,50 (m, 4H), 3,32 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM: $\text{M}+\text{H}^+ = 519,3$.

15 EJEMPLO 110 ciclopropil(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)metanona 110

20 El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina, siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (dt, $J = 6,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 5,35 (tt, $J = 7,1, 3,6$ Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,15 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,06 - 0,97 (m, 2H), 0,84 - 0,75 (m, 2H). CLEM: $\text{M}+\text{H}^+ = 531,3$.

25 EJEMPLO 111 4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(oxetan-3-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 111

30 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,1, 5,7$ Hz, 2H), 5,44 (p, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,96 - 3,86 (m, 4H), 3,85 - 3,80 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CLEM: $\text{M}+\text{H}^+ = 505,2$.

35 EJEMPLO 112 1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona 112

40 El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (dd, $J = 6,2, 2,9$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 6,0, 2,9$ Hz, 1H), 5,42 - 5,31 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,20 (d, $J = 24,0$ Hz, 4H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 4H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM: $\text{M}+\text{H}^+ = 549,3$.

45 EJEMPLO 113 1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona 113

50 El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (dd, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 5,33 (dt, $J = 7,3, 3,6$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 24,3$ Hz, 4H), 4,01 - 3,89 (m, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 4H), 3,61 (s, 5H), 3,32 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 2H), 1,93 (ddd, $J = 11,3, 7,5, 3,4$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,32 (s, 9H). CLEM: $\text{M}+\text{H}^+ = 547,3$.

55 EJEMPLO 114 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 114

60 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (dd, $J = 6,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 6,3, 2,7$ Hz, 1H), 5,38 (p, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,84 (dd, $J = 10,7, 5,8$ Hz, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,33 (dt, $J = 14,8, 5,3$ Hz, 4H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,18 (t, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,04 (dd, $J = 18,4, 7,2$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM: $\text{M}+\text{H}^+ = 567,3$.

EJEMPLO 115 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona 115

65 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01

- 7,93 (m, 1H), 7,75 (dd, $J=6,2, 2,8$ Hz, 1H), 5,60 - 5,49 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,21 (s, 5H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,32 (c, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,14 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). CLEM: $M+H^+ = 521,3$.

5 EJEMPLO 116 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 116

10 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (dd, $J=6,1, 2,9$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=6,0, 2,8$ Hz, 1H), 5,41 (p, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,99 (dt, $J=11,5, 3,6$ Hz, 2H), 3,91 - 3,78 (m, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 3,32 (c, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,71 (d, $J=12,7$ Hz, 2H), 1,40 (dt, $J=14,2, 5,9$ Hz, 5H). CLEM: $M+H^+ = 519,3$.

15 EJEMPLO 117 (R)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metoxipropan-1-ona 117

20 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,40 (p, $J=7,2$ Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 1H), 4,65 - 4,38 (m, 2H), 4,24 (d, $J=21,2$ Hz, 5H), 3,93 (c, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,48 - 3,34 (m, 5H), 1,48 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,42 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). CLEM: $M+H^+ = 521,3$.

EJEMPLO 118 4-(8-(1-(ciclopropilsulfonil)azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina 118

25 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aclación con cloruro de acilo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,25 (dd, $J=6,6, 4,6$ Hz, 2H), 5,56 - 5,45 (m, 1H), 4,37 (dd, $J=8,9, 7,6$ Hz, 2H), 4,22 (dd, $J=9,8, 5,0$ Hz, 6H), 3,91 - 3,79 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,32 (c, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,42 (cd, $J=8,0, 4,9$ Hz, 1H), 1,43 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,25 - 1,16 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H). CLEM: $M+H^+ = 539,2$.

30 EJEMPLO 119 Ciclopropil(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)metanona 119

35 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,46 (d, $J=19,8$ Hz, 2H), 4,22 (s, 5H), 3,85 (d, $J=4,1$ Hz, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,32 (c, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7,4$ Hz, 4H), 1,02 (s, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 2H). CLEM: $M+H^+ = 503,2$.

40 EJEMPLO 120 (S)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metoxipropan-1-ona 120

45 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (dd, $J=6,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=6,2, 2,8$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,77 (ddd, $J=17,2, 11,1, 6,2$ Hz, 1H), 4,62 - 4,37 (m, 2H), 4,31 - 4,12 (m, 5H), 3,92 (c, $J=6,7$ Hz, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (c, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 6H). CLEM: $M+H^+ = 521,3$.

EJEMPLO 121

50 2-amino-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona 121

55 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (dd, $J=6,2, 2,9$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=6,0, 2,9$ Hz, 1H), 5,58 - 5,45 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,22 (s, 5H), 3,90 - 3,79 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,32 (c, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,38 (s, 6H). CLEM: $M+H^+ = 520,3$.

EJEMPLO 122 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona 122

60 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,80 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 5,54 (td, $J=6,6, 3,3$ Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,27 (d, $J=54,7$ Hz, 6H), 3,89 - 3,80 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (c, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,49 (dt, $J=13,6, 6,8$ Hz, 1H), 1,45 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,15 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). CLEM: $M+H^+ = 505,2$.

65

EJEMPLO 123 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1-oxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidin-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 123

5 El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidin-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. Se separaron dos diaestereómeros con cromatografía ultrarrápida. Se asignó estereoquímica. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 0H), 5,37 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,41 - 3,27 (m, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,04 - 2,80 (m, 2H), 2,68 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 2,60 - 2,37 (m, 3H), 1,63 (s, 0H), 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM: M+H⁺ = 551,2. Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 5,39 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,91 - 3,81 (m, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,67 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 2,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM: M+H⁺ = 551,2.

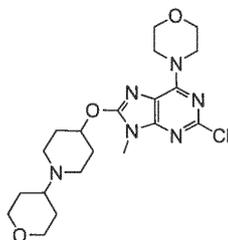
EJEMPLO 124 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 124

15 El compuesto se preparó a partir de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo siguiendo Procedimientos Generales de desprotección de Boc. Base libre: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,91 - 3,79 (m, 5H), 3,60 (s, 3H), 3,32 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 2,83 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 4H). CLEM: M+H⁺ = 463,2.

EJEMPLO 125 4-(2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-9-metil-8-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 125

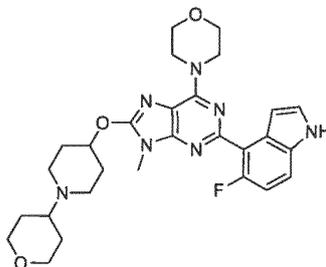
25 El compuesto es un ejemplo de referencia.

Etapa 1: 4-(2-cloro-9-metil-8-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina



30 El compuesto se preparó a partir de 4-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo siguiendo Procedimientos Generales de desprotección de Boc y aminación reductora con dihidro-2H-piran-4(3H)-ona.

35 Etapa 2: 4-(2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-9-metil-8-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina

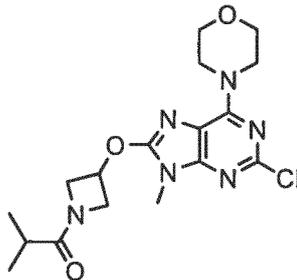


40 El compuesto se preparó a partir de 4-(2-cloro-9-metil-8-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina, siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de Suzuki. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 18,1, 8,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,05 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,40 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,62 - 2,46 (m, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,97 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,64 (dt, J = 10,9, 7,4 Hz, 2H). CLEM: M+H⁺ = 536,3.

45 **EJEMPLO 126** 1-(3-(2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)-azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona 126

El compuesto es un ejemplo de referencia.

Etapa 1: 1-(3-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2- metilpropan-1-ona



5 El compuesto se preparó a partir de 4-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1- carboxilato de *terc*-butilo, siguiendo Procedimientos Generales de desprotección de Boc y acilación con cloruro de acilo.

Etapa 2: El compuesto 126 se preparó a partir de 1-(3-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona, siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de Suzuki. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 18,3, 9,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,35 - 4,13 (m, 6H), 3,90 - 3,76 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,57 - 2,42 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). CLEM: M+H⁺ = 494,2.

15 EJEMPLO 127 4-(9-metil-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina 127

El compuesto se preparó a partir de 4-(2-cloro-9-metil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 - 7,98 (m, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 5,11 (dt, *J* = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,05 (dd, *J* = 11,0, 3,7 Hz, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,40 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,97 - 2,77 (m, 5H), 2,54 (dd, *J* = 16,0, 10,0 Hz, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,96 (dd, *J* = 10,8, 6,3 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,71 - 1,61 (m, 2H). CLEM: M+H⁺ = 533,3.

25 EJEMPLO 128 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona 128

El compuesto se preparó a partir de 3-(2-cloro-6-morfolino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo de una manera similar a la de 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona (122) siguiendo Procedimientos Generales de desprotección de Boc y acoplamiento de amida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 1H), 4,28 (dd, *J* = 15,8, 9,3 Hz, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 4H), 3,35 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,21 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). CLEM: M+H⁺ = 491,2.

35 EJEMPLO 129 (S)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 129

El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de amida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 5,51 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 2H), 4,14 (s, 5H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H). CLEM: M+H⁺ = 507,2. CLEM: M+H⁺ = 507,2.

45 EJEMPLO 130 4-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)ciclohexanol 130

El compuesto se preparó a partir de 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina siguiendo el Procedimiento General de aminación reductora. Se separaron dos diaestereómeros con HPLC. Se asignó estereoquímica. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, *J* = 8,6, 6,6, 3,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,12 (m, 10H), 5,08 (d, *J* = 3,8 Hz, 0H), 4,22 (s, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,31 (c, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,54 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 0H), 2,14 (s, 1H), 2,05 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,93 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,35 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H). CLEM: M+H⁺ = 561,3. Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (dd, *J* = 6,2, 2,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 5,7, 3,1 Hz, 1H), 5,15 - 5,02 (m, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,00 (s, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,32 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,55 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,38 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 2H), 1,83 (ddd, *J* = 35,8, 25,4, 9,5 Hz, 6H), 1,69 - 1,58 (m, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H). CLEM: M+H⁺ = 561,3.

55

EJEMPLO 131 1-(3-(2-(2-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona 131

El compuesto se preparó a partir de 1-(3-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona and N,N-dimetil-1H-benzo [d] imidazol-2-amina, siguiendo el Procedimiento General de acoplamiento de Buchwald que se muestra en el Esquema 3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 0H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 11,0, 4,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 10,1, 4,2 Hz, 1H), 5,58 - 5,45 (m, 1H), 4,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 4,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 5H), 3,88 - 3,74 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,98 (s, 4H), 2,56 - 2,42 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 5H). CLEM: M+H⁺ = 520,2.

EJEMPLO 132 1-(3-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona 132

El compuesto se preparó a partir de 1-(3-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona, siguiendo el Procedimiento General de formación multi etapa de bencimidazol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 5,54 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,31 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,21 (s, 5H), 3,86 - 3,76 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,49 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 18,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CLEM: M+H⁺ = 541,2;

EJEMPLO 133 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)- morfolina 133

El compuesto se preparó a partir de 3-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1- carboxilato de *terc*-butilo de una manera similar a la de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidín-4-iloxi)-9H- purín-6-il)morfolina, siguiendo Procedimientos Generales de acoplamiento de Buchwald mostrados en el Esquema 3 y desprotección de Boc. El compuesto se usó tanto en forma de una mezcla con un equivalente desconocido de ácido trifluoroacético, como en forma de una base libre después de tratamiento con una base acuosa. Base libre: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,66 - 5,54 (m, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,40 - 3,25 (m, 3H), 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM: M+H⁺ = 435,2.

EJEMPLO 134 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 134

El compuesto se preparó a partir de 4-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi) piperidín- 1-carboxilato de *terc*-butilo, siguiendo Procedimientos Generales de Buchwald mostrados en el Esquema 3. CLEM: M+H⁺ = 563,6.

EJEMPLO 135 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)- morfolina 135

El compuesto se preparó a partir de 3-(2-cloro-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1- carboxilato de *terc*-butilo de una manera similar a la de 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidín-4-iloxi)-9H- purín-6-il)morfolina, siguiendo Procedimientos Generales de acoplamiento de Buchwald mostrados en el Esquema 3 y desprotección de Boc. El compuesto se usó tanto en forma de una mezcla con un equivalente desconocido de ácido trifluoroacético, como en forma de una base libre después de tratamiento con una base acuosa. CLEM: M+H⁺ = 449,4.

EJEMPLOS 136-158

Los compuestos 136-158 se prepararon mediante los métodos de los EJEMPLOS y los Procedimientos Generales del presente documento.

136: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,68 (s, a, 1H), 4,20 (m, 6H), 3,82 (m, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,05 (m, 2H). CLEM (GRADIENTE CON CAD DE 10 MIN, 0,7 ml/min, en un sistema Agilent 1200/G6140): Pureza del 100 %, T_r = 3,1 min; EM 583,2 (M+1).

137: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,20 (s, 4H), 3,82 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,32 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,84 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,18 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 11,8 Hz, 2H). CLEM (GRADIENTE CON CAD DE 10 MIN, 0,7 ml/min, en un sistema Agilent 1200/G6140): Pureza del 100 %, T_r = 3,1 min; EM 582,3 (M+1).

139: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, J = 6,2, 2,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 5,2, 3,6 Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,18 (d, J = 26,3 Hz, 4H), 3,94 - 3,77 (m, 5H), 3,61 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 34,9, 20,8 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 16,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,73 (m, 0H), 2,58 (s, 0H), 2,26 (dt, J = 27,3, 14,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 1H). CLEM (GRADIENTE CON CAD DE 10 MIN, 0,7 ml/min, en un sistema Agilent 1200/G6140): Pureza del 90 %, T_r = 3,9 min; EM 603,2 (M+1).

140: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (dd, J = 5,5, 3,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 5,58 - 5,49 (m, 1H), 5,43 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,22 (s, 6H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,49 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CLEM (GRADIENTE CON CAD DE 10 MIN, 0,7 ml/min, en un sistema Agilent 1200/G6140): Pureza del 100 %, T_r = 4,2 min; EM 535,2 (M+1)

- 141: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (dd, *J* = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 5,8, 3,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 5,58 - 5,48 (m, 1H), 5,42 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,22 (s, 6H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,49 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). CLEM (GRADIENTE CON CAD DE 10 MIN, 0,7 ml/min, en un sistema Agilent 1200/G6140): Pureza del 100 %, T_r = 4,2 min; EM 535,2 (M+1)
- 5 142: EM 597,2 (M+1)
143: EM 597,2 (M+1)
144: EM 535,2 (M+1)
145: EM 517,2 (M+1)
- 10 146: EM 521,2 (M+1)
147: EM 523,2 (M+1)
148: EM 517,2 (M+1)
149: EM 519,2 (M+1)
- 15 150: EM 528,2 (M+1)
151: EM 535,2 (M+1)
152: EM 543,2 (M+1)
153: EM 543,2 (M+1)
154: EM 521,2 (M+1)
155: EM 571,2 (M+1)
- 20 156: EM 547,2 (M+1)
157: EM 521,2 (M+1)
158: EM 449,2 (M+1)

EJEMPLO 901 Ensayo de inhibición de la isoforma PI3K (p110 alfa, beta, gamma, delta: α, β, γ, δ)

- 25 La actividad inhibidora de PI3K se ensayó por medida de la cantidad del producto fosfatidilinositol 3,4,5-fosfato (PIP₃) formado a partir del sustrato 4,5 fosfatidilinositol 4,5-fosfato (PIP₂) usando un ensayo de desplazamiento con polarización de fluorescencia. La disminución en la polarización de fluorescencia de una sonda PIP₃ fluorescente se mide a medida que se desplaza de un detector de la proteína GRP-1a de unión a PIP₃ por un producto catalizado por
- 30 PI3K. Los ensayos se llevaron a cabo en Proxiplates negras de 384 pocillos en presencia de Tris 10 mM (pH 7,5), NaCl 50 mM, MgCl₂ 4 mM, glicerol al 5 %, ATP 25 μM, PIP 10 μM₂ (Echelon Biosciences), 3-[(3-cloroamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato al 0,05 %, ditiotreititol 1 mM, y DMSO al 2 %. Las reacciones de la quinasa se iniciaron por adición de p110α/p85α 40 ng/ml, p110β/p85α 300 ng/ml, p110γ 40 ng/ml, o p110δ/p85α 40 ng/ml (Upstate Group, Millipore; Dundee, UK), y PIP₂ 10 μM (Echelon Biosciences) a los pocillos. Las reacciones se
- 35 detuvieron en los puntos temporales que proporcionaron un cambio en la polarización de fluorescencia fijo consistente con las condiciones de la velocidad inicial (normalmente 30 minutos), por adición de EDTA 12,5 mM, detector GRP-1 100 nM, y PIP₃ (TAMRA-PIP)₃ marcado con tetrametilrodamina 5 nM; Echelon Biosciences). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente para permitir el equilibrado de la unión de PIP₃ marcado y no marcado, los componentes paralelos y perpendiculares de las emisiones de fluorescencia de cada muestra se midieron a una
- 40 longitud de onda de 530 nM y una longitud de onda de emisión de 590 nM usando un lector de placas fluorescentes Envision con un filtro de rodamina (PerkinElmer Life and Analytical Sciences; Wellesley, MA). El ensayo puede detectar un producto PIP₃ 0,1-2,0 μM. Los valores aparentes de K_i se obtuvieron ajustando los datos de inhibición dependientes de la dosis a la ecuación de Morrison para una unión fuerte, inhibidores competitivos. Referencia: R.A. Copeland, Enzymes. A Practical Introduction to Structure, Mechanism and Data Analysis. Wiley-VCH, Nueva York (2000) pp. 310-313.

- 45 Como alternativa, la inhibición de PI3K se determinó en un ensayo radiométrico utilizando enzima recombinante purificada, enzima recombinante y ATP a una concentración de 1 μM. El compuesto de Formula I 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 finalizó
- 50 mediante la adición de PBS. Los valores de CI₅₀ se determinaron posteriormente usando un ajuste a una curva dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable).

Se puede utilizar el mismo protocolo para establecer los valores de K para la unión a p110α (alfa) PI3K.

- 55 El PI3K p110 recombinante de isoformas alfa, beta, y delta se pueden preparar y purificar de acuerdo con el documento US 2008/0275067 a partir de complejos heterodiméricos de PI3K recombinante compuestos por una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora p85 expresada en exceso mediante el sistema de expresión en baculovirus BAC-TO-BAC® HT (GIBCO/BRL), y después se purificó para su uso en ensayos bioquímicos.

- 60 Las cuatro PI 3 quinases de Clase I se clonaron en vectores baculovirus de la siguiente forma:

- p110 delta: Una versión del p110.delta humano marcado con FLAG™ (Eastman Kodak Co., documentos US 4703004; US 4782137; US 4851341) (Chantry *et al.*, J. Biol. Chem. (1997) 272:19236-41) se subclonó usando técnicas convencionales de ADN recombinante en el sitio BamH1-Xba1 del vector de expresión en célula de insecto pFastB HTb (Life Technologies, Gaithersburg, Md.), de forma que el clon esté en el marco con la etiqueta His del vector.
- 65

p110 alfa: Similar al método usado para p110 delta, descrito anteriormente, Una versión del p110.alfa humano marcado con FLAG™ (Volinia *et al* (1994) Genomics, 24(3):427-77) se subclonó en sitios BamH1-HindIII de

5 p110 beta: Un clon p110 beta (véase Hu *et al* (1993) Mol. Cell. Biol., 13:7677-88) se amplificó a partir de la biblioteca de ADN esplénico humano MARATHON™ Ready (Clontech, Palo Alto Calif.) de acuerdo con el protocolo del fabricante usando los cebadores especificados.

10 Los valores de unión K_i de p110 delta y la selectividad delta/alfa de compuestos seleccionados de la Tabla 1 y 2 se muestran en la Tabla 2'.

Tabla 2'

Compuesto N°	p110 delta K_i (micromolar)	K_i p110 alfa/ K_i p110 delta
101	0,00184	78
102	0,00102	81
103	0,000464	256
104	0,000651	202
105	0,00203	93
106	0,000441	73
107	0,00038	173
108	0,000494	177
109	0,00115	32,2
110	0,00105	98
111	0,00164	102
112	0,0014	122
113	0,000879	178
114	0,00126	163
115	0,00222	70
116	0,00128	118
117	0,000503	132
118	0,000539	76
119	0,00060	115
120	0,00124	93
121	0,00129	51
122	0,000576	175
123	0,000657	178
124	0,00091	188
127	0,000252	105
128	0,000629	141
129	0,00142	87
130	0,000594	151
131	0,00365	180
132	0,000929	31
133	0,00853	27
136	0,00494	90
137	0,00473	121
138	0,00391	68
139	0,00142	59
140	0,00153	64

ES 2 536 780 T3

Compuesto N°	p110 delta K _i (micromolar)	K _i p110 alfa/K _i p110 delta
141	0,000834	54
142	0,00161	96
143	0,00159	50
145	0,000826	100
146	0,00446	41
147	0,00233	72
148	0,00034	259
149	0,000444	277
150	0,00286	30
151	0,00060	126
152	0,000701	107
153	0,000734	159
154	0,000573	102
155	0,000321	91
156	0,000539	76
157	0,00046	104

EJEMPLO 902 Ensayo de eficacia sobre artritis inducida por colágeno

5 La eficacia de los compuestos inhibidores de PI3K delta de Formula I para inhibir la inducción y/o evolución de la artritis inducida por colágeno se ensayó en ratones. Ratones DBA1/J macho (Jackson Labs; 5-6 semanas de edad) se aclimataron durante una semana, y después recibieron una inyección intradermal en la base de la cola de 0,1 ml de una emulsión de colágeno bovino de tipo II (100 mg) y un volumen equivalente de adyuvante completo de Freund (200 mg de Mycobacterium tuberculosis). Tras semanas después, los ratones recibieron una inyección intradermal en la base de la cola de 0,1 ml de una emulsión de colágeno bovino de tipo II (100 mg) y un volumen equivalente de adyuvante completo de Freund como refuerzo. La dosificación generalmente comenzó tan pronto como los animales mostraban signos de inflamación de articulaciones o una puntuación clínica de 1-2.

15 Todos los ratones se evaluaron 2-3 veces a la semana para su artritis usando un sistema de puntuación macroscópica para cada extremidad. Al final del experimento, se obtuvieron puntuaciones clínicas para evaluar la intensidad del edema en las cuatro extremidades. Se asignó a cada extremidad una puntuación de 0 a 4. Los animales recibieron una puntuación de 0 cuando no se observaron signos de inflamación (hinchazón y enrojecimiento) en ninguna de las juntas de las articulaciones (intrafalangeal, metacarpoflangeal, metatarsoflangeal) o las articulaciones grandes (muñeca/carpo, tobillo/tarso). Los animales recibieron una puntuación de 1 cuando se observó una inflamación de muy ligera a ligera (hinchado y/o enrojecimiento de una extremidad o de un dedo), 2 edemas moderados (hinchado de dos o más articulaciones), 3 edemas graves (hinchado importante de la extremidad con más de dos articulaciones implicadas), y 4 cuando está presente edema muy grave (artritis grave de toda la extremidad y los dedos). El índice artrítico de cada ratón se evaluó sumando las cuatro puntuaciones de cada una de las extremidades, obteniendo una puntuación máxima de 16. Se tomaron muestras de plasma y de suero a 1 hora (sangrado orbital) después de la dosis ya las 24 horas (punción cardiaca) después de la dosis. Las muestras se almacenaron a -20 °C hasta su análisis. Al finalizar, las extremidades traseras se cortaron en la tibia distal, justo al lado de la articulación del tarso. Las extremidades posteriores izquierda y derecha se colocaron individualmente en cajas de histología y se fijaron en formalina al 10 %. Estas extremidades se enviaron al departamento de histología para procesamiento posterior.

30 **Materiales:** Colágeno bovino de tipo II, grado de inmunización, 2 mg/ml (5 ml/vial) en ácido acético 0,05 M (solución), almacenamiento a -20 °C, de Chondrex, LLC, Seattle, WA. Adyuvante completo H37 Ra, 6 x 10 ml/caja, contiene 1 mg/ml de Mycobacterium tuberculosis. Para uso en estudios inmunológicos en animales, para uso en laboratorio, almacenamiento a +4 °C, de Difco Laboratories, Detroit, Michigan 48232-7058 USA. Adyuvante incompleto H37 Ra, 6 x 10 ml/caja: Para uso en estudios inmunológicos en animales, para uso en laboratorio, almacenamiento a +4 °C, de Difco Laboratories.

EJEMPLO 903 Ensayo CD69 en sangre completa

40 Se obtuvo sangre completa de voluntarios sanos, con las siguientes restricciones: 1 semana sin tratamiento farmacológico, no fumadores. La sangre (aproximadamente 20 ml para ensayar 8 compuestos) se recogió mediante venopunción en tubos Vacutainer con heparina sódica.

Se obtuvo sangre de macaco por cortesía del grupo LAT de monos no expuestos anteriormente, o después de un periodo de descanso, de dosificación química. Se realizaron extracciones adicionales de sangre de macaco durante

los estudios farmacocinéticos o toxicológicos. La sangre (25-30 ml de monos no expuestos al tratamiento o 3-4 ml de monos en los estudios que requerían extracciones repetidas) se recogió mediante venopunción en tubos Vacutainer con heparina sódica.

5 Las soluciones de compuestos de la Fórmula I a 1000 o 2000 μM en PBS (20x) se diluyeron mediante diluciones en serie de tres veces en DMSO al 10 % en PBS para obtener una curva dosis-respuesta de nueve puntos. Se añadió una alícuota de 5,5 μl de cada compuesto por duplicado a una placa de 96 pocillos de 2 ml; se añadieron 5,5 μl de DMSO al 10 % en PBS como control y pocillos sin estímulo. Se añadió a cada pocillo sangre humana completa - HWB (100 μl). Tras mezclar las placas, se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 %, 100 % de humedad durante 30 minutos. Se añadió a cada pocillo IgM humana dirigida contra F(ab')₂ de cabra (10 μl de una solución de 500 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ final) (excepto a los pocillos sin estímulo) con mezclado, y las placas se incubaron durante 20 horas más. Al final de la incubación de 20 horas, las muestras se incubaron con anticuerpos marcados de forma fluorescente durante 30 minutos, a 37 °C, CO_2 al 5 %, 100 % de humedad. Se incluyó un control inducido, no teñido y con una sola tinción para ajustes de compensación y configuración del voltaje inicial. Después las muestras se lisaron con Pharmingen Lyse™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante. A continuación, las muestras se transfirieron a una placa de 96 pocillos adecuada para analizarse en el sistema de 96 pocillos AMS en la máquina BD Calibur FACs. Los datos adquiridos y los valores de intensidad de la fluorescencia media se obtuvieron con el programa informático Cell Quest. Los resultados se analizaron inicialmente mediante el programa informático de análisis FACS (Flow Jo). Los valores de CI50 se calcularon mediante ActivityBase™ usando Xlfit™ versión 3, ecuación 201.

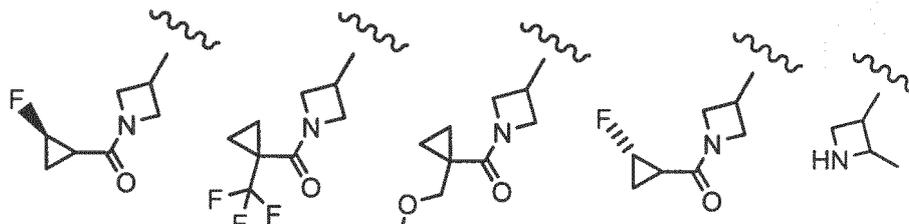
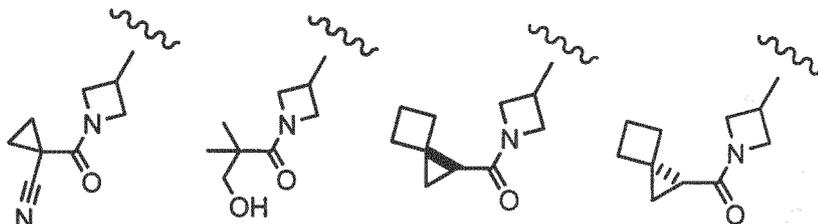
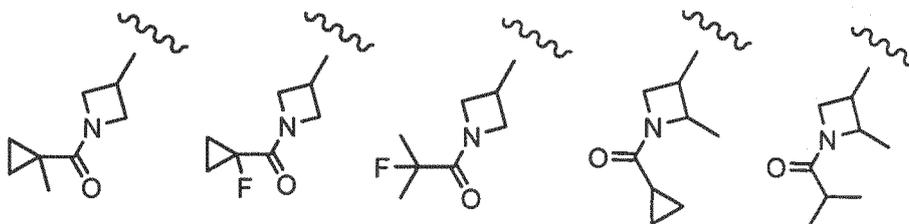
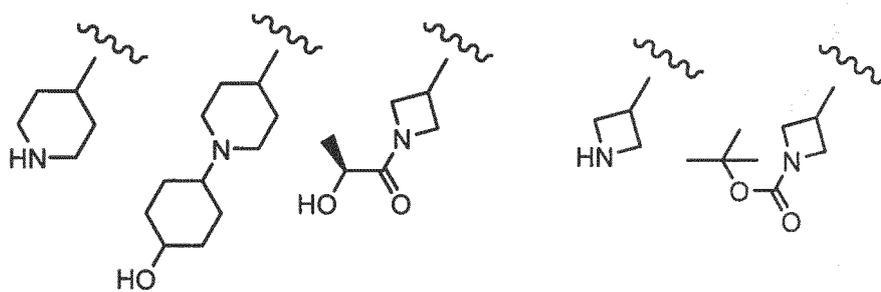
20 Los valores de CI50 de los compuestos seleccionados de la Tabla 1 en el ensayo de CD69 con sangre completa se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto N°	CI50 (nanomolar)
101	35,4
103	3,0
105	28,1
107	8,3
122	5,2
128	15,9
131	14,6
133	10,8

25 Las palabras "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", 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.

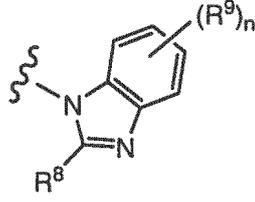
30



5

donde la línea ondulada indica el sitio de unión;

- 10 R^2 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , -(alquien C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}),
 -(alquien C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -(alquien C_1-C_{12})-C(=O)-(heterociclilo con de 3 a 20
 átomos de anillo), -(alquien C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), y -(alquien C_1-C_{12})-(heteroarilo con de 5 a 20 átomos de anillo), en
 el que alquilo, alqueno, alquino, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente
 15 sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$,
 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$,
 $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$,
 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo,
 ciclobutilo, oxetanilo, morfolino, y 1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo;
 R^3 es un grupo heteroarilo bicíclico:



20

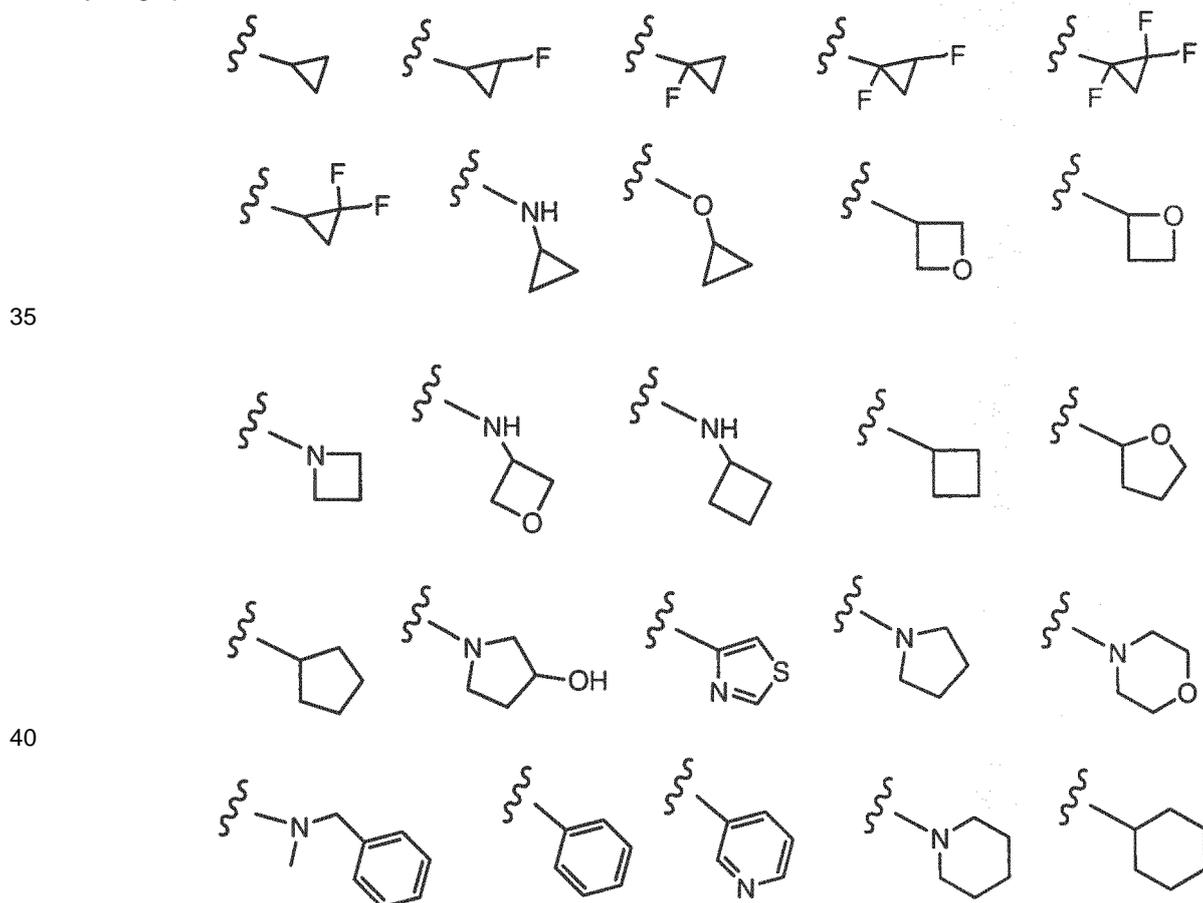
donde la línea ondulada indica el sitio de unión, y en el que
 R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo con de 3 a 20 átomos
 de anillo, arilo C_6-C_{20} , heteroarilo con de 5 a 20 átomos de anillo, -(alquien C_1-C_{12})-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos

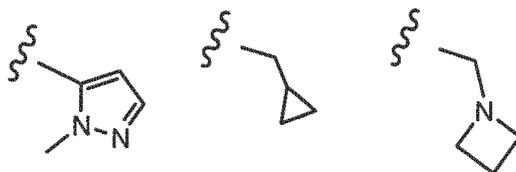
de anillo), -NH-(alquilen C₁-C₁₂)-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -N(alquil C₁-C₁₂)-(alquileno C₁-C₁₂)-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -NH-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -O-(heterociclilo con de 3 a 20 átomos de anillo), -NH-(carbociclilo C₃-C₁₂), -O-(carbociclilo C₃-C₁₂), F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₁₂), -CON(alquilo C₁-C₁₂)₂, -CO₂(alquilo C₁-C₁₂), -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₁₂), -N(alquilo C₁-C₁₂)₂, -NHCO(alquilo C₁-C₁₂), -NHS(O)₂(alquilo C₁-C₁₂), -N(alquil C₁-C₁₂)S(O)₂(alquilo C₁-C₁₂), -OH, -O(alquilo C₁-C₁₂), -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₁₂), -SH, -S(alquilo C₁-C₁₂), -S(O)(alquilo C₁-C₁₂), -S(O)₂(alquilo C₁-C₁₂), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₁₂), y -S(O)₂N(alquilo C₁-C₁₂)₂, en el que alquilo, alqueno, alquino, alquilen, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SH, -SCH₃, -CH₂OCH₃, y -S(O)₂CH₃; R⁹ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -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 n es 0, 1, 2, 3 o 4; R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃; y n* es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido 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.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R² es CH₃.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁸ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CH₂CN, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH(OCH₃)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)F, -C(CH₃)F₂, -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂CH₃, y un grupo seleccionado entre





5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

- 5 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)etanona;
 4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)-
 10 morfolina;
 1-(3-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 1-(3-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-
 15 ona;
 1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 ciclopropil(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)metanona;
 4-(2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(oxetan-3-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 1-
 20 (4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 1-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;
 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-
 25 ona;
 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 (R)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metoxipropan-1-
 30 ona;
 4-(8-(1-(ciclopropilsulfonil)azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina;
 ciclopropil(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)metanona;
 (S)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
 35 2-amino-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1-oxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)-
 40 morfolina;
 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 4-(9-metil-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)-9H-purin-6-il)-
 morfolina;
 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 (S)-1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-hidroxipropan-1-
 45 ona;
 4-(4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-il)ciclohexanol;
 1-(3-(2-(2-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 1-
 50 (3-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina;
 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 y 4-(8-(azetidín-3-iloxi)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il)morfolina.

6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

2-(1-(9-metil-6-morfolino-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol;

- N,N-dimetil-1-(9-metil-6-morfolino-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;
 1-(3-(2-(2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 5 4-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 (R)
 -1-(3-(2-(2-(1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 10 (S) -1-(3-(2-(2-(1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 (R)
 -4-(2-(2-(1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 15 (S)
 -4-(2-(2-(1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)azetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina;
 3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 (3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)(1-metilciclopropil)-metanona;
 20 (3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)(1-fluorociclo-propil)-metanona;
 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona;
 25 ciclopropil(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)-2-metilazetidín-1-il)-metanona;
 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)-2-metilazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 30 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-carbonil)ciclopropano-carbonitrilo;
 1-(3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona;
 (S)-3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)(espiro[2.3]hexan-1-il)-metanona;
 35 (R)-3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)(espiro[2.3]hexan-1-il)-metanona;
 (3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)((2R)-2-fluoro-ciclopropil)-metanona;
 (3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)-metanona;
 40 (3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)-metanona;
 (3-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-iloxi)azetidín-1-il)((2S)-2-fluoro-ciclopropil)metanona; y
 45 4-(2-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-metil-8-(2-metilazetidín-3-iloxi)-9H-purin-6-il)morfolina.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un transportador farmacéuticamente aceptable, emoliente, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende además un segundo agente terapéutico.

9. Un proceso para fabricar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un transportador, emoliente, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el organismo humano o de animal, seleccionado entre cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la isoforma p110 delta de la PI3 quinasa.

11. La composición para uso de la reivindicación 10, en la que el trastorno inmune es la artritis reumatoide.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.