

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 624**

51 Int. Cl.:

|                     |                             |           |
|---------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>C07D 471/10</b>  | (2006.01) <b>A61P 3/00</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 473/34</b>  | (2006.01) <b>A61P 5/00</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 498/04</b>  | (2006.01) <b>A61P 9/00</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 498/08</b>  | (2006.01) <b>A61P 25/00</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 498/10</b>  | (2006.01) <b>A61P 35/00</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 519/00</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/5377</b> | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/5383</b> | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/5386</b> | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/541</b>  | (2006.01)                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2008 E 08843036 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2215090**

54 Título: **Derivados purina útiles como inhibidores de la quinasa PI3**

30 Prioridad:

**26.10.2007 GB 0721105**  
**20.03.2008 GB 0805300**  
**24.04.2008 GB 0807502**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOLDSMITH, PAUL;**  
**HANCOX, TIMOTHY, COLIN;**  
**HUDSON, ALAN;**  
**PEGG, NEIL, ANTHONY;**  
**KULAGOWSKI, JANUSZ, JOSEF;**  
**NADIN, ALAN, JOHN y**  
**PRICE, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 537 624 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados purina útiles como inhibidores de la quinasa PI3

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de purina indolilo y a su utilización como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K).

10 El fosfatidilinositol (en lo sucesivo abreviado como "PI") es uno de entre varios fosfolípidos presentes en las membranas celulares. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la PI desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelulares. A finales de los años 1980, se encontró que una quinasa PI3 (PI3K) era un enzima que se fosforila en la posición 3 del anillo inositol del fosfatidilinositol (M. Whitman *et al.*, Nature 332:644-646, 1988).

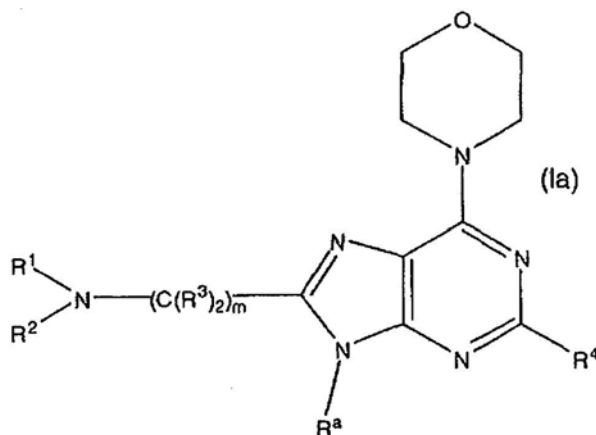
15 Originalmente se consideró que PI3K era un solo enzima, aunque ahora se ha clarificado que se encuentra presente una pluralidad de subtipos en la PI3K. Cada subtipo presenta su propio mecanismo para regular la actividad. Se han identificado tres clases principales de PI3K basándose en su especificidad *in vitro* de sustrato (B. Vanhaesebroeck *et al.*, Trends in Biochemical Sciences 22:267-272, 1997). Los sustratos para las PI3K de clase I son PI, 4-fosfato de PI (PI4P) y 4,5-bifosfato de PI (PI (4,5)P2). Las PI3K de clase I se dividen adicionalmente en dos grupos: clase Ia y clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Entre las PI3K de clase Ia se incluyen PI3K p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  y p110 $\delta$ , que transmiten señales de receptores acoplados a tirosina quinasa. La PI3K de clase Ib incluye un subtipo p110 $\gamma$  activado por un receptor acoplado a proteína G. PI y PI(4)P son conocidos como sustratos para las PI3K de clase II. Entre las PI3K de clase II se incluyen PI3K subtipos C2 $\alpha$ , C2 $\beta$  y C2 $\gamma$ , que se caracterizan porque contienen dominios C2 en el extremo C-terminal. El sustrato para las PI3K de clase III es únicamente PI.

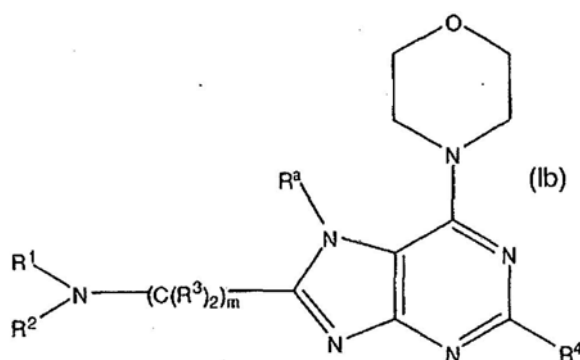
25 Entre los subtipos de PI3K el subtipo de clase Ia ha sido el más ampliamente investigado hasta hoy. Los tres subtipos de clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 kDa o 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a los residuos de tirosina fosforilados por receptores de factor de crecimiento con una actividad de tirosina quinasa o productos oncogénicos, induciendo de esta manera la actividad de PI3K de la subunidad catalítica p110, que fosforila su sustrato lípido. De esta manera, se considera que los subtipos de clase Ia están asociados a la proliferación celular y a la carcinogénesis, a trastornos inmunológicos y a condiciones que implican inflamación.

30 El documento n° WO 01/083456 describe una serie de derivados heteroarilo condensados que presentan actividad como inhibidores de la PI3K y que suprimen el crecimiento de las células de cáncer.

35 El documento n° GB-A-2 431 156 se refiere a bencenos y azinas 1-cicli-3-sustituídos de la fosfatidilinositol-3-quinasa.

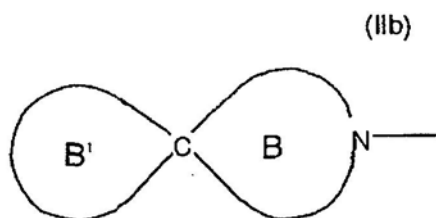
40 Ahora se ha encontrado que una serie de nuevos compuestos de purina presenta actividad como inhibidores de PI3K. Los compuestos muestran selectividad para el subtipo p110 $\delta$  de la PI3 quinasa, respecto a otras PI3K tanto de clase Ia como de clase Ib. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención proporciona un compuesto que es una purina de fórmula (Ia) o (Ib):





en la que:

- 5       $R^1$  y  $R^2$  forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo de la fórmula (IIa) a continuación,  
 en la que A es un grupo de fórmula (IIb):



- 10      en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, S y O y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, un anillo heterocíclico saturado que contiene O de 5 a 7 elementos, o un anillo heterocíclico nitrogenado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, cada uno de B y B' se encuentran no  
 15      sustituidos o sustituidos,  
 m es 0, 1 ó 2,  
 $R^3$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 $R^a$  se selecciona de entre R,  $C(O)OR$ ,  $C(O)NR_2$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $SO_2R$ ,  $SO_2NR_2$ , en la que cada R es  
 20      independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  que se encuentra no sustituido o sustituido, y  
 $R^4$  es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "fusionado" indica que dos anillos se encuentran unidos entre sí mediante un enlace común entre dos átomos anulares contiguos. El término "espiro-fusionado" indica que dos  
 25      anillos se encuentran unidos mediante un único átomo común de carbono. La expresión "cabeza de puente" indica un grupo de unión, de uno o más átomos de longitud, que conecta dos átomos anulares no contiguos. En cada uno de estos tres casos el resultado es una estructura policíclica (típicamente bicíclica).

- En el caso de que cualquier grupo, anillo, grupo, anillo, sustituyente o fracción definida en la presente memoria se  
 30      encuentre sustituido, típicamente se encuentra sustituido con Z o  $R^5$  tal como se define posteriormente.

- Un grupo alquilo  $C_1-C_6$  es lineal o ramificado. Un grupo alquilo  $C_1-C_6$  típicamente es un grupo  $C_1-C_4$ , por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo o *terc*-butilo. Un grupo alquilo  $C_1-C_6$  se encuentra no  
 35      sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o  $R^5$  tal como se define posteriormente. Típicamente es un alquilo  $C_1-C_4$ , por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, s-butilo o n-butilo.

- Z se selecciona de entre H, alquilo  $C_1-C_6$  no sustituido, halo, -OR, -SR,  $-(C(R^6)_2)_qR$ ,  $-CH_2OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-(halo)-alquilo C_1-C_6$ ,  $-(C(R^6)_2)_qO-(halo)-alquilo C_1-C_6$ ,  $-CO_2R$ ,  $-(C(R^6)_2)_qCO_2R$ ,  $-(C(R^6)_2)_qCOR$ ,  $CF_2OH$ ,  $CH(CF_3)OH$ ,  $C(CF_3)_2OH$ ,  $-(CH_2)_qOR$ ,  $-(C(R^6)_2)_qOR$ ,  $-(CH_2)_qNR_2$ ,  $-(C(R^6)_2)_qNR_2$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-(C(R^6)_2)_qCONR_2$ ,  $-NR_2$ ,  $-(C(R^6)_2)_qNR_2$ ,  $-(C(R^6)_2)_qNRC(O)R$ ,  $-(C(R^6)_2)_qNRC(O)OR$ ,  $-S(O)_pR$ ,  $-S(O)_pN(R)_2$ ,  $-(C(R^6)_2)_qS(O)_pN(R)_2$ ,  $-OC(O)R$ ,  $-(C(R^6)_2)_qOC(O)R$ ,  $-OC(O)N(R)_2$ ,  $-(C(R^6)_2)_qOC(O)N(R)_2$ ,  $-NRS(O)_pR$ ,  $-(C(R^6)_2)_qNRS(O)_pR$ ,  $-NRC(O)N(R)_2$ ,  $-(C(R^6)_2)_qNRC(O)N(R)_2$ ,  $CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ , un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido y un grupo heterocíclico saturado de 4 a  
 45      12 elementos que se encuentra sustituido o no sustituido, en los que cada R se selecciona independientemente H,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 elementos, encontrándose el grupo no sustituido o sustituido, o en el caso de que dos grupos R se encuentran unidos a un átomo de N forman, conjuntamente con el átomo de N, un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos; p es 1 o 2 y q es 0, 1 o 2.

5 R<sup>5</sup> se selecciona de entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, nitro, CN, halógeno, -C(O)R<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>. R<sup>6</sup>, cada uno de los cuales es igual o diferente en el caso de que se encuentre presente más de uno en un sustituyente dado, se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, y p es 1 o 2.

10 Un halógeno o grupo halo es F, Cl, Br o I. Preferentemente es F, Cl o Br. Un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halógeno puede denominarse con el término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", que se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más hidrógenos se sustituyen por halo. Un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferentemente contiene uno, dos o tres grupos halo. Un ejemplo preferente de dicho grupo es trifluorometilo.

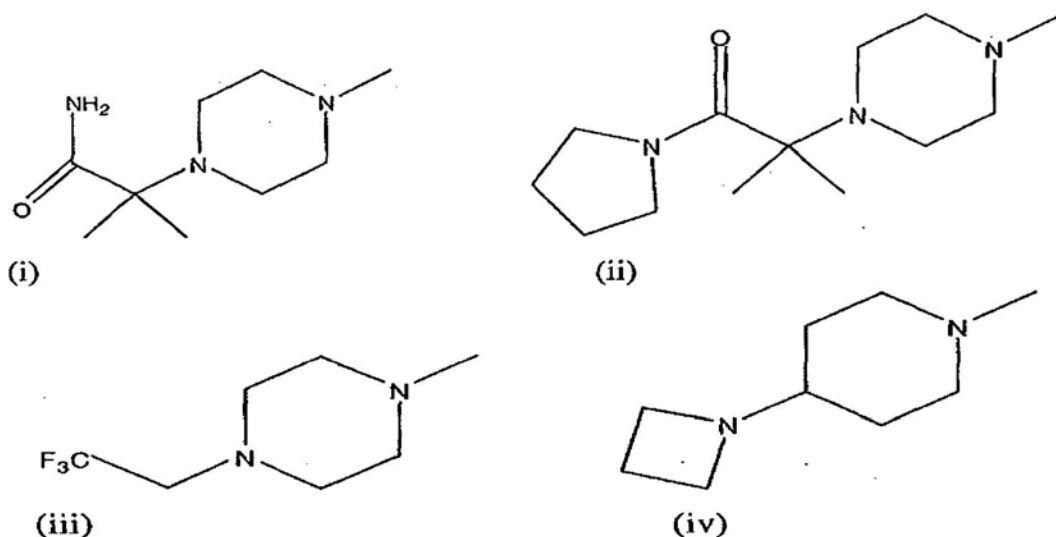
15 Un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es lineal o ramificado. Típicamente es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R<sup>5</sup> tal como se ha definido anteriormente.

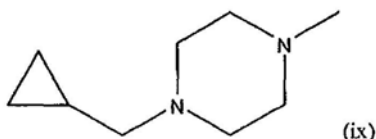
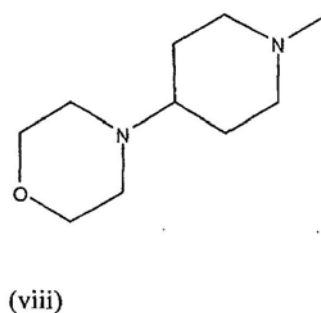
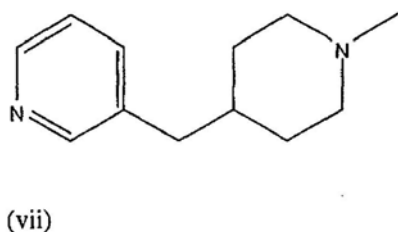
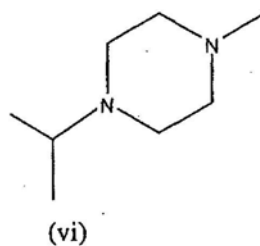
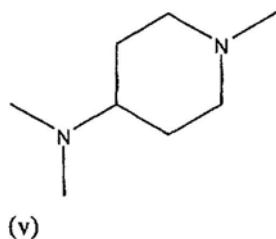
20 Un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> puede ser, por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Típicamente es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R<sup>5</sup> tal como se ha definido anteriormente.

25 Un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos típicamente contiene un átomo de nitrógeno y un átomo adicional de N o un átomo de O o S, o ningún heteroátomo adicional. Puede ser, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina u homopiperazina.

30 Un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente se encuentra no sustituido o sustituido en uno o más átomos de carbono anulares o en cualquier átomo de N adicional presente en el anillo. Entre los ejemplos de sustituyentes adecuados se incluyen uno o más grupos Z o R<sup>5</sup> tal como se ha definido anteriormente, y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que se encuentra no sustituido o sustituido con un grupo Z o R<sup>5</sup> tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos concretos de un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que se encuentra sustituido tal como se ha definido anteriormente se incluyen las estructuras siguientes:



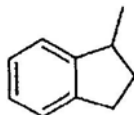


Un anillo heterocíclico que contiene O saturado de 5 a 7 elementos contiene por lo menos un átomo de O y 0, 1 o 2, típicamente 0 o 1, heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, N y S. Es, por ejemplo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, oxetano o morfolina.

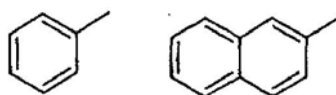
Un grupo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos es un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 elementos que contiene únicamente enlaces saturados. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. Es, por ejemplo, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 elementos. Entre los ejemplos se incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano, y sistemas de anillos bicíclicos en los que dos de dichos anillos se encuentran fusionados entre sí. Entre los ejemplos concretos de un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos se incluyen las estructuras siguientes:



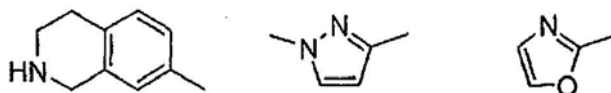
Un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un anillo carbocíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 elementos que contiene por lo menos un enlace insaturado. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. El grupo es no aromático o aromático, por ejemplo arilo. De esta manera, en una realización, un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un grupo arilo de 5 a 12 elementos. Entre los ejemplos de un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos se incluyen los anillos benceno, naftaleno, indano, indeno y tetrahidronaftaleno, o los grupos fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R<sup>5</sup> tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos concretos de un anillo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos se incluyen las estructuras siguientes:



Un grupo arilo es un grupo carbocíclico aromático de 5 a 12 elementos. Es monocíclico o bicíclico. Entre los ejemplos se incluyen los grupos fenilo y naftilo. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, por ejemplo con un grupo Z o R<sup>5</sup> tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos concretos de un grupo arilo se incluyen las estructuras siguientes:

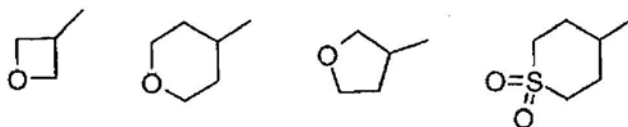


Un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 elementos que contiene por lo menos un enlace insaturado y por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre O, N y S. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. El grupo es no aromático o aromático, por ejemplo heteroarilo. De esta manera, en una realización, un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un grupo heteroarilo de 5 a 12 elementos. El grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos puede ser, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolopirazina, pirrolopirimidina, pirrolopiridina, pirrolopiridazina, indol, isoindol, pirazol, pirazolopirazina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, pirazolopiridazina, imidazol, imidazopirazina, imidazopirimidina, imidazopiridina, imidazopiridazina, bencimidazol, benzodioxol, benzodioxina, benzoxazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzofurano, indolizino, isoxazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, dihidroimidazol, dihidrobenzofurano, dihidrodioxinopiridina, dihidropirrolpiridina, dihidrofuranopiridina, dioxolopiridina, piridina, quinolina, isoquinolina, purina, quinoxalina, tetrahydrobenzofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pirazina, tienopirazina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, triazol o tetrazol. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R<sup>5</sup> tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos concretos de un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos se incluyen las estructuras siguientes:

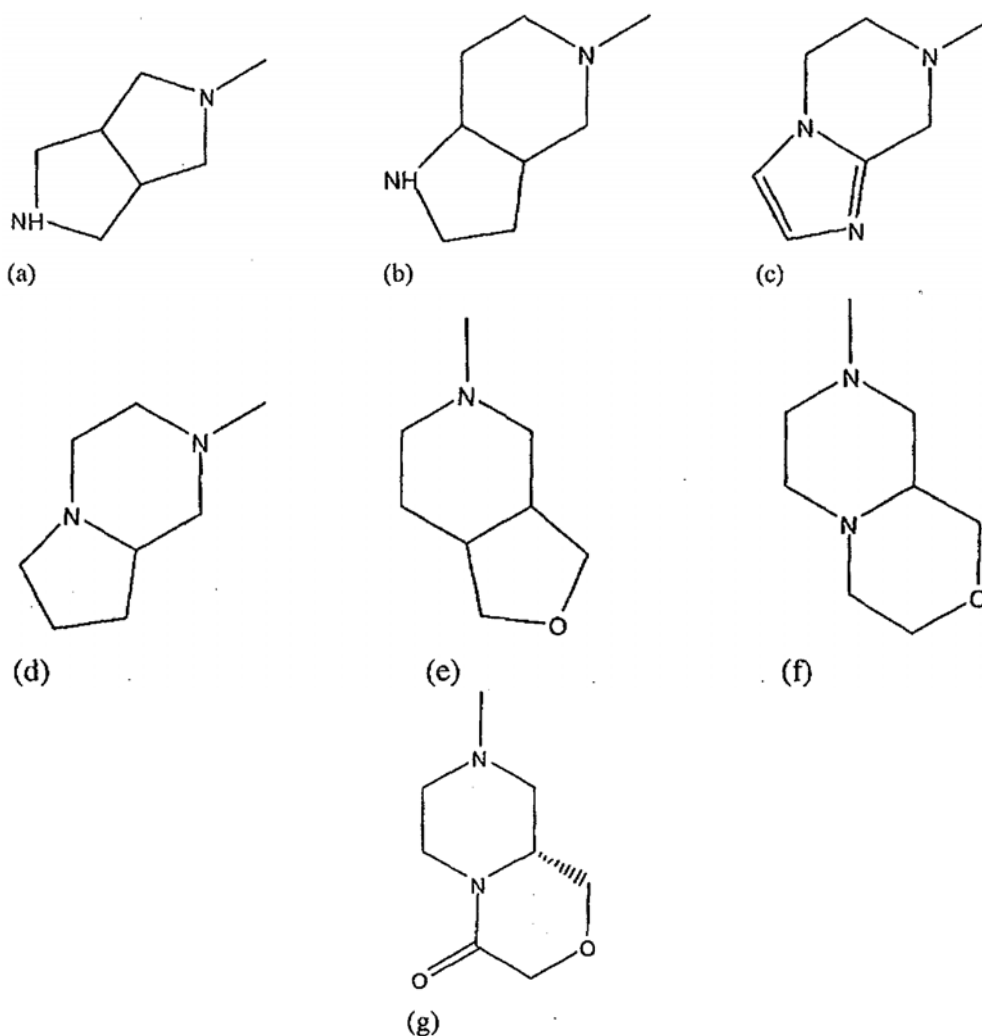


Heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Es monocíclico o bicíclico. Típicamente contiene un átomo de N y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 elementos. Típicamente se selecciona de entre los grupos heteroarilos incluidos en la lista anteriormente proporcionada de opciones para un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos.

Un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. Entre los ejemplos de dichos anillos heterocíclicos se incluyen, aunque sin limitación, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, ditianilo, ditiolanilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Las fracciones espiro también se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente definición. En una realización, el grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, que se encuentra no sustituido o sustituido. El grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R<sup>5</sup> tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos concretos de un anillo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos se incluyen las estructuras siguientes:



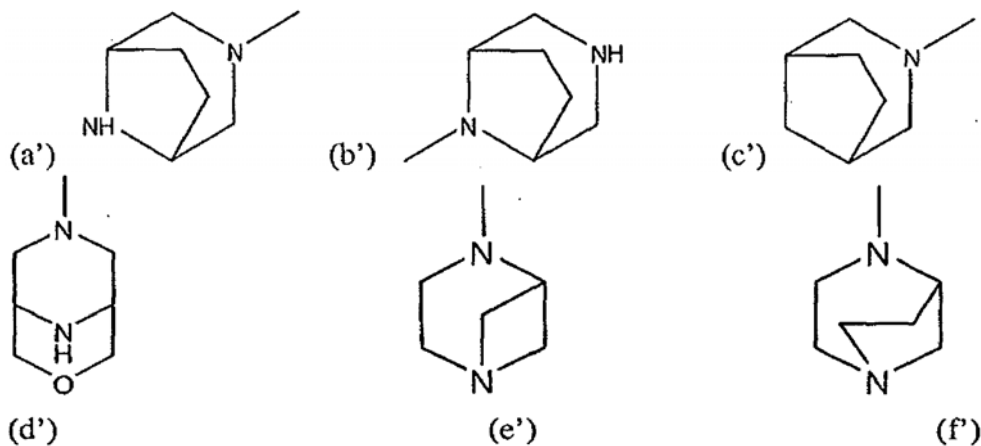
Entre los ejemplos de un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que se encuentra fusionado con un segundo anillo tal como se ha definido anteriormente para formar un sistema de anillos heteropolicíclico se incluyen un grupo seleccionado de entre azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y homopiperazina, estando dicho grupo fusionado con un segundo anillo tal como se ha definido anteriormente. El segundo anillo típicamente es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos. Más típicamente el segundo anillo es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 5, 6 o 7 elementos o un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 7 elementos. Entre los ejemplos típicos del segundo anillo se incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, pirrol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahydrofurano y tetrahydropirano. Entre los ejemplos del sistema heteropolicíclico resultante se incluyen octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina y octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol. Entre los ejemplos concretos de un sistema heteropolicíclico se incluyen las estructuras siguientes:



5 Entre los ejemplos de un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente que incluye un grupo de cabeza de puente  $-(CR'_2)_n-$  o  $-(CR'_2)_r-O-(CR'_2)_s-$  tal como se ha definido anteriormente se incluyen 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptano, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano y 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano.

10

Entre los ejemplos concretos de dicho grupo se incluyen las estructuras siguientes:



15

- Entre los ejemplos de un grupo de fórmula (IIb) tal como se ha definido anteriormente se incluyen grupos derivados de un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente que se encuentra espiro-fusionado en cualquier átomo de carbono anular disponible con un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, típicamente un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 elementos, o con un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos. Entre los ejemplos se incluyen un grupo seleccionado de entre azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina que se encuentra espiro-fusionada con un átomo de carbono anular con un grupo seleccionado de entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y tetrahidropirano.
- 10 El grupo de fórmula (IIb) puede ser, por ejemplo, un grupo derivado de 3,9-diazaspiro[5.5]undecano, 2,7-diazaspiro[3.5]nonano, 2,8-diazaspiro[4.5]decano o 2,7-diazaspiro[4.4]nonano. Entre los ejemplos concretos de un grupo de fórmula (IIb) se incluyen las estructuras siguientes:



(i)



(ii')



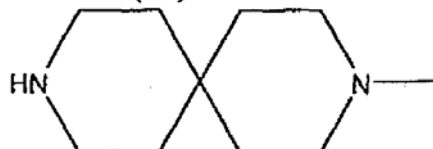
(iii')



(iv')



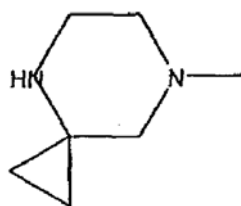
(v')



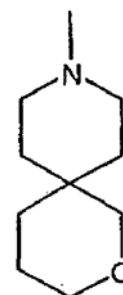
(vi')



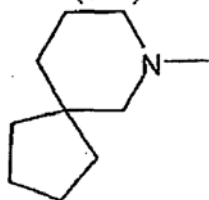
(vii')



(viii')



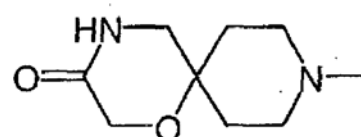
(ix')



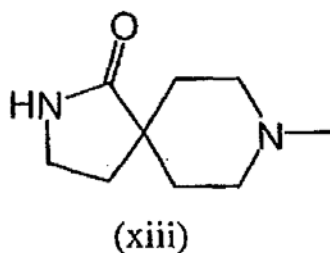
(x')



(xi')



(xii)



$R^a$  se selecciona de entre R,  $-C(O)NR_2$ ,  $-C(O)OR$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-SO_2R$  y  $-SO_2NR_2$ , en el que cada R es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  que se encuentra no sustituido o sustituido. En el caso de que R sea alquilo  $C_1-C_6$  que se encuentre sustituido, puede sustituirse con un grupo Z o  $R^5$  tal como se ha definido anteriormente. Típicamente se sustituye con un grupo seleccionado de entre CN, halo,  $-C(O)NR'_2$ ,  $-NR'C(O)R'$ ,  $-OR'$ ,  $NR'_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2NR'_2$ ,  $-NR'SO_2R'$ ,  $-OC(O)NR'_2$ ,  $-NR'C(O)OR'$  y  $-NR'C(O)NR'_2$ , en el que cada  $R'$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  no sustituido.

$R^4$  es un grupo indolilo que se encuentra no sustituido o sustituido. El grupo indolilo puede encontrarse unido al núcleo purina mediante cualquier posición anular disponible. Puede ser, por ejemplo, un grupo indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo o indol-7-ilo. Típicamente es un grupo indol-4-ilo o indol-6-ilo, más típicamente un grupo indol-4-ilo.

En caso de encontrarse sustituido, el indolilo puede encontrarse sustituido en una o más posiciones anulares disponibles. Típicamente porta un sustituyente en la fracción benceno del grupo indol. Por ejemplo, un grupo indol-4-ilo típicamente se sustituye en la posición 5, 6 o 7, más típicamente en la posición 5 o 6. Un grupo indol-5-ilo típicamente se sustituye en la posición 4, 6 o 7, más típicamente en la posición 4 o 6. Un grupo indol-6-ilo típicamente se sustituye en la posición 4, 5 o 7, más típicamente en la posición 4 o 5. Un grupo indol-7-ilo típicamente se sustituye en la posición 4, 5 o 6, más típicamente en la posición 5 o 6.

En el caso de que el grupo indolilo se encuentre sustituido, puede sustituirse con un grupo Z o  $R^5$  tal como se ha definido anteriormente. En una realización típica, el grupo indolilo se sustituye con un grupo seleccionado de entre R,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-S(O)_pR$ ,  $CH_2OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2OH$ ,  $CH(CF_3)OH$ ,  $C(CF_3)_2OH$ ,  $-(CH_2)_qOR$ ,  $-(CH_2)_qNR_2$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NR_2$ ,  $-N(R)C(O)R$ ,  $-S(O)_pN(R)_2$ ,  $-OC(O)R$ ,  $OC(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)S(O)_pR$ ,  $-NRC(O)N(R)_2$ , CN, halo,  $-NO_2$  y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S, en el que R, p y q son tal como se ha definido anteriormente en la definición de Z. En otra realización típica, el grupo indolilo se sustituye con un grupo seleccionado de entre alquilo  $C_1-C_6$ , CN, halo,  $-C(O)NR_2$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , tal como  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OR, SR,  $NR_2$ ,  $C(O)R$ , SOR,  $SO_2R$ ,  $SO_2NR_2$ ,  $NRC(O)R$ ,  $CO_2R$  y un grupo heteroarilo de 5 elementos tal como se ha definido anteriormente. En otra realización más típica, el grupo indolilo se sustituye con un grupo seleccionado de entre CN, halo,  $-C(O)NR^2$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , tal como  $CF_3$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2NR_2$  y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. En las realizaciones anteriores, R es típicamente H o alquilo  $C_1-C_6$ .

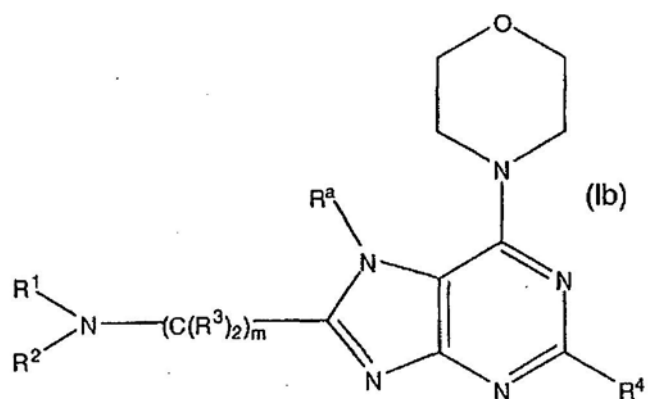
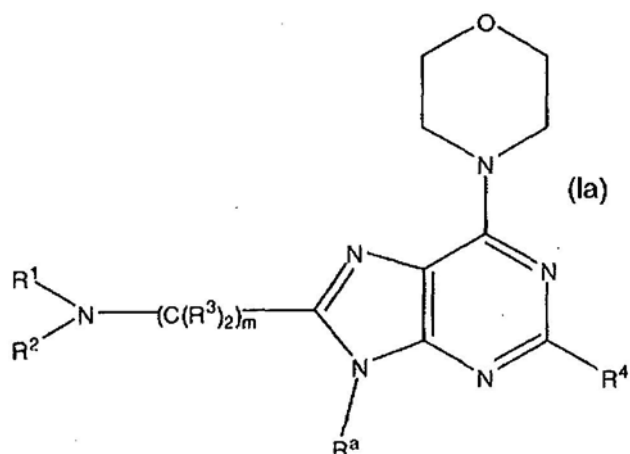
Típicamente el sustituyente en el grupo indolilo es un grupo aceptor de electrones. En el caso de que el sustituyente sea un grupo heteroarilo de 5 elementos puede ser, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol o tiadiazol.

En una realización, un grupo indolilo sustituido es un grupo indol-4-ilo sustituido en la posición 5 o 6, en particular en la posición 5, con CN, halo,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-SO_2Me$ ,  $-SO_2NMe_2$  o un grupo heteroarilo de 5 elementos tal como se ha definido anteriormente. Típicamente, el grupo indol-4-ilo se sustituye en la posición 5 o 6 con halo, en particular con F. Más típicamente, el grupo indol-4-ilo se sustituye en la posición 5 con halo, en particular con F.

El parámetro m en las fórmulas (Ia) y (Ib) es 0, 1 o 2. Típicamente m es 1 o 2. Más típicamente m es 1.

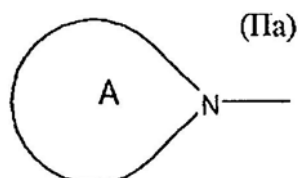
En las fórmulas (Ia) y (Ib), un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos en las definiciones de  $R^1$  y  $R^2$  puede ser un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O. Un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos en las definiciones de  $R^1$  y  $R^2$  puede ser un grupo heteroarilo de 5 a 12 elementos. Un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos en las definiciones de  $R^1$  y  $R^2$  puede ser un grupo arilo de 5 a 12 elementos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es una purina de fórmula (Ia) o (Ib):

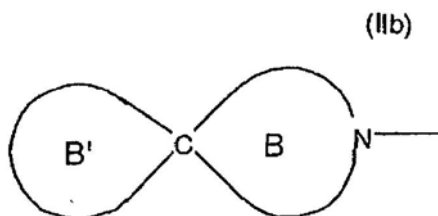


en la que:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo de la fórmula (Ha) a continuación:



en la que A es un grupo de fórmula (IIb):



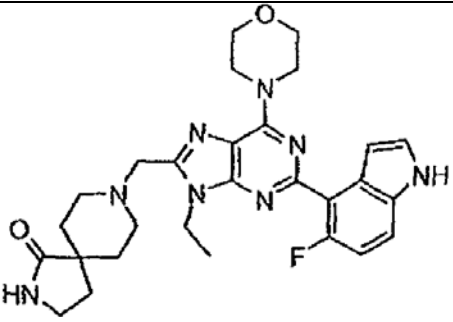
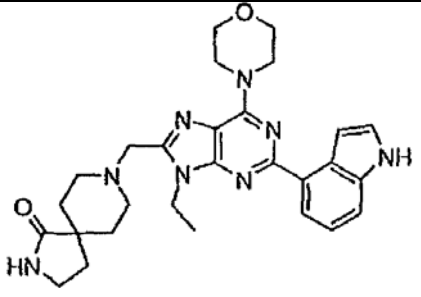
en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, S y O y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, un anillo heterocíclico que contiene O saturado de 5 a 7 elementos o un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, encontrándose cada uno de B y B' no sustituido o sustituido,  
m es 0, 1 ó 2,  
R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

$R^3$  se selecciona de entre  $R$ ,  $C(O)NR_2$ ,  $halo(C_1-C_6)alkyl$ ,  $SO_2R$ ,  $SO_2NR_2$ , en los que cada  $R$  es independientemente  $H$  o alquilo  $C_1-C_6$  que se encuentra no sustituido o sustituido, y  $R^4$  es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Entre los ejemplos concretos de compuestos de la invención se incluyen los listados en la Tabla 1, a continuación:

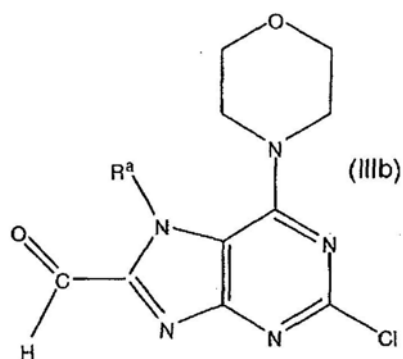
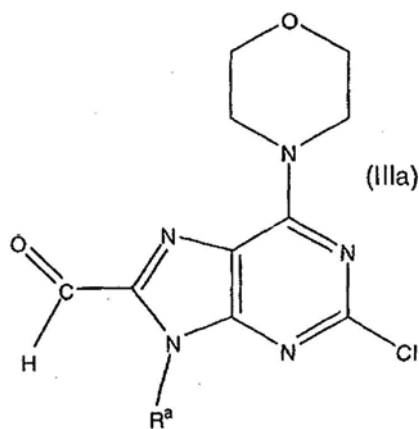
Tabla 1

| Compuesto<br>nº | Estructura | Nombre                                                                                                          |
|-----------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15              |            | 8-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-3-ona        |
| 16              |            | 8-[9-Etil-2-(H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-3-ona                  |
| 21              |            | 9[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecán-3-ona |
| 22              |            | 9-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecán-3-ona         |

|    |                                                                                   |                                                                                                          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57 |  | 8-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona |
| 59 |  | 8-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona          |

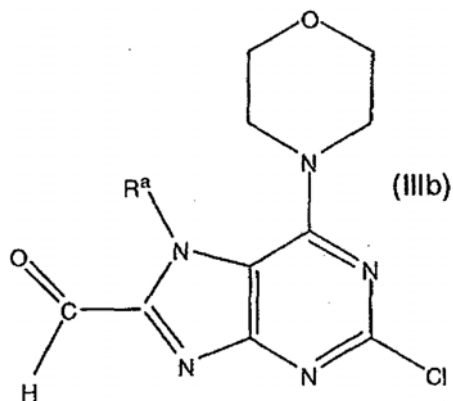
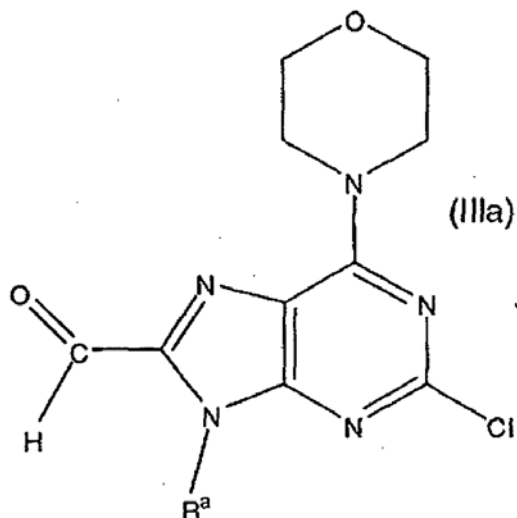
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Una estrategia sintética adecuada para producir una purina de fórmula (Ia) o (Ib) utiliza los carboxaldehídos precursores de fórmulas (IIIa) y (IIIb):

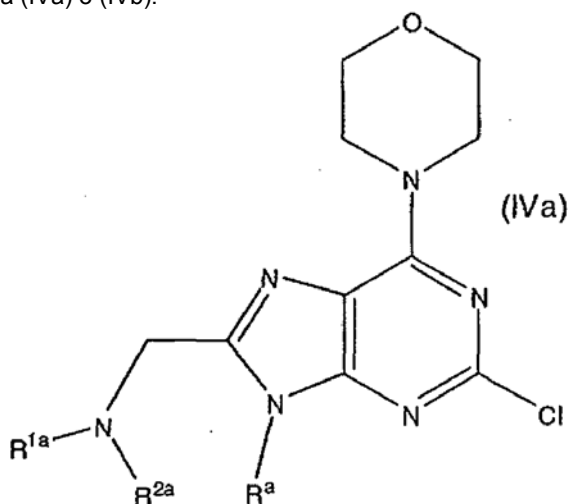


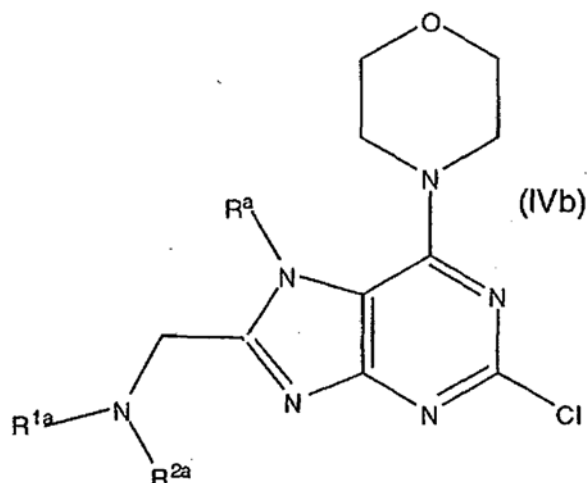
- 10 Partiendo de dichos precursores la síntesis comprende llevar a cabo, en cualquier orden, una aminación reductora y una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio (de tipo Suzuki).

De esta manera puede producirse un compuesto de la invención mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):



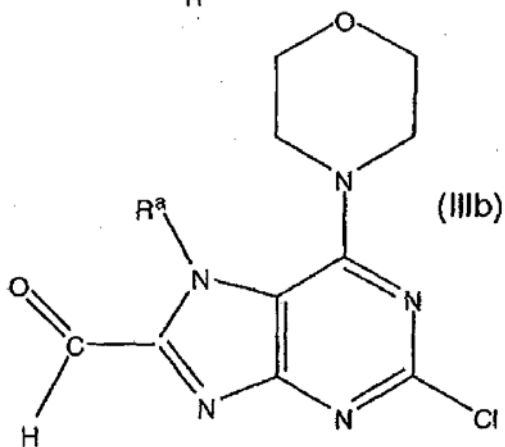
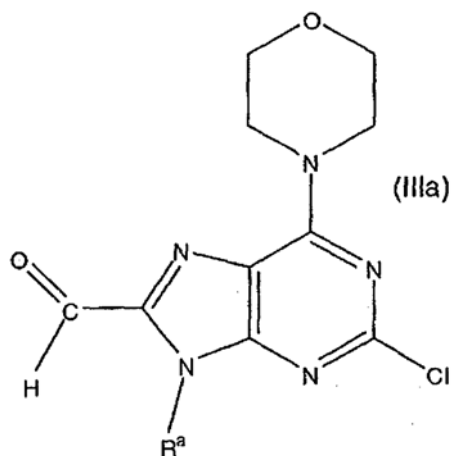
con una amina de fórmula NHR<sup>1a</sup>R<sup>2a</sup> en la que R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> son tal como se ha definido anteriormente para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> son tal como se ha definido anteriormente para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en los que se encuentra presente un átomo de N y se encuentra protegido con un grupo protector de amina, en presencia de un agente reductor adecuado, y tratar el compuesto resultante de fórmula (IVa) o (IVb):





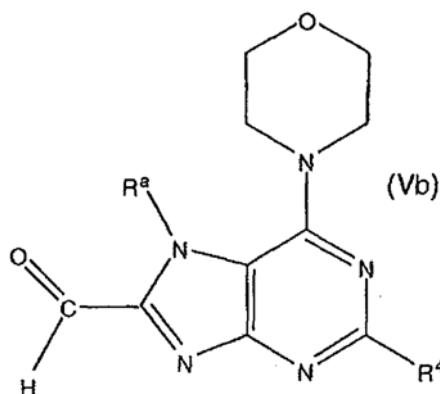
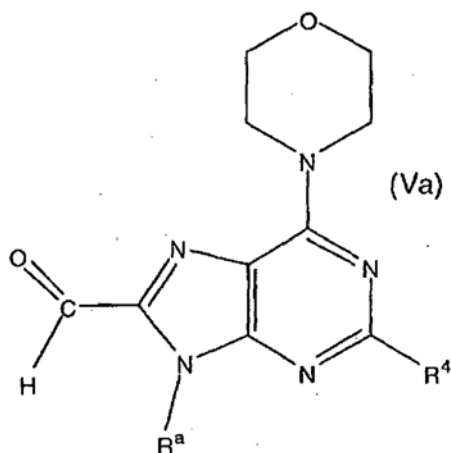
5 en la que  $R^{1a}$  y  $R^{2a}$  son tal como se ha definido anteriormente, con un ácido o éster borónico del mismo de fórmula  $R^4B(OR^{15})_2$  en la que  $R^4$  es tal como se ha definido anteriormente y cada  $R^{15}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$  o los dos grupos  $OR^{15}$  forman, conjuntamente con el átomo de boro al que se encuentran unidos, un éster de pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd, y, en caso de que  $R^{1a}$  y/o  $R^{2a}$  incluya un grupo protector de amina, eliminar el grupo protector. Puede utilizarse cualesquiera grupos protectores de amina adecuados en  $R^{1a}$  y/o  $R^{2a}$ , por ejemplo un grupo *t*-butoxicarbonilo (BOC).

10 También puede producirse un compuesto de fórmula (I) mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):



15 con un ácido o éster borónico del mismo de fórmula  $R^4B(OR^{15})_2$  en la que  $R^4$  es tal como se ha definido anteriormente y cada  $R^{15}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$  o los dos grupos  $OR^{15}$  forman, conjuntamente con el átomo de boro al

que se encuentran unidos, un éster de pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd, tratando el compuesto resultante de fórmula (Va) o (Vb):



en la que  $R^4$  es tal como se ha definido anteriormente, con una amina de fórmula  $NHR^{1a}R^{2a}$  en la que  $R^{1a}$  y  $R^{2a}$  son tal como se ha definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado, y, en caso de que  $R^{1a}$  y/o  $R^{2a}$  incluya un grupo protector de amina, eliminar el grupo protector. En dicha realización del procedimiento, el átomo de N de  $R^4$  del grupo indol puede, en caso necesario, protegerse antes de tratar el compuesto de fórmula (V) con la amina de fórmula  $NHR^{1a}R^{2a}$ .

Tanto la etapa de aminación reductora como la etapa de acoplamiento cruzado mediado por Pd tienen lugar bajo condiciones convencionales. El catalizador de paladio puede ser cualquiera de los utilizados típicamente para los acoplamiento cruzados de tipo Suzuki, tales como  $PdCl_2(PPh_3)_2$ . El agente reductor en la etapa de aminación típicamente es un borohidruro, por ejemplo  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_4$  o  $NaCNBH_3$ , en particular  $NaBH(OAc)_3$ .

Los compuestos intermediarios de fórmulas (IIIa) y (IIIb) son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante técnicas químicas sintéticas rutinarias, por ejemplo según el esquema mostrado en los Ejemplos, posteriormente, o de manera análoga a dicho esquema.

Las purinas de fórmula (I) pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables y las sales convertirse en el compuesto libre, mediante métodos convencionales. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido cítrico y ácido tartárico. En el caso de compuestos de la invención que portan un sustituyente carboxi libre, entre las sales se incluyen tanto las sales de adición de ácido anteriormente indicadas como las sales de sodio, potasio, calcio y amonio. Estas últimas se preparan mediante tratamiento de la purina libre de fórmula (I), o de una sal de adición de ácido de la misma, con la base metálica correspondiente o amonio.

Se ha encontrado en ensayos biológicos que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la PI3 quinasa. Los compuestos son selectivos para la isoforma p110 $\delta$ , que es una PI3 quinasa de clase Ia, frente a otras PI3 quinasas de clase Ia. De esta manera, son selectivos para la isoforma p110 $\delta$  frente a tanto la isoforma p110 $\alpha$

como a la isoforma p110 $\beta$ . En particular, son selectivos para p110 $\delta$  frente a p110 $\beta$ . Los compuestos también son selectivos para la isoforma p110 $\delta$  frente a p110 $\gamma$ , que es una quinasa de clase Ib.

La selectividad mostrada por los compuestos de la invención para p110 $\delta$  frente a otras isoformas de PI3 quinasa es de por lo menos 2 veces. Típicamente la selectividad es de 5 veces o 10 veces o 20 veces o 50 veces, incrementándose a 100 veces o más en muchos casos. De esta manera, los compuestos pueden ser 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces selectivos para p110 $\delta$  frente a p110 $\beta$ . También pueden ser 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces selectivos para p110 $\delta$  frente a p110 $\alpha$  o frente a p110 $\gamma$ .

Puede utilizarse un compuesto de la presente invención como inhibidor de PI3 quinasa, en particular de una PI3 quinasa de clase Ia. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, puede utilizarse un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o trastorno que aparece por un crecimiento, funcionamiento o comportamiento celular anormal asociada a una PI3 quinasa, en particular de la isoforma p110 $\delta$  de la PI3 quinasa. Se comentan ejemplos de dichas enfermedades y trastornos en Drees *et al.*, Expert Opin. Ther. Patents 14(5):703-732, 2004. Entre ellos se incluyen trastornos proliferativos tales como cáncer, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos. Entre los ejemplos de trastornos del metabolismo/endocrinos se incluyen la diabetes y la obesidad. Entre los ejemplos de cánceres con los presentes compuestos que pueden utilizarse se incluyen la leucemia, los tumores cerebrales, el cáncer renal, el cáncer gástrico y los cánceres de la piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata, ovario y páncreas.

Puede utilizarse un compuesto de la presente invención como inhibidor de PI3 quinasa. Un paciente humano o animal que sufre una enfermedad o trastorno surgido del crecimiento, funcionamiento o comportamiento celular anormal asociada a una PI3 quinasa, en particular con la isoforma p110 $\delta$  de PI3 quinasa, tal como un trastorno inmunológico, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, puede tratarse de esta manera mediante un método que comprende la administración en el mismo de un compuesto de la presente invención tal como se ha definido anteriormente. Un paciente humano o animal que sufre cáncer también puede tratarse mediante un método que comprende la administración en el mismo de un compuesto de la presente invención tal como se ha definido anteriormente. De esta manera puede mejorarse o aliviarse la condición del paciente.

Puede administrarse un compuesto de la presente invención en una diversidad de formas de administración, por ejemplo por vía oral, tal como en forma de tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas de azúcar o de película, soluciones o suspensiones líquidas, o por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Por lo tanto, el compuesto puede administrarse mediante inyección o infusión.

La dosis depende de una diversidad de factores, incluyendo la edad, el peso y la condición del paciente, y de la vía de administración. Las dosis diarias puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Sin embargo, típicamente la dosis adoptada para cada vía de administración al administrar un compuesto solo en adultos humanos es de entre 0,0001 y 50 mg/kg, más comúnmente en el intervalo de entre 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de entre 0,01 y 1 mg/kg. Est dosis puede proporcionarse, por ejemplo, 1 a 5 veces al día. Para la inyección intravenosa una dosis diaria adecuada es de entre 0,0001 y 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre 0,0001 y 0,1 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse una dosis diaria como una dosis única o siguiendo un programa de dosis divididas.

Un compuesto de la invención se formula para la utilización como composición farmacéutica o veterinaria que comprende además un portador o diluyente farmacéutica o veterinariamente aceptable. Las composiciones típicamente se preparan siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica o veterinariamente adecuada. El compuesto puede administrarse en cualquier forma convencional, por ejemplo de la manera siguiente:

A) por vía oral, por ejemplo como tabletas, tabletas recubiertas, grageas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones líquidas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinada a la utilización oral según cualquier método conocido de la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable.

Las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptable no tóxicos que resultan adecuados para la preparación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como fosfato de calcio, carbonato sódico, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, ácido alginico, alginatos o glicolato de almidón sódico; agentes ligantes, por ejemplo almidón,

- gelatina o acacia; agentes lubricantes, por ejemplo sílice, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; pigmentos, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbato o laurilsulfato. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede utilizarse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Dichas preparaciones pueden prepararse de una manera conocida, por ejemplo mediante procedimientos de mezcla, granulado, tableteo, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.
- 10 Las formulaciones para la utilización oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se encuentra presente sin modificación, o mezclado con agua o en un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 15 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilén-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán.
- 20 Dichas suspensiones acuosas pueden contener además uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 25 La suspensión aceitosa puede formularse mediante suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.
- 30 Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes, a fin de proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante dicha adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya indicados anteriormente. También pueden encontrarse presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.
- 35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán. La emulsión puede contener además agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como portadores únicamente productos, por ejemplo sorbitol, que no se metabolizan en glucosa o que sólo se metabolizan en una cantidad muy reducida en glucosa.
- 45 Dichas formulaciones pueden contener además un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.
- 50 B) Por vía parenteral, subcutánea o intravenosa, o intramuscular, o intraesternal, o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Dicha suspensión puede formularse según la técnica conocida, utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión, los cuales se han indicado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden utilizarse convencionalmente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin puede utilizarse
- 55 60

cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, de manera similar pueden utilizarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

C) Mediante inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores.

5 D) Por vía rectal, en forma de supositorios preparados mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirá en el recto, liberando el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

E) Tópicamente, en forma de cremas, pomadas, gelatinas, colirios, soluciones o suspensiones.

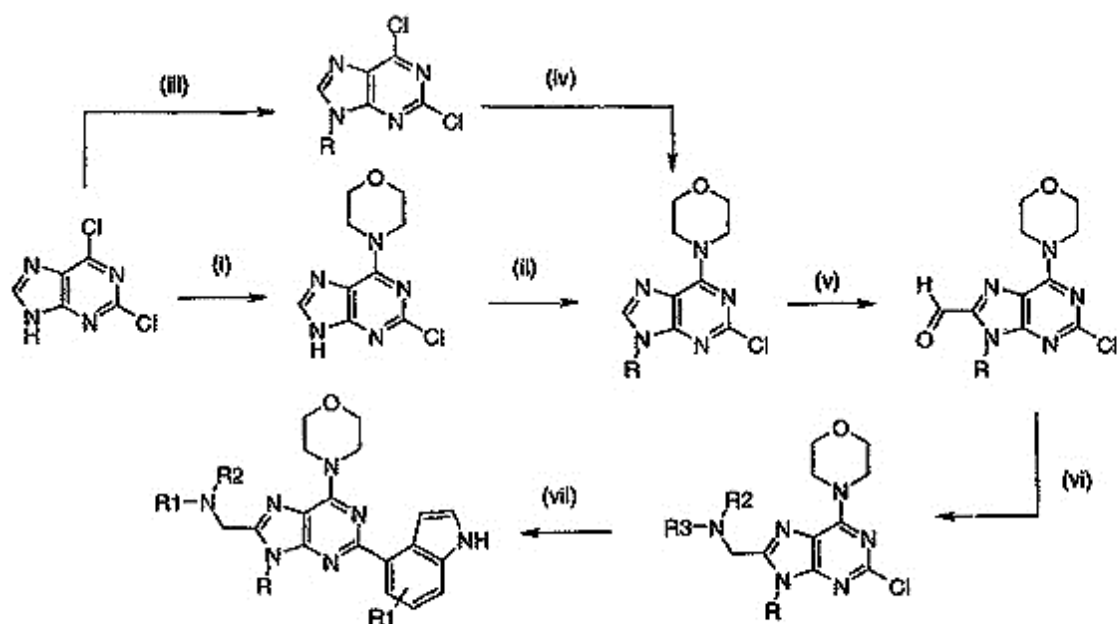
La invención se describe en mayor detalle en los Ejemplos, a continuación:

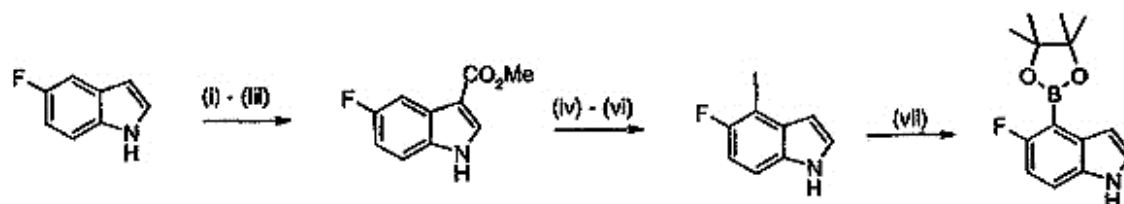
10

Ejemplos

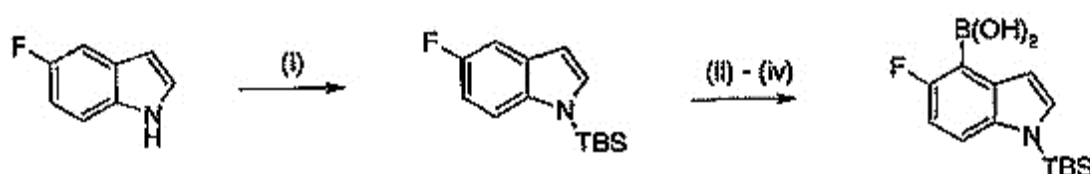
#### Procedimiento sintético general

15 El esquema general siguiente ilustra el enfoque sintético al que se hace referencia en los Ejemplos de referencia y en los Ejemplos, a continuación:

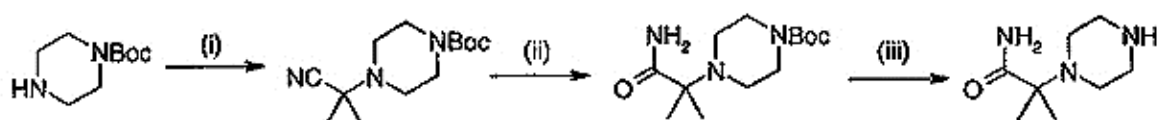


Esquema 2

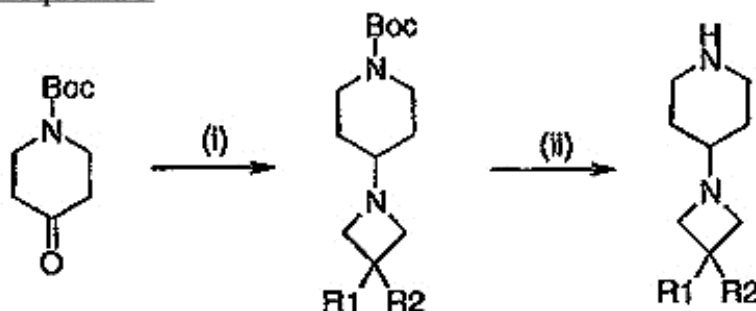
Condiciones: (i) DMF, TFAA, 0°C. (ii) NaOH aq. al 10%, 100°C, 1 h. (iii) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 65°C, 18 h. (iv) Ti(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TFA, TA, 2 h. (v) H<sub>2</sub>O, KI, TA. (vi) MeOH, NaOH aq. al 40%, 65°C, 2 h. (vii) pinacol borano, Et<sub>3</sub>N, dioxano, Pd(OAc)<sub>2</sub>, bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenilo, 80°C, 30 min.

Esquema 3

Condiciones: (i) THF, NaH 0°C, después TBSCl, TA, 25 h. (ii) sBuLi, TMEDA, THF, -78°C, 2 h. (iii) B(OiPr)<sub>3</sub>, THF, -78°C --> -10°C, 15 min. (iv) HCl 2,4 M.

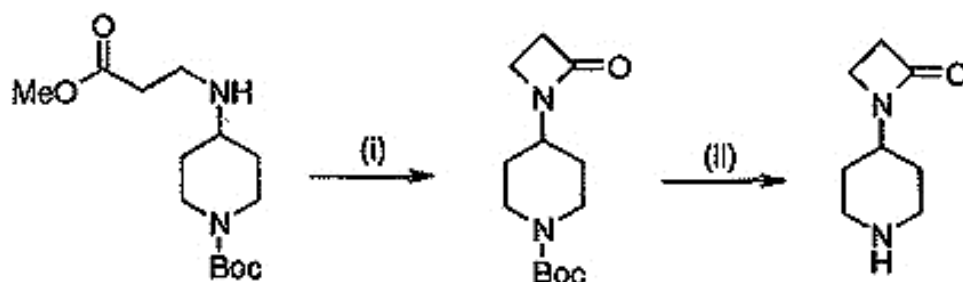
Esquema 4

Condiciones: (i) NaCN, acetona-H<sub>2</sub>O, 48 h, TA. (ii) DMSO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 40°C. (iii) HCl, Et<sub>2</sub>O.

Esquema 5

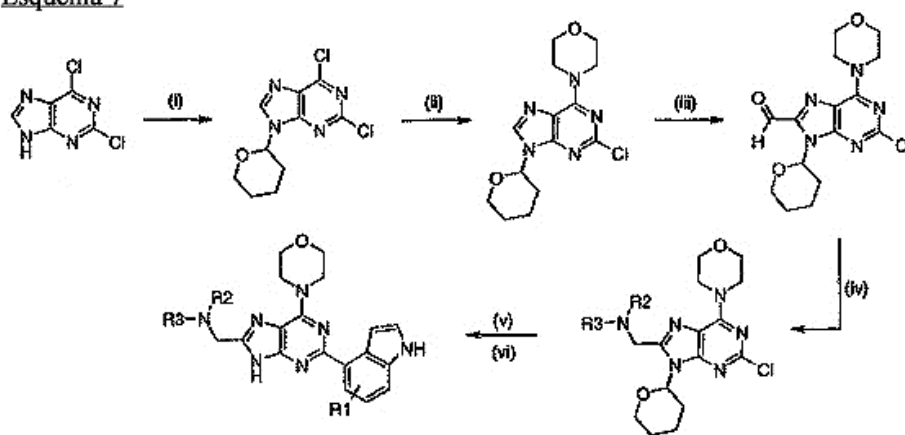
Condiciones:

(i) DCE, azetidina o azetidina sustituida, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, 18 h. (ii) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFA, TA.

**Esquema 6**

Condiciones:

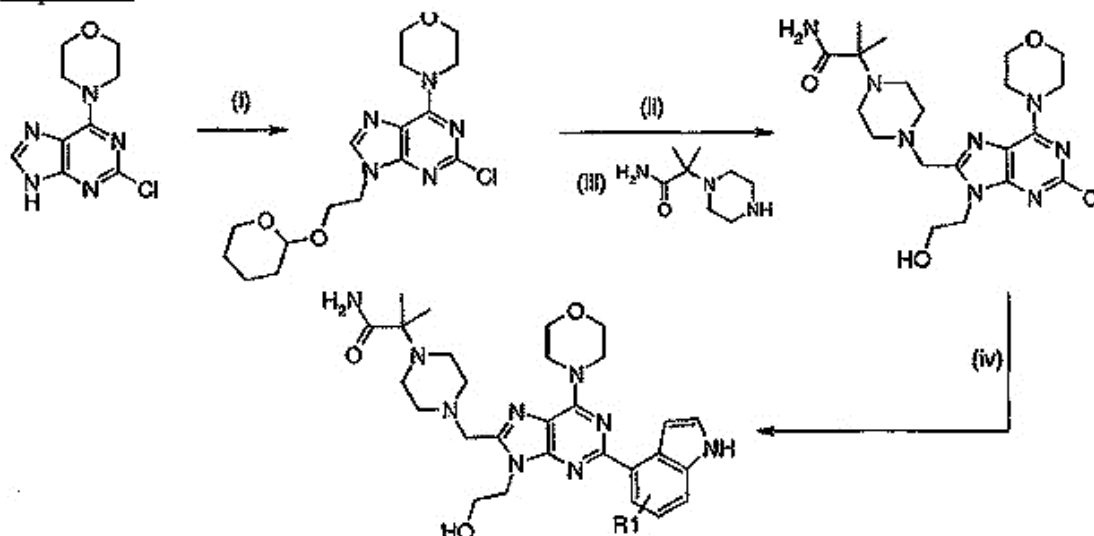
(i) THF, MeMgBr, 0°C, 3 h, seguido de TA, 72 h. (ii) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFA.

**Esquema 7**

Condiciones:

(i) Dihidropirano, pTsOH, THF, 60°C, 4 h. (ii) morfolina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C→TA, 3 h. (iii) (a) TMEDA, THF, -78°C nBuLi, 1 h (b) DMF, -78°C, 1 h. (iv) DCE, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 12-18 h. (v) Acoplamiento de Suzuki (vi) HCl aq. 2 M - MeOH, 12 h.

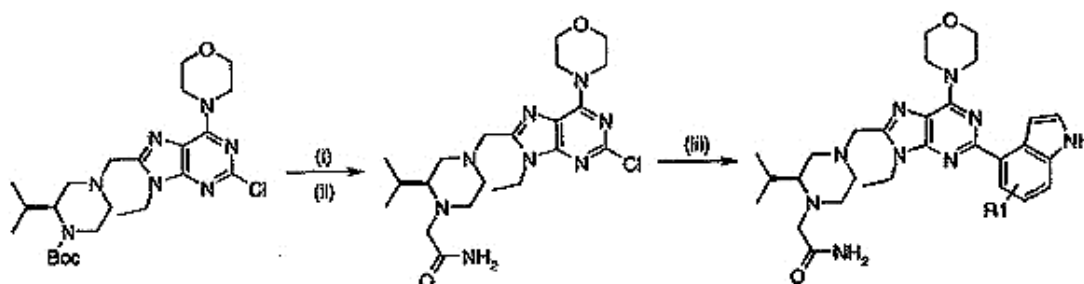
Esquema 8



Condiciones:

- (i) DMF,  $K_2CO_3$ , 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano, 50°C, 7 h. (ii) (a) THF, LiHMDS, -78°C, 30 min.  
 (b) DMF, -78°C → TA, 1 h. (iii) DCE,  $Na(OAc)_3BH$ , 2 h. (iv) Acoplamiento de Suzuki

Esquema 9



Condiciones:

- (i) TFA- $CH_2Cl_2$ , TA, 2,5 h. (ii) bromoacetamida, DMF,  $K_2CO_3$ , 65°C, 27 h. (iii) Acoplamiento de Suzuki

## 5 Detalles experimentales generales:

### Espectroscopía de RMN

Se obtuvieron los espectros de RMN en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de detección inversa de triple resonancia funcionando a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda de detección inversa de triple resonancia TXI funcionando a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual de 5 mm estándar funcionando a 300 MHz. Los desplazamientos se proporcionan en ppm respecto al tetrametilsilano.

### 15 Purificación mediante cromatografía de columna

Los compuestos purificados mediante cromatografía de columna se purificaron utilizando un cartucho de gel de sílice o Isolute® o un cartucho Redisep®, eluyendo con gradientes de 100-0 a 0-100% de ciclohexano/EtOAc, o de 100-0 a 0-100% de pentano/EtOAc o de 100-0 a 70-30% de DCM/MeOH (con o sin la adición de  $NH_3$  al 0,1%). La expresión "gel de sílice" se refiere al gel de sílice para cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (malla de 220 a 440) (por ejemplo gel de sílice 60 de Fluka) y una elución acelerada por la columna con presión aplicada de nitrógeno de hasta 10 psi. En el caso de que se haya utilizado cromatografía de capa fina (CCF), se refiere a gel de sílice de CCF

en placas, típicamente 3x6 cm de gel de sílice en placas de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm) (p.ej. Fluka 60778).

*Purificación mediante HPLC preparativa:*

5 Se purificaron compuestos mediante HPLC preparativa utilizando una columna de fase inversa C18 (es decir una columna Genesis de 100x22,5 mm con un tamaño de partícula de 7 µm, detección de UV a 230 o 254 nm, caudal: 5 a 15 ml/min) o una columna de fenilo-hexilo (columna GEmini de 250x21,2 mm de d.i. con un tamaño de partícula de 5 µm, detección de UV a 230 o 254 nm, caudal: 5 a 20 ml/min.), eluyendo con gradientes de 100-0% a 0-100% de agua/acetonitrilo o agua/MeOH que contenía TFA al 0,1% o agua/acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. Se liberó la base libre mediante división entre EtOAc y una solución sat. de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. Alternativamente, se liberó la base libre pasándola por un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con NH<sub>3</sub> en metanol.

15 *Reacciones de microondas:*

Se llevaron a cabo experimentos de microondas utilizando un sintetizador Smith o un Biotage Initiator™, que utiliza un resonador de modo único y ajuste de campo dinámico, los cuales proporcionan reproducibilidad y control. Pueden conseguirse temperaturas de 40°C a 250°C y presiones de hasta 20 bar.

20 Todos los solventes y reactivos comerciales se utilizaron sin modificación. Se prepararon reactivos/reactantes no disponibles comercialmente siguiendo los procedimientos descritos en la literatura.

Abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

25 aq. = acuoso  
BOC = *t*-Butoxicarbonilo  
bs = singlete ancho (RMN)  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato de cesiod = doblete (RMN)  
DCE = 1,2-dicloroetano  
30 DCM = diclorometano  
DIPEA = diisopropiletilamina  
DMA = dimetilacetamida  
DMAP = dimetilaminopiridina  
DMF = dimetilformamida  
35 DMSO = dimetilsulfóxido  
eq. = equivalentes  
EtOAc = acetato de etilo  
EtOH = etanol  
h = hora(s)  
40 HATU = hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio  
HCl = ácido clorhídrico  
H<sub>2</sub>O = agua  
HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento  
AMI = alcohol metilado industrial  
45 *i*PrOH = isopropanol  
CLEM = cromatografía líquida-espectrometría de masas  
LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio  
M = molar  
m = multiplete (RMN)  
50 MeOH = metanol  
mg = miligramo  
MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnesio  
min = minuto(s)  
mL = mililitro  
55 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato sódico  
NaHCO<sub>3</sub> = hidrogenocarbonato sódico  
NaOH = hidróxido sódico  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = sulfato sódico  
NH<sub>4</sub>OH = solución de hidróxido amónico  
60 RMN = resonancia magnética nuclear  
q = cuarteto (RMN)  
Rt = tiempo de retención  
TA = temperatura ambiente

t = triplete (RMN)  
 TBAF = fluoruro de tetrabutlamonio  
 TBDMS = *terc*-butildimetilsililo  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 THF = tetrahidrofurano  
 CCF = cromatografía de capa fina  
 TMEDA = *N,N',N',N'*-tetrametiletilén-diamina

#### *Estrategias sintéticas generales*

#### Ejemplo de referencia 1: métodos generales para el acoplamiento de Suzuki

Se llevó a cabo la reacción de acoplamiento de Suzuki ilustrada de manera general en el Esquema 10, posteriormente, utilizando uno de los métodos indicados a continuación.

##### Método A:

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq.), el éster de indol-boronato apropiado (1,5 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq.) en dioxano/agua (2:1) se calentó a 125°C durante 20 a 50 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

##### Método B

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq.), el éster de indol-boronato apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en dioxano/agua (3:1) se calentó a una temperatura de entre 125°C y 140°C durante 10 a 60 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

##### Método C

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq.), el ácido indol-borónico apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en dioxano/agua (3:1) se calentó a una temperatura de entre 125°C y 140°C durante 10 a 60 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

##### Método D

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq.), el ácido indol-borónico apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en acetonitrilo/agua (3:1) se calentó a una temperatura de entre 125°C y 140°C durante 10 a 60 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método E

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,5 eq.), el éster de indol-boronato apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en acetonitrilo/agua (3:1) se calentó a 140°C durante 10 a 30 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método F

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,5 eq.), el éster de indol-boronato apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 eq.) en acetonitrilo/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 10 a 30 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método G

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,5 eq.), el ácido indol-borónico apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,5→0,1 eq.) en acetonitrilo/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 10 a 30 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método H

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,5 eq.), el ácido indol-boronato (1,2 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq.) en dioxano/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 10 a 60 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método I

Una mezcla de la 2-cloropurina apropiada (1 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,5 eq.), el éster de indol-boronato (1,2 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq.) en dioxano/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 10 a 60 min. en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2, después se lavó el cartucho con MeOH y después se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Ejemplo de referencia 2: método general para la desprotección de BOC

A una solución de la aminopurina relevante protegida con BOC en DCM se añadió TFA y la solución resultante se agitó a TA durante 30 a 180 min. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos agrupados se secaron ( $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después

se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

#### Ejemplo de referencia 3: método general para la desprotección de TBDMS

A una solución de la 5-fluoro-1H-indol-4-il-purina relevante protegida con TBDMS en THF se añadió TBAF y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

#### *Preparación de intermediarios*

#### Ejemplo de referencia 4

##### 4-Bromo-6-fluoro-1H-indol

A una solución de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (7,49 g, 31,8 mmoles) en dioxano (40 ml) se añadió DMF-DMA (21,0 ml, 158 mmoles) y pirrolidina (2,6 ml, 31,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó a sequedad, proporcionando 1-[2-(2-bromo-4-fluoro-6-nitrofenil)-1-metil-vinil]-pirrolidina en forma de un residuo rojo oscuro (10,0 g, rendimiento teórico). A una suspensión de la pirrolidina (10,0 g, 31,7 mmoles) y níquel Raney® (suspensión en  $\text{H}_2\text{O}$ , 15 ml) en MeOH:THF (1:1, 150 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (2,3 ml, 47,4 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo resultante proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite pálido (2,57 g, 37%). RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,57 (t aparente, J = 2,7, 1H), 7,04 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,12 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H) y 8,25 (s, 1H).

#### Ejemplo de referencia 5

##### 6-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol

A una mezcla bajo agitación de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (6,76 g, 31,5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (12,8 g, 94,7 mmoles) y acetato de potasio (9,3 g, 94,7 mmoles) en metil-sulfóxido (100 ml) se añadió 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocén-dipaladio (1,29 g, 5% molar). La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, seguido de trituración, rindiendo el compuesto del título (7,87 g).  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,41 (s, 12H), 7,04 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,14 (br s, 1H).

#### Ejemplo de referencia 6

##### 2,6-Dicloro-9-etil-9H-purina

A una suspensión bajo agitación de 2,6-dicloropurina (1,89 g, 10 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,73 g, 12,5 mmoles) en acetona (25 ml) se añadió yodoetano (1,0 ml, 12,5 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc al 100%), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro (1,38 g, 64%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,61 (t, J = 7,2, 3H), 4,36 (q, J = 7,2, 2H), 8,14 (s, 1H). [También se aisló el isómero correspondiente 2,6-dicloro-7-etil-7H-purina (0,61 g; 28%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,64 (t, J = 7,2, 3H), 4,55 (q, J = 7,2, 2H), 8,27 (s, 1H)].

#### Ejemplo de referencia 7

##### 2-Cloro-9-etil-6-morfolin-4-il-9H-purina

A una solución bajo agitación de 2,6-dicloro-9-etil-9H-purina (1,38 g, 6,4 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  a 0°C se añadió morfolina (1,2 ml, 13,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min., seguido de a TA durante 1,5 h. Se evaporaron los volátiles, se introdujo el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y se lavó con una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$  2 M/solución hipersalina (1:1:1, 150 ml). Se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,65 g, 96%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,52 (t, J = 7,2, 3H), 3,83-3,86 (m, 4H), 4,23 (q, J = 7,2, 2H), 4,32 (br s, 4H), 7,73 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8

## 2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído

- 5 A una solución bajo agitación de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina (1,35 g, 5,0 mmoles) y TMEDA (1,1 ml, 7,3 mmoles) en THF anhidro (40 ml) a -78°C se añadió n-butil-litio (2,8 ml de una solución de hexanos 2,5 M, 7,0 mmoles). La solución naranja se agitó a -78°C durante 30 min. y después se añadió DMF anhidro (0,7 ml, 9,0 mmoles). Se continuó la agitación a -78°C durante 30 min. adicionales y después la reacción se inactivó mediante vertido en HCl 0,1 M frío (500 ml) bajo agitación vigorosa. El precipitado sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido (1,23 g, 83%).
- 10  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,40 (t, J = 7,2, 3H), 3,83-3,86 (m, 4H), 4,05 (br s, 2H), 4,60 (q, J=7,2, 2H), 4,68 (br s, 2H), 9,87 (s, 1H).

15 Ejemplo de referencia 9

## [1-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperidín-4-il]-dimetilamina

- 20 A una solución bajo agitación de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído (250 mg, 0,85 mmoles), 4-dimetilaminopiperidina (0,16 g, 1,25 mmoles) y AcOH (0,05 ml) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió NaB(OAc)<sub>3</sub>H (0,27 g, 1,27 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a TA durante la noche (16 h). La reacción se desactivó con HCl 2 M (10 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. Se separaron las capas y la capa acuosa se basificó a pH 11 con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Esta mezcla acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se separó la capa orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el solvente se evaporó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (300 mg, 87%).
- 25  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,44 (t, J = 7,2, 3H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,83-1,86 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,88-2,91 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,82-3,85 (m, 4H), 4,30 (br s, 4H) 4,32 (q, J = 7,2, 2H).

30 Ejemplo de referencia 10

## 2-Cloro-9-etil-8-[(S)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-6-morfolín-4-il-9H-purina

- Se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 9 utilizando (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina en lugar de 4-dimetilaminopiperidina.
- 35  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,46 (t, J = 7,2, 3H), 1,61-2,41 (m, 9H), 2,77-3,11 (m, 4H), 3,74 (doblete AB, J = 14, 1H), 3,79 (doblete AB, J = 14, 1H), 3,82-3,85 (m, 4H), 4,24 (br s, 4H) 4,33 solapante (q, J = 7,2, 2H).

Ejemplo de referencia 11

## 40 4-Azetidín-1-il-piperidina

- A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico (1,75 g, 8,88 mmoles) en dicloroetano (80 ml) se añadió azetidina (0,6 g, 10,53 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,9 g, 18,4 mmoles) y la solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM y se separaron las capas. Se extrajo adicionalmente la capa orgánica con DCM y las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío. El semisólido blanco resultante se suspendió en DCM y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas de mezclaron por completo, se aisló la capa orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío, proporcionando *tert*-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (2,0 g, 95%). La desprotección de BOC de *tert*-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-1-carboxílico (400 mg, 1,67 mmoles) utilizando TFA:DCM (1:4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (185 mg, 79%).
- 45 RMN  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,04-1,16 (m, 2 H), 1,68 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,98-2,08 (m, 3 H), 2,55 (td, J = 12,1, 2,6 Hz, 5 2 H), 3,06 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 2 H) and 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 4 H).
- 50

55 Ejemplo de referencia 12

## 8-(4-Azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina

- 60 Se preparó de manera similar al Ejemplo de referencia 9, utilizando 4-azetidín-il-piperazina (Ejemplo de referencia 11) en lugar de 4-dimetilaminopiperidina.
- $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,22-1,38 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,2, 3H), 1,68-1,71 (m, 2H), 1,98-2,20 (m, 5H), 2,78-2,81 (m, 2H), 3,18 (br t, J = 6,8, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,82-3,84 (m, 4H), 4,27-4,33 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 13

2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-8-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-9H-purina

Se preparó de manera similar al Ejemplo de referencia 9, utilizando 4-morfolino-piperidina en lugar de 4-dimetilaminopiperidina.

$\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,43 (t, J = 7,2, 3H), 1,46-1,57 (m, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 3H), 2,54-2,56 (m, 4H), 2,89-2,92 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,73-3,75 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 4H), 4,25-4,35 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 14

2-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se preparó de manera similar al Ejemplo de referencia 9, utilizando 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en lugar de 4-dimetilaminopiperidina.

$\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,31 (t, J = 7,2, 3H), 2,70-2,82 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,75-3,77 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,24-4,29 (m, 6H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 15

Dihidrocloruro de 2-piperazín-1-il-isobutiramida

A una solución de *tert*-butil-1-piperazincarboxilato (15,0 g) en diclorometano (150 ml) y metanol (150 ml) a 0°C se añadió ácido clorhídrico (40 ml, solución 2 M en éter dietílico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se redujo al vacío, rindiendo hidrocloruro de *tert*-butil-1-piperazín-carboxilato (17,9 g). A una solución de hidrocloruro de *tert*-butil-1-piperazín-carboxilato (17,9 g) en agua (200 ml) a temperatura ambiente se añadió cianuro sódico (3,94 g). A continuación, se añadió gota a gota una solución de acetona (5,9 ml) en agua (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se redujeron al vacío, rindiendo *tert*-butil-éster de ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazín-1-carboxílico (17,5 g).

A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazín-1-carboxílico (960 mg) en metilsulfóxido (20 ml) a 0°C se añadió carbonato de potasio (104 mg). A continuación, se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (2,0 ml, solución al 27,5% en peso en agua). La mezcla resultante se calentó a 40°C durante la noche. A la mezcla bajo enfriamiento se añadió agua y el sólido precipitado se filtró y se secó, rindiendo *tert*-butil-éster de ácido 4-(1-carbamoil-2-metil-etil)-piperazín-1-carboxílico (677 mg). Se eliminó el grupo BOC utilizando HCl en éter bajo condiciones estándares, proporcionando dihidrocloruro de 2-piperazín-1-il-isobutiramida (600 mg).  $[M+H]^+$ : 172.

Ejemplo de referencia 16

2-[4-(2-Cloro-9-etil)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-1-il]-isobutiramida

Se preparó de manera similar al Ejemplo de referencia 9, utilizando dihidrocloruro de 2-piperazín-1-il-isobutiramida (Ejemplo de referencia 15) en lugar de 4-dimetilaminopiperidina.  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,21 (s, 6H), 1,41 (t, J = 7,2, 3H), 2,52 (br s, 8H), 3,68 (s, 2H), 3,79-3,82 (m, 4H), 4,23-4,32 (m, 6H), 5,17 (br d, J = 4,8, 1H), 7,06 (br d, J = 4,8, 1H).

Ejemplo de referencia 17

5-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol

Una solución de 5-fluoroindol (5 g, 37,0 mmoles) en DMF (40 ml) se trató a 0°C con anhídrido trifluoroacético (6,1 ml, 42,6 mmoles). Tras 30 min., la reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después se secó al vacío. A continuación se disolvió el sólido en NaOH acuoso al 10% (200 ml) y se calentó bajo reflujo durante 1 h. Seguidamente la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con diclorometano y se acidificó con HCl acuoso. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se introdujo en diclorometano, se lavó con agua, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó al vacío. El material resultante (5 g, 75%) se disolvió en metanol (80 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y después se calentó bajo reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción y el precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se evaporó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico en forma de un sólido de color melocotón (4,5 g, 83%).

Una solución de tris(fluoroacetato) de talio (8,45 g, 15,6 mmoles) en TFA (35 ml) se añadió a una solución de metil-éster de ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico (2 g, 10,4 mmoles) en TFA (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo resultante se suspendió en agua (25 ml) antes de tratarla con una solución de yoduro potásico (5,2 g, 31,3 mmoles) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se trató con diclorometano (100 ml) y metanol (5 ml) y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración a través de Celite.

Se separó la capa orgánica, se lavó sucesivamente con solución de tiosulfato sódico y solución hipersalina, después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó al vacío. El material resultante se disolvió en metanol (60 ml) y se trató con solución acuosa al 40% de NaOH (60 ml) y después se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con DCM/MeOH (proporción 95:5), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido en bruto. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó 5-fluoro-4-yodo-1H-indol en forma de un sólido marrón pálido (1,05 g, 39%).

RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,49-6,52 (m, 1H), 6,95 (dt aparente,  $J = 0,4, 8,6, 1\text{H}$ ), 7,26-7,33 (m, 2H) y 8,35 (s, 1H).

Una solución de 5-fluoro-4-yodo-1H-indol (261 mg, 1,0 mmol) en dioxano (1 ml) se trató con trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmoles), acetato de paladio (4,5 mg, 0,02 mmoles) y bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenilo (28 mg, 0,08 mmoles) y después se calentó a 80°C. Se añadió con una jeringa una solución de pinacolborano (1 M en THF, 2,66 ml, 2,66 mmoles). Tras 30 min., la mezcla de reacción se enfrió, después se diluyó con agua (10 ml) y DCM (10 ml). La mezcla resultante se pasó a través de un cartucho de separación de fases y la capa de diclorometano se evaporó al vacío, obteniendo el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional.

#### Ejemplo de referencia 18

##### 1-(*terc*-Butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1H-indol

A una solución de 5-fluoro-1H-indol (30,0 g, 0,222 moles) en THF anhidro (250 ml) se añadió hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 10,22 g, 0,255 moles) en partes y se mantuvo la solución a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min., a continuación se añadió una solución de *terc*-butil-cloro-dimetilsilano (40,15 g, 0,266 moles) en THF anhidro (20 ml) y la solución se agitó a TA durante 25 h. La mezcla de reacción se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y después se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, ciclohexano:DCM 100% a 50:50), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (41,2 g, 74%).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,60 (s, 6 H), 0,94 (s, 9 H), 6,58 (dd,  $J = 3,2, 1,0\text{ Hz}$ , 1 H), 6,87-6,93 (m, 1 H), 7,23 (d,  $J = 3,2\text{ Hz}$ , 1 H), 7,24-7,29 (m, 1 H) y 7,41 (m, 1 H).

#### Ejemplo de referencia 19

##### Ácido [1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]borónico

A una solución de 1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1H-indol (30,0 g, 0,12 moles) en THF anhidro (1.000 ml) se añadió N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamina (36,6 ml, 0,241 moles) y una solución de s-butil-litio (1,4 M en ciclohexano, 172 ml, 0,241 mmoles) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h, después se añadió gota a gota borato de triisopropilo (37,5 ml, 162,7 mmoles). La solución resultante se agitó a -78°C durante 40 min., después se dejó que se calentase hasta -20°C. Se añadió una solución acuosa de HCl (2,4 M, 250 ml) y la mezcla resultante se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. A continuación, el sólido amarillo resultante se cristalizó a partir de DCM y ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25,0 g, 71%).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,62 (s, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 6,51 (d,  $J = 3,2\text{ Hz}$ , 1 H), 6,79-6,90 (m, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H) and 7,54 (dd,  $J = 9,0, 4,6\text{ Hz}$ , 1 H).

#### Ejemplo de referencia 20

##### 2-Cloro-6-morfolín-4-il-9H-purina

A una solución de 2,6-dicloro-9H-purina (5,0 g, 26,46 mmoles) en agua (100 ml) se añadió morfolina (6,9 ml, 79,37 mmoles). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 15 min. y después se dejó enfriar hasta la TA. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, MeOH y EtOH, y después se secó a 40°C durante 18 h, proporcionando el compuesto del título (6,26 g, 99%).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3,72 (m, 4 H), 4,18 (m, 4 H), 8,16 (s, 1 H) y 13,24 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 21

## 2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina

- 5 A una solución de 2-cloro-6-morfolín-4-il-9H-purina (304 mg, 1,27 mmoles) en DMF (6 ml) se añadió bromoetano (284 ml, 3,81 mmoles) e hidróxido sódico (152 mg, 3,81 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 2 h y después se dejó enfriar hasta la TA. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las fracciones orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (210 mg, 80%).
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 3,79-3,85 (m, 4 H), 4,13-4,32 (m, 6 H) y 7,71 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 22

## 15 2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído

- A una solución de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina (7,27 g, 27,0 mmoles) y TMEDA (6,1 ml, 40,6 mmoles) en THF anhidro (200 ml) se añadió una solución de n-BuLi en THF (2,5 M, 15,1 mmoles, 37,9 mmoles) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h y después se añadió gota a gota DM anhidro (3,8 ml, 48,7 mmoles).
- 20 La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y después se dividió entre una solución acuosa fría de HCl (0,1 M) y DCM. Se separó la capa orgánica y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (6,02 g, 75%).
- 25 [M + H]<sup>+</sup> 296,1.

Ejemplo de referencia 23

## (2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-il)-metanol

- 30 A una suspensión de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído (1,18 g, 4,0 mmoles) en IMIS (20 ml) y THF (20 ml) se añadió borohidruro sódico (152 mg, 4,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 90 min. y después se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina, después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,20 g, 99%).
- 35 [M + H]<sup>+</sup> 298,3.

Ejemplo de referencia 24

## 8-Bromometil-2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina

- 40 A una suspensión de (2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-il)-metanol (1,20 g, 4,0 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió tetrabromuro de carbono (1,59 g, 4,8 mmoles) y trifenilfosfina (1,36 g, 5,2 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h y después se dividió entre DCM y solución hipersalina. La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,24 g, 86%).
- 45 [M + H]<sup>+</sup> 360,2 (<sup>79</sup>Br) y 362,2 (<sup>81</sup>Br).

Ejemplo de referencia 25

## 4-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-piperidina

- 50 A una solución de *terc*-butil-éster de ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico (1,0 g, 5,0 mmoles) en DCE (50 ml) se añadió hidrocloreuro de 3,3-difluoroazetidina (712 mg, 5,5 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 15 min. y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,59 g, 7,5 mmoles) y se continuó la agitación durante 17 h. Se diluyó la mezcla de reacción con solución hipersalina y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de columna, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)piperidín-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (1,2 g, 88%).
- 55 A una solución de *terc*-butil-éster de ácido 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-carboxílico (552 mg, 2,0 mmoles) en DCM (4 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (271 mg, 77%).
- 60

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,16-1,27 (m, 2 H), 1,63-1,72 (m, 2 H), 2,14-2,23 (m, 1 H), 2,54-2,62 (m, 2 H), 3,09 (dt, J = 12,7, 3,9 Hz, 2 H) y 3,46-3,57 (m, 4 H).

#### Ejemplo de referencia 26

##### 4-(3-Fluoro-azetidín-1-il)-piperidina

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina utilizando 3-fluoroazetidina en lugar de hidrocloreto de 3,3-difluoroacetidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (180 mg, 39%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13-1,24 (m, 2 H), 1,64 (dd, J = 12,6, 4,3 Hz, 2 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,82-2,91 (m, 2 H), 3,01-3,14 (m, 2 H), 3,59-3,67 (m, 2 H), 3,78-3,95 (m, 2 H), 5,10 (m, J = 55,8 Hz, 1 H).

#### Ejemplo de referencia 27

##### 1-Piperidín-4-il-azetidín-2-ona

A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 4-(2-metoxycarbonil-etilamino)-piperidín-1-carboxílico (3,4 g, 12,0 mmoles) en THF anhidro (75 ml) se añadió lentamente una solución de bromuro de metil-magnesio en éter dietílico (3 M, 6 ml, 18 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y después se dejó que se calentase hasta la TA y se continuó la agitación durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se dividió entre EtOAc y una solución acuosa de cloruro amónico. La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de columna, proporcionando *tert*-butil-éster de ácido 4-(2-oxo-azetidín-1-il)-piperidín-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (598 mg, 20%). A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 4-(2-oxo-azetidín-1-il)-piperidín-1-carboxílico (595 mg, 2,34 mmoles) en DCE (6 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (325 mg, 90%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48-1,61 (m, 2 H), 1,83 (dd, J = 12,6, 3,7 Hz, 2 H), 2,54-2,67 (m, 2 H), 2,86 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,10 (dt, J = 12,6, 3,5 Hz, 2 H), 3,22 (t, J = 4,0 Hz, 2 H) y 3,66 (m, 1 H).

#### Ejemplo de referencia 28

##### *Tert*-butil-éster de ácido [1-(metoxi-metil-carbamoyl)-1-metil-etil]-carbámico

A una solución de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (20 g, 98,5 mmoles) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (32,6 g, 128,0 mmoles) en DCM (280 ml) se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (10,4 g, 107,0 mmoles) y trietilamina (40,0 ml, 287,0 mmoles) a 0°C. La suspensión resultante se agitó a TA durante 70 h y después se dividió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina y después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (12,2 g, 50%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44 (s, 9 H), 1,54 (s, 6 H), 3,21 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H) y 5,24 (bs, 1 H).

#### Ejemplo de referencia 29

##### *Tert*-butil-éster de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-etil)-carbámico

A una solución de *tert*-butil-éster de ácido [1-(metoxi-metil-carbamoyl)-1-metil-etil]-carbámico (8,4 g, 34,1 mmoles) en THF anhidro (150 ml) se añadió Super Hydride® gota a gota a -40°C. Se dejó que la mezcla resultante se calentase hasta la TA durante 30 min. y después se agitó a TA durante 1 h. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico, se concentró la mezcla al vacío y el residuo resultante se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,36 g, 68%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (s, 6 H), 1,44 (s, 9 H), 4,96 (bs, 1 H) y 9,43 (s, 1 H).

#### Ejemplo de referencia 30

##### Metil-éster de ácido (2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-propilamino)-acético

A una solución de *tert*-butil-éster de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-etil)-carbámico (0,66 g, 3,52 mmoles) en DCE (40 ml) se añadió hidrocloreto de metil-éster de glicina (0,93 g, 7,41 mmoles). La suspensión resultante se agitó a TA durante 30 min. y después se añadió cianoborohidruro sódico (0,83 g, 3,92 mmoles). La suspensión blanca

resultante se agitó a TA durante 19 h y después se dividió entre una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,80 g, 88 %).

- 5 RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,29 (s, 6 H), 1,44 (s, 9 H), 1,62 (bs, 1 H), 2,64 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H) y 5,04 (bs, 1 H).

#### Ejemplo de referencia 31

- 10 6,6-Dimetil-piperazín-2-ona

Una solución de metil-éster de ácido (2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propilamino)-acético (0,8 g, 3,07 mmoles) en DCM (20 ml) y TFA (5 ml) se agitó a TA durante 90 min. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y después se azeotropó con tolueno, proporcionando metil-éster de ácido (2-amino-2-metil-propilamino)-acético en forma de un aceite incoloro. Una solución de metil-éster de ácido (2-amino-2-metil-propilamino)-acético en IMS (6 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2 ml) se agitó a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se azeotropó con tolueno. El sólido blanco resultante se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional (100%).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (s, 6 H), 2,78 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H) y 6,76 (bs, 1 H).

- 20 Ejemplo de referencia 32

*Terc*-butil-éster de ácido (R)-4-(2-cloro-acetil)-3-hidroximetil-piperazín-1-carboxílico

- 25 A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (R)-3-hidroximetil-piperazín-1-carboxílico (795 mg, 3,68 mmoles) en DCE (20 ml) se añadió trietilamina (1,53 ml, 11,04 mmoles). La mezcla resultante se enfrió a 0°C antes de la adición gota a gota de cloruro de cloroacetilo (325 ml, 4,05 mmoles). La mezcla se calentó a la TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y DM y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional. Las capas orgánicas agrupadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que era una mezcla de rotámeros (710 mg, 66%).

30 RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,48 (s, 9H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,34-3,44 (m,  $\frac{1}{2}\text{H}$ ), 3,60-3,74 (m,  $2\frac{1}{2}\text{H}$ ), 3,96-4,16 (m,  $3\frac{1}{2}\text{H}$ ), 4,22-4,30 (m,  $\frac{1}{2}\text{H}$ ), 4,32-4,40 (m,  $\frac{1}{2}\text{H}$ ) y 4,63 (bs,  $\frac{1}{2}\text{H}$ ).

#### Ejemplo de referencia 33

- 35 *Terc*-butil-éster de ácido (R)-4-oxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-8-carboxílico

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (R)-4-(2-cloro-acetil)-3-hidroximetil-piperazín-1-carboxílico (710 mg, 2,45 mmoles) en THF (16 ml) a 0°C se añadió *terc*-butóxido de potasio (326 mg, 2,91 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 75 min. antes de la adición de ácido acético (0,6 ml). La mezcla resultante se dividió entre agua y DCM, y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional. Las fracciones orgánicas agrupadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (570 mg, 91%).

45 RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,48 (s, 9H), 2,69 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 2H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,96-4,10 (m, 3H), 4,14 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 16,8 Hz, 1H) y 4,57 (m, 1H).

#### Ejemplo de referencia 34

- 50 (R)-Hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-4-ona

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (R)-4-oxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-8-carboxílico en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se azeotropó con tolueno y después se purificó mediante columna SC, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (60 mg, 76%).

- 55 RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  2,46-2,55 (m, 1H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,10 (s, 2H) and 4,42-4,48 (m, 1H).

#### Ejemplo de referencia 35

- 60 (R)-Octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina

A una solución de (R)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-4-ona (60 mg, 0,39 mmoles) en dioxano (5 ml) se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (1,5 ml, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2,5 h antes de añadir iPrOH

(0,5 ml), seguido de una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (3 ml). Se añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  adicional y la mezcla resultante se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El residuo resultante se purificó en columna de  $\text{NH}_2$ , proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (40 mg, 73%).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,17-2,30 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 2H), 2,61 (d,  $J$  = 11,9 Hz, 1H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,92-2,99 (m, 2H), 3,23 (t,  $J$  = 10,3 Hz, 1H), 3,61-3,75 (m, 2H) y 3,79-3,87 (m, 1H).

#### Ejemplo de referencia 36

##### 2-Cloro-9-metil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído

A una solución de 2-cloro-9-metil-6-morfolín-4-il-9H-purina (1,0 g, 3,9 mmoles) y THF anhidro (25 ml) se añadió gota a gota una solución de LiHMDs en THF (1,0 M, 5,9 ml, 5,9 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h y después se añadió gota a gota DMF anhidro (2,3 ml, 30,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 45 min. y después durante 30 min. a TA. La mezcla resultante se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se refrescó con agua, y se dividió entre una solución acuosa fría de HCl (1,0 M) y DCM. Se separó la capa orgánica y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (1,12 g, 99%).

$[\text{M} + \text{H}]^+$  282,0.

#### Ejemplo de referencia 37

##### 2-[4-(2-Cloro-9-metil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 8-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decán-1-ona utilizando 2-cloro-9-metil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído en lugar de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído y 2-piperazín-1-il-isobutiramida en lugar de 2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (384 mg, 83%).

$[\text{M} + \text{H}]^+$  437,2.

#### Ejemplo de referencia 38

##### 2,6-Dicloro-9-(tetrahidro-pirán-2-il)-9H-purina

Una solución de 2,6-dicloropurina (3,1 g), 3,4-dihidro-2H-pirano (2,76 g) y ácido p-toluenosulfónico (0,31 g) en THF (35 ml) se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 4 h. Se evaporó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo al 50%-petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,62 g).

$\delta\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,69 -2,21 (m, 6H), 3,80 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 5,78 (dd,  $J$  = 2,5, 10,6, 1H), 8,34 (s, 1H).

#### Ejemplo de referencia 39

##### 2-Cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahidro-pirán-2-il)-9H-purina

A una solución de 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-pirán-2-il)-9H-purina (1,0 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió morfolina (0,687 g) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. Se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó sucesivamente con HCl 1 M, solución hipersalina y después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). Se evaporó el solvente, rindiendo un sólido blanco (0,97 g).

$\delta\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,64 -2,19 (m, 6H), 3,79 (m, 1H), 3,84 (t,  $J$  = 4,8, 4H), 4,17 (m, 1H), 4,32 (br s, 4H), 5,44 (dd,  $J$  = 2,3, 10,7, 1H), 7,93 (s, 1H).

#### Ejemplo de referencia 40

##### 2-Cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahidro-pirán-2-il)-9H-purín-8-carbaldehído

Una solución de 2-cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahidropirán-2-il)-9H-purina (716 mg, 2,21 mmoles) y TMEDA (0,5 ml, 3,32 mmoles) se disolvió en THF (20 ml) y la solución se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M, 1,2 ml, 3,1 mmoles) y la solución amarilla resultante se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 40 min. Se añadió DMF (0,31 ml, 3,98 mmoles) y la solución se agitó durante 1 h adicional y después se inhibió con agua antes de dejar que se calentase la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se neutralizó con HCl (1 M) y se extrajo con EtOAc (x3). Se secaron las capas orgánicas ( $\text{MgSO}_4$ ) y se eliminó el solvente al vacío. Se purificó el residuo resultante en sílice utilizando EtOAc al 0-30% en pentano como eluyente, proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo (509 mg, 65%).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,55-1,92 (m, 4 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 2,76 (dq,  $J$  = 12, 4 Hz, 1 H), 3,76 (dt,  $J$  = 12,4 Hz, 1H), 3,85 (t,  $J$  = 4,6Hz, 4H), 3,94-4,20 (m, 3H), 4,52-4,80 (m, 2H), 6,25 (dd,  $J$  = 12, 2 Hz, 1H), 9,95 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 41

{1-[2-Cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-dimetilamina

Se preparó a partir de 2-cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-carbaldehído (330 mg) utilizando el método descrito para [1-{2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil}-piperidín-4-il]-dimetilamina. Se aisló el compuesto del título en forma de un aceite transparente (361 mg).

$\delta$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,47 -2,21 (m, 12H), 2,32 (s, 6H), 2,86 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,82 (t, J = 4,8, 4H), 3,90 (d, J = 13,6, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,29 (br s, 4H), 5,86 (dd, J = 2,43, 11,12 1H).

Ejemplo de referencia 42

2-{4-[2-Cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il}-isobutiramida

Se suspendió 2-cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-carbaldehído (250 mg, 0,71 mmoles) y 2-piperazín-1-il-isobutiramida en DCE (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (226 mg, 1,07 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se separaron las fases utilizando un cartucho de separación de fases. Se concentró la fase orgánica al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando MeOH al 0-5% en EtOAc para eluir el producto (298 mg, 83%).  $[\text{M} + \text{H}]^+$  507,4.

Ejemplo de referencia 43

(R)-8-[2-Cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-ilmetil]-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]-oxazina

Se suspendió 2-cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-carbaldehído (259 mg, 0,74 mmoles) y (R)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (126 mg, 0,88 mmoles) en DCE (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (234 mg, 1,10 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se separaron las fases utilizando un cartucho de separación de fases. Se concentró la fase orgánica al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando MeOH al 0-5% en EtOAc para eluir el producto (322 mg, 91 %).  $[\text{M} + \text{H}]^+$  478,4.

Ejemplo de referencia 44

2-Piperidín-4-il-isobutiramida

A una suspensión de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,52 g, 13,0 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (5 ml) se añadió 2-fosfonopropionato de trietilo (2,63 g, 11,0 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min. y después se añadió *terc*-butil-éster de ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico (2,00 g, 10,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min., se dejó que se calentase hasta la TA, se agitó durante 1 h y después se calentó a 70°C durante 17 h adicionales. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase y después se dividió entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se pasó a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de columna, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido 4-(1-etoxicarbonil-etilidén)-piperidín-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1,05 g, 37%).

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido 4-(1-etoxicarbonil-etilidén)-piperidín-1-carboxílico (1,05 g, 3,71 mmoles) en IMS (15 ml) se añadió paladio (al 10% en peso sobre carbono, 110 mg) y formato amónico (solución saturada en IMS, 5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 36 h, se filtró a través de Celite y se evaporó el filtrado. El residuo resultante se dividió entre DCM y agua, se separó la capa orgánica, se pasó por una frita hidrofóbica y se concentró al vacío, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido 4-(1-etoxicarbonil-etil)-piperidín-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1,04 g, 98%). A una solución de *terc*-butil-éster de ácido 4-(1-etoxicarbonil-etil)-piperidín-1-carboxílico (1,04 g, 3,64 mmoles) en THF anhidro (15 ml) se añadió una solución de diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en THF/heptano/etilbenceno, 4,05 ml, 7,29 mmoles) a -78°C. Se dejó que la mezcla resultante se calentase a 0°C y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (5,17 g, 36,44 mmoles), la mezcla se agitó durante 2 h y después se dejó que se calentase hasta la TA. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se pasó a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. A una solución del residuo resultante en IMS (10 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (1 M, 20 ml). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 65 h y después se dejó enfriar hasta la TA y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se lavó con DCM. A continuación, se acidificó la capa acuosa y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se pasó por una frita hidrofóbica y se concentró al vacío, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido 4-(1-carboxi-1-metil-etil)-piperidín-1-

carboxílico en forma de un sólido naranja (777 mg, 79% en 2 etapas). A una solución de *terc*-butil-éster de ácido 4-(1-carboxi-1-metil-etil)-piperidín-1-carboxílico (777 mg, 2,86 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió trietilamina (2,61 g, 25,77 mmoles), cloruro amónico (766 mg, 14,32 mmoles) y HATU (1,20 g, 3,15 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h y después se dividió entre EtOAc y una solución acuosa de HCl (1 M). Se separó la capa orgánica y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y después se concentró al vacío. A una solución del residuo resultante en DCM (5 ml) se añadió TFA (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido (122 mg, 25% en 2 etapas).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,14 (s, 6 H), 1,27-1,39 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,70-1,79 (m, 1 H), 1,99 (bs, 1 H), 2,59-2,67 (m, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 5,44-5,67 (bs, 2 H).

#### Ejemplo de referencia 45

2-Cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina

A una solución de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído (180 mg, 0,61 mmoles) en DCE (15 ml) y se añadió 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina (130 mg, 0,74 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (200 mg, 0,92 mmoles) y se continuó la agitación durante 17 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH antes de eluir el producto con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (270 mg, 97%).

[M + H]<sup>+</sup> 456,4.

#### Ejemplo de referencia 46

2-(2,2-Dimetil-piperazín-1-il)-acetamida

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido 3,3-dimetil-piperazín-1-carboxílico (0,55 g, 2,57 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 2-bromoacetamida (0,42 g, 3,08 mmoles), carbonato de potasio (1,06 g, 7,70 mmoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (95 mg, 0,257 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido 4-carbamoilmetil-3,3-dimetilpiperazín-1-carboxílico en forma de un sólido cremoso. A continuación se desprotegió de BOC el *terc*-butil-éster de ácido 4-carbamoilmetil-3,3-dimetil-piperazín-1-carboxílico mediante la utilización del método general, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,43 g, 97%).

[M + H]<sup>+</sup> 172,1.

#### Ejemplo de referencia 47

2-((*cis*)-2,6-Dimetil-piperazín-1-il)-acetamida

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-(2,2-dimetil-piperazín-1-il)-acetamida utilizando *terc*-butil-éster de ácido (*cis*)-3,5-dimetil-piperazín-1-carboxílico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido 3,3-dimetil-piperazín-1-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (283 mg, 67%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (d, J = 5,3 Hz, 6 H), 2,35 (bs, 1 H), 2,39-2,50 (m, 4 H), 2,83-2,93 (m, 2 H), 3,07 (s, 2 H), 6,47 (bs, 1 H) y 7,29 (bs, 1 H).

#### Ejemplo de referencia 48

2-[4-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2,2-dimetil-piperazín-1-il]-acetamida

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 2-(2,2-dimetil-piperazín-1-il)acetamida en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (290 mg, 95%).

[M + H]<sup>+</sup> 451,2.

#### Ejemplo de referencia 49

8-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-3-ona

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 2,8-diaza-spiro[4.5]decán-3-ona en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (217 mg, 74 %).

[M + H]<sup>+</sup> 434,4.

Ejemplo de referencia 50

5 1-[1-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperidín-4-il]-azetidín-2-ona

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 1-piperidín-4-il-azetidín-2-ona en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (281 mg, 93%).

10 [M + H]<sup>+</sup> 434,3

Ejemplo de referencia 51

15 2-Cloro-9-etil-8-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piperidina en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (260 mg, 85 %).

20 [M + H]<sup>+</sup> 438,4

Ejemplo de referencia 52

25 9-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-3-ona

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-3-ona en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (280 mg, 89 %).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,59 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 2,48 (m, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,79 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,14 (s, 2 H), 4,22-4,31 (m, 6 H) y 5,87 (bs, 1 H).

30 Ejemplo de referencia 53

Amida de ácido [1-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperidín-4-carboxílico

35 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando amida de ácido piperidín-4-carboxílico en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (102 mg, 74%).

[M + H]<sup>+</sup> 408,4.

40 Ejemplo de referencia 54

2-[(*cis*)-4-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2,6-dimetil-piperazín-1-il]-acetamida

45 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando 2-[(*cis*)-2,6-dimetil-piperazín-1-il]-acetamida en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca (300 mg, 76%).

[M + H]<sup>+</sup> 451,2.

Ejemplo de referencia 55

50 *Terc*-butil-éster de ácido (S)-4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2-isopropil-piperazín-1-carboxílico

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando *terc*-butil-éster de ácido (S)-2-isopropil-piperazín-1-carboxílico en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (340 mg, 97%).

55 [M -56 + H]<sup>+</sup> 451,4.

Ejemplo de referencia 56

60 2-[(S)-4-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2-isopropil-piperazín-1-il]-acetamida

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (S)-4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2-isopropil-piperazín-1-carboxílico (340 mg, 0,67 mmoles) en DCM (25 ml) se añadió TFA (5 ml) y la solución se agitó a TA durante 2,5 h.

La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH, proporcionando 2-cloro-9-etil-8-((S)-3-isopropil-piperazín-1-ilmetil)-6-morfolín-4-il-9H-purina en forma de un aceite amarillo. A una solución de 2-cloro-9-etil-8-((S)-3-isopropil-piperazín-1-ilmetil)-6-morfolín-4-il-9H-purina en DMF (25 ml) se añadió 2-bromoacetamida (277 mg, 2,0 mmoles) y carbonato de potasio (277 mg, 2,0 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 65°C durante 27 h y después se dejó enfriar hasta la TA. La mezcla de reacción se dividió entre DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (236 mg, 76%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,10 (m, 1 H), 2,14-2,36 (m, 3 H), 2,38-2,52 (m, 1 H), 2,64 (m, 2 H), 2,83 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 2,86-2,98 (m, 1 H), 3,45 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 3,60-3,73 (m, 2 H), 3,81 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,22-4,37 (m, 6 H), 5,68 (bs, 1 H) y 7,11 (bs, 1 H).

#### Ejemplo de referencia 57

2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-8-[4-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-9H-purina

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando 1-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperazina en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca (568 mg, 96%).  
[M + H]<sup>+</sup> 450,2.

#### Ejemplo de referencia 58

4-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-6,6-dimetil-piperazín-2-ona

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando 6,6-dimetil-piperazín-2-ona en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca (110 mg, 40 %).  
[M + H]<sup>+</sup> 408,2.

#### Ejemplo de referencia 59

2-Cloro-8-(2,2-dimetil-morfolín-4-ilmetil)-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando 2,2-dimetil-morfolina en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca (232 mg, 87%).  
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (s, 6 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,27 (s, 2 H), 2,38 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,67-3,72 (m, 2 H), 3,76-3,81 (m, 4 H), 4,25 (m, 4 H) y 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2 H).

#### Ejemplo de referencia 60

2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-8-(3-morfolín-4-il-azetidín-1-ilmetil)-9H-purina

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 4-azetidín-3-il-morfolina en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (179 mg, 59%).  
[M + H]<sup>+</sup> 422,4.

#### Ejemplo de referencia 61

2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazín-1-ilmetil]-9H-purina

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 1-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazina en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (420 mg, 93%).  
[M + H]<sup>+</sup> 448,4.

#### Ejemplo de referencia 62

2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-8-(4-pirazol-1-il-piperidín-1-ilmetil)-9H-purina

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 4-pirazol-1-il-piperidina en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (407 mg, 94%).  
 $[M + H]^+$  431,4.

5

#### Ejemplo de referencia 63

2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-8-[4-(1H-pirazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-9H-purina

10 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 4-(1H-pirazol-3-il)-piperidina en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (215 mg, 59%).  
 $[M + H]^+$  431,4.

#### 15 Ejemplo de referencia 64

Amida de ácido [1-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-4-metil-piperidín-4-carboxílico

20 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando amida de ácido 4-metil-piperidín-4-carboxílico en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (74 mg, 44%).  
 $[M + H]^+$  422,4.

#### Ejemplo de referencia 65

25

4-[1-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperidín-4-il]-morfolín-3-ona

30 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 1-piperidín-4-il-morfolín-3-ona en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (161 mg, 47%).  
 $[M + H]^+$  464,4.

#### Ejemplo de referencia 66

35 4-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-1-isopropil-piperazín-2-ona

40 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 1-isopropil-piperazín-2-ona en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (370 mg, 79%).  
 $[M + H]^+$  422,3.

#### Ejemplo de referencia 67

45 2-Cloro-8-[4-(1,1-dioxo-tiopirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando 1-(1,1-dioxo-tiopirán-4-il)-piperazina en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (291 mg, 85%).  
 $[M + H]^+$  498,3.

50

#### Ejemplo de referencia 68

Etil-éster de ácido [1-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperidín-4-carboxílico

55 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando etil-éster de ácido piperidín-4-carboxílico en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (129 mg, 66%).  
 $[M + H]^+$  437,3.

#### 60 Ejemplo de referencia 69

Etil-éster de ácido 1-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-carboxílico

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki G. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (30 mg, 19%).

$[M + H]^+$  536,4.

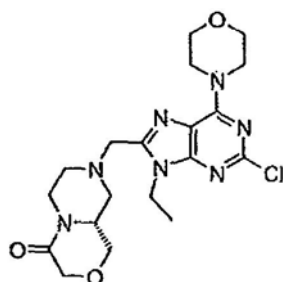
5 Ejemplo de referencia 70

(R)-8-[2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina

10 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando (R)-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (315 mg, 98%).

$[M + H]^+$  422,2.

15 Ejemplo de referencia 71

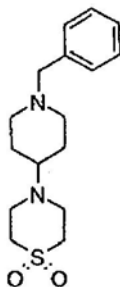


(R)-8-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-4-ona

20 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando (R)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-4-ona en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (162 mg, 76 %).

$[M + H]^+$  436,4.

25 Ejemplo de referencia 72



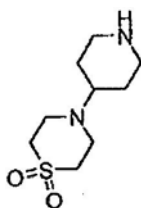
30 1,1-Dióxido de 4-(1-bencil-piperidín-4-il)-tiomorfolina

35 A una solución bajo reflujo de 1-bencilpiperidín-4-ilamina (3,98 g, 20,92 mmoles) en alcohol isopropílico (15 ml) se añadió una solución de etenosulfonil-eteno (2,47 g, 20,92 mmoles) en alcohol isopropílico (15 ml) gota a gota. La solución resultante se calentó bajo reflujo durante 3,5 h y después se dejó enfriar hasta la TA y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (2,93 g, 45%).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,51-1,72 (m, 4 H), 1,96 (td, J = 11,6, 2,5 Hz, 2 H), 2,43-2,52 (m, 1 H), 2,95 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,04 (m, 8 H), 3,49 (s, 2 H) y 7,23-7,34 (m, 5 H).

40 Ejemplo de referencia 73

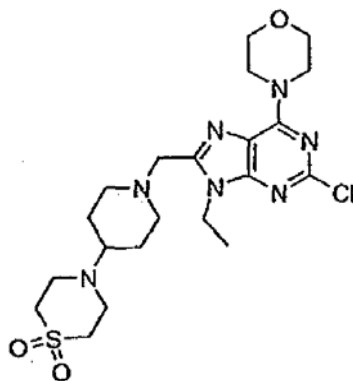
1,1-Dióxido de 4-piperidín-4-il-tiomorfolina



#### 1,1-Dióxido de 4-piperidín-4-il-tiomorfolina

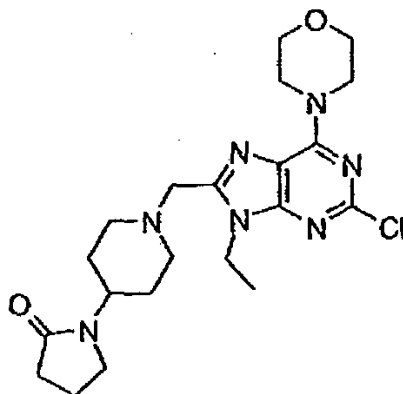
- 5 A una solución de 1,1-dióxido de 4-(1-bencil-piperidín-4-il)-tiomorfolina (676 mg, 2,19 mmoles) en una mezcla de ácido acético glacial (5 ml) e IMS (25 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (500 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. El sistema se evacuó y se rellenoó con hidrógeno, después se agitó a TA durante 3 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo
- 10 resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (391 mg, 82%).  
[M + H]<sup>+</sup> 219,2.

#### Ejemplo de referencia 74



- 15 2-Cloro-8-[4-(1,1-dioxotiomorfolín-4-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina  
Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida utilizando 1,1-dióxido de 4-piperidín-4-il-tiomorfolina en lugar de 2-piperazín-1-il-isobutiramida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (665 mg, 82%).
- 20 [M + H]<sup>+</sup> 498,3.

#### Ejemplo de referencia 75

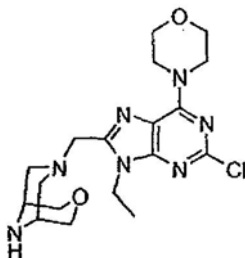


- 25 1-[1-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperidín-4-il]-pirrolidín-2-ona

- 30 Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-8-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purina utilizando 1-piperidín-4-il-pirrolidín-2-ona en lugar de 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (220 mg, 81%).

$[M + H]^+$  448,5.

Ejemplo de referencia 76

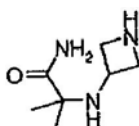


7-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano

A una solución de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído (159 mg, 0,54 mmoles) en DCE (17 ml) se añadió 3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano (130 mg, 0,65 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (176 mg, 0,83 mmoles) y se continuó la agitación durante 17 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y después se eluyó el producto con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 23%).

$[M + H]^+$  408,4.

Ejemplo de referencia 77



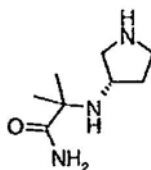
2-(Azetidín-3-ilamino)-2-metil-propionamida

A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 3-amino-azetidín-1-carboxílico (1,0 g, 5,8 mmoles) en dioxano (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 5,8 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min. y después se concentró al vacío. A una solución del residuo resultante en agua (5 ml) se añadió acetona (506 mg, 8,7 mmoles) y NaCN (285 mg, 5,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 20 h y después se dividió entre DCM y agua. Se pasó la capa orgánica por una frita hidrofóbica y se concentró al vacío, proporcionando *tert*-butil-éster de ácido 3-[(ciano-dimetil-metil)-amino]-azetidín-1-carboxílico (1,3 g, 94%) en forma de un aceite incoloro. A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 3-[(ciano-dimetil-metil)-amino]-azetidín-1-carboxílico (1,3 g, 5,4 mmoles) en DMSO (25 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (150 mg, 1,1 mmoles) y solución de peróxido de hidrógeno (al 30% en peso en  $\text{H}_2\text{O}$ , 3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 3 días y después se dejó enfriar y se dividió entre EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío, proporcionando *tert*-butil-éster de ácido 3-(1-carbamoil-1-metil-etilamino)-azetidín-1-carboxílico (1,24 g, 89%) en forma de un aceite incoloro. A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 3-(1-carbamoil-1-metil-etilamino)-azetidín-1-carboxílico (606 mg, 2,4 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió TFA (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (190 mg, 51%).

$\text{RMN-}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (s, 6 H), 3,26-3,39 (m, 3 H), 3,61-3,72 (m, 3 H), 6,06 (bs, 1 H) y 7,00 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 78

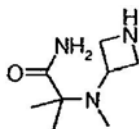
2-Metil-2-((S)-pirrolidín-3-ilamino)-propionamida



2-Metil-2-((S)-pirrolidín-3-ilamino)-propionamida

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 2-(azetidín-3-ilamino)-2-metil-propionamida utilizando *tert*-butil-éster de ácido (S)-3-amino-pirrolidín-1-carboxílico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido 3-amino-azetidín-1-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (180 mg, 44 %).  
 $[M+H]^+$  172,2.

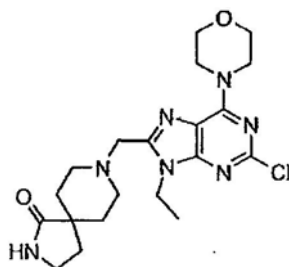
#### Ejemplo de referencia 79



#### 2-(Azetidín-3-il-metil-amino)-2-metil-propionamida

A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 3-(1-carbamoil-1-metil-etilamino)-azetidín-1-carboxílico en DCE (15 ml) se añadió formaldehído (al 37% en peso en H<sub>2</sub>O, 0,29 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (620 mg, 2,9 mmoles) y la agitación se continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH, proporcionando *tert*-butil-éster de ácido 3-[(1-carbamoil-1-metil-etil)-metil-amino]-azetidín-1-carboxílico (340 mg, 65%). A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 3-[(1-carbamoil-1-metil-etil)-metil-amino]-azetidín-1-carboxílico (340 mg, 1,3 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió TFA (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (170 mg, 79%).  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13 (s, 6 H), 2,20 (s, 3 H), 3,42-3,57 (m, 3 H), 3,67-3,77 (m, 3 H), 5,87 (bs, 1 H) y 6,98 (bs, 1 H).

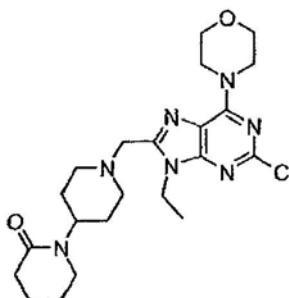
#### Ejemplo de referencia 80



#### 8-(2-Chloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona

A una solución de 2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona (120 mg, 0,78 mmoles) en DCE (15 ml) se añadió 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído (180 mg, 0,61 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (190 mg, 0,90 mmoles) y se continuó la agitación durante 22 h. Se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (175 mg, 52%).  
 $[M+H]^+$  434,4.

#### Ejemplo de referencia 81

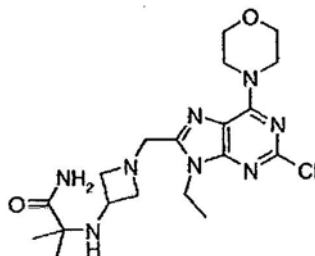


#### 1'-(2-Chloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-[1,4']bipiperidinil-2-ona

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 8-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decán-1-ona utilizando [1,4']bipiperidinil-2-ona en lugar de 2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (260 mg, 83%).

$[M+H]^+$  462,4.

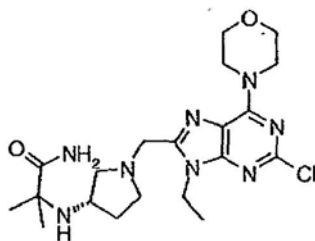
#### Ejemplo de referencia 82



2-[1-(2-Chloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-azetidín-3-ilamino]-2-metil-propionamida

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 8-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decán-1-ona utilizando 2-(azetidín-3-ilamino)-2-metil-propionamida en lugar de 2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (240 mg, 68%).

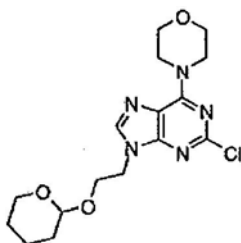
#### Ejemplo de referencia 83



2-[(S)-1-(2-Chloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-pirrolidín-3-ilamino]-2-metil-propionamida

Se preparó según el método utilizado en la preparación de 8-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decán-1-ona utilizando 2-metil-2-((S)-pirrolidín-3-ilamino)-propionamida en lugar de 2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite rojo (148 mg, 45%).

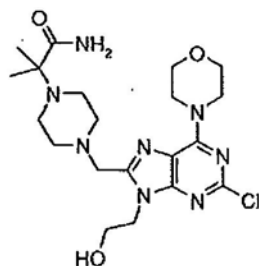
#### Ejemplo de referencia 84



2-Chloro-6-morfolín-4-il-9-[2-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-etil]-9H-purina

A una solución de 2-cloro-6-morfolín-4-il-9H-purina (1,00 g, 4,17 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidropirano (1,26 ml, 8,34 mmoles) y carbonato de potasio (1,73 g, 12,52 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 7 h y después se dejó enfriar hasta la TA y se desactivó con agua (60 ml). El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dietílico, y después se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (1,26 g, 82%).

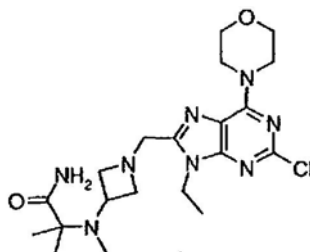
$[M + H]^+$  368,4.

Ejemplo de referencia 85

## 2-{4-[2-Chloro-9-(2-hidroxi-etil)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il}-isobutiramida

A una solución de 2-cloro-6-morfolín-4-il-9-[2-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-etil]-9H-purina (100 mg, 0,27 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se añadió una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1 M, 0,41 ml, 0,41 mmoles) a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. y después se añadió gota a gota DMF anhidro (0,15 ml, 1,94 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min., después se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó durante 30 min. adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C, se desactivó con una solución acuosa de cloruro amónico (1 M, 10 ml) y después se dividió entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se pasó a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCE (15 ml) y se añadió 2-piperazín-1-il-isobutiramida (46 mg, 0,27 mmoles) antes de agitar la mezcla resultante a TA. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (111 mg, 0,52 mmoles) tras 1 h y se continuó la agitación durante 2 h adicionales. Se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isololute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (96 mg, 76% en 2 etapas).

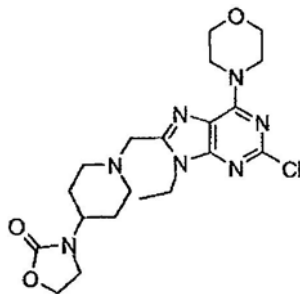
[M + H]<sup>+</sup> 467,5.

Ejemplo de referencia 86

## 2-[[1-(2-Chloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-azetidín-3-il]-metil-amino]-2-metil-propionamida

A una solución de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído (230 mg, 0,78 mmoles) en DCE (15 ml) se añadió 2-(azetidín-3-il-metil-amino)-2-metil-propionamida (170 mg, 0,99 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 45 min. y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (250 mg, 1,17 mmoles) y se continuó la agitación durante 60 h. Se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isololute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (280 mg, 80%).

[M + H]<sup>+</sup> 451,4.

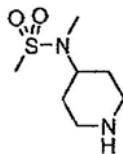
Ejemplo de referencia 87

## 5 3-[1-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperidín-4-il]-oxazolidín-2-ona

10 A una solución de N-Boc-4-aminopiperidina (1,0 g) en acetonitrilo se añadió carbonato de potasio (1,72 g) seguido de cloroformato de 2-cloroetilo (0,892 g) gota a gota y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se calentó bajo reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió, se dividió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se separaron las capas orgánicas y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La purificación mediante cromatografía de columna, eluyendo con 5%→10% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH + NH<sub>3</sub> rindió *tert*-butil-éster de ácido 4-(2-oxo-oxazolidín-3-il)piperidín-1-carboxílico en forma de un sólido incoloro (535 mg). Una mezcla de lo anterior y HCl 4 M en dioxano (5 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a TA durante 12 h y se evaporó el solvente. El producto en bruto se pasó por un cartucho SCX, rindiendo 1-piperidín-4-il-imidazolidín-2-ona (340 mg).

15 Se hicieron reaccionar entre sí 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-carbaldehído (270 mg) y 1-piperidín-4-il-imidazolidín-2-ona (203 mg) utilizando las condiciones estándares de aminación reductora. Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (275 mg).

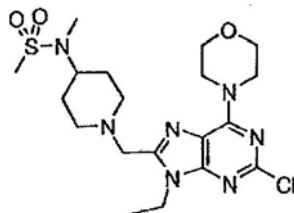
20  $\delta_H$ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 7,3, 8,7, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,77 (1H, m), 3,84 (t, J = 4,9, 4H), 4,29-4,37 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 8825 *N*-Metil-*N*-piperidín-4-il-metanosulfonamida

30 A una solución de 1-Boc-4-piperidona (1,0 g) en metanol (10 ml) se añadió una solución de metilamina recién preparada en metanol (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió cianoborohidruro sódico (0,315 g). Tras agitar durante 24 horas, seguidamente la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, rindiendo *tert*-butil-éster de ácido 4-metilamino-piperidín-1-carboxílico (0,60 g).

35 A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 4-metilamino-piperidín-1-carboxílico (0,59 g) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,42 ml), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml). Tras agitar durante 3 horas, seguidamente la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, rindiendo *tert*-butil-éster de ácido 4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidín-1-carboxílico (0,738 g). El tratamiento de dicho compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó el compuesto del título, que se aisló en forma de la sal hidrocloreto (0,57 g).

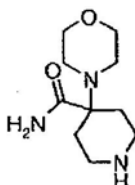
40  $\delta_H$  (400 MHz, d<sub>6</sub>-dmsó) 1,78 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 8,74 (br s, 2H).

Ejemplo de referencia 89

## 5 N-[1-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperidín-4-il]-N-metil-metanosulfonamida

Se preparó el compuesto del título utilizando condiciones estándares de aminación reductora, proporcionando un sólido amarillo pálido (0,21 g).

10  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,18 (t, 3H), 1,66 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,71 (m, 5H), 4,21 (m, 6H).

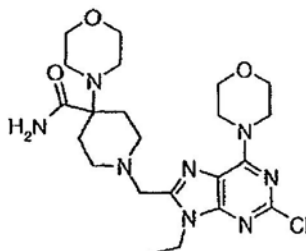
Ejemplo de referencia 90

## 15 Amida de ácido 4-morfolín-4-il-piperidín-4-carboxílico

A una mezcla de 1-Boc-4-piperidona (1,0 g, 5,01 mmoles) y morfolina (0,43 ml, 4,93 mmoles) en cloroformo (5 ml) bajo nitrógeno enfriada a 0°C se añadió gota a gota trimetilsililcianuro (0,73 ml, 5,47 mmoles). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se dividió entre diclorometano y agua. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron y se secaron ( $MgSO_4$ ), rindiendo *terc*-butil-éster de ácido 4-ciano-4-morfolín-4-il-piperidín-1-carboxílico (1,19 g). El material en bruto se agitó en metanol (10 ml) y se añadió solución de hidróxido sódico 1 M (4,25 ml) seguido de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno, solución al 30% en peso en agua (2,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y después se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, rindiendo *terc*-butil-éster de ácido 4-carbamoil-4-morfolín-4-il-piperidín-1-carboxílico (0,54 g).

25 El tratamiento de dicho compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó el compuesto del título, que se aisló en forma de la sal dihidrocloruro (0,49 g).

30  $\delta_H$  (400 MHz,  $d_6$ -dmsó) 2,12 (br m, 4H), 2,87 (br m, 4H), 3,36 (br m, 4H), 3,72 (br m, 4H), 8,76 (br s, 2H).

Ejemplo de referencia 91

## 35 Amida de ácido [1-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-4-morfolín-4-il-piperidín-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título bajo las condiciones estándares de aminación reductora, proporcionando un sólido amarillo pálido (0,21 g).

40  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,44 (t, 3H), 1,83 (m, 4H), 2,58 (m, 6H), 2,76 (m, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,83 (t, 4H), 4,31 (m, 6H), 5,22 (br s, 1H), 6,43 (br s, 1H).

*Síntesis de compuestos de fórmula (I)*

Ejemplo 1: {1-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetilamina

Una mezcla bajo agitación de (1-(2-cloro-9-etil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-ilmetil)-piperidin-4-il)-dimetil-amina (Ejemplo de referencia 9; 82 mg; 0,20 mmoles), ácido indol-4-borónico (45 mg, 0,28 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,4 mg, 0,01 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,5 ml de una solución acuosa 1,27 M, 0,64 mmoles) y dioxano (1,0 ml) se calentó a 125°C en un horno de microondas durante 1,5 h. El producto se purificó mediante Catch-and-release utilizando un cartucho Isolute SCX-2, seguido de cromatografía flash (85:15:1 a 80:20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH como eluyente), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (90 mg, 92%).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (t, J = 7,2, 3H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 3H), 2,35 (br s, 6H), 2,96-2,99 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,90-3,92 (m, 4H), 4,41-4,45 (m, 4H), 4,48 (q, J = 7,2, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,0, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,25-8,27 (m, 2H).

[M+H]<sup>+</sup>: 489. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 10 se prepararon utilizando un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, utilizando los compuestos de partida cloropurina y ácido indol-4-borónico sustituidos apropiadamente.

Ejemplo 2: {1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetilamina

El acoplamiento de Suzuki de [1-(2-cloro-9-etil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-ilmetil)-piperidin-4-il]-dimetilamina (Ejemplo de referencia 9) y 1-(*tert*-butil-dimetilsilanil)-5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol (Ejemplo de referencia 1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (17 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,53 (t, J = 7,2, 3H), 1,53-1,68 (m, 4H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,96 (br d, J = 11,6), 3,76 (s, 2H), 3,86-3,88 (m, 4H), 4,39 (br s, 4H) solapante 4,43 (q, J = 7,2, 2H), 6,98 (br s, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8 y 8,8, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8 y 4,0, 1H), 8,22 (br s, 1H). [M+H]<sup>+</sup>: 507. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 3: 9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-8-[(S)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-6-morfolin-4-il-9H-purina

El acoplamiento de Suzuki de 2-cloro-9-etil-8-[(S)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-6-morfolin-4-il-9H-purina (Ejemplo de referencia 10) y 1-(*tert*-butil-dimetilsilanil)-5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol (Ejemplo de referencia 3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (61 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,39-1,88 (m, 4H) solapante 1,54 (t, J = 7,2, 3H), 2,01-2,50 (m, 5H), 2,84-3,15 (m, 4H), 3,79-3,89 (m, 6H), 4,38 (br s, 4H) solapante 4,43 (q, J = 7,2, 2H), 6,98 (br s, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8 y 8,8, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8 and 4,0, 1H), 8,22 (br s, 1H).

[M+H]<sup>+</sup>: 505. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 4: 9-Etil-8-[(S)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-il-9H-purina

El acoplamiento de Suzuki de 2-cloro-9-etil-8-[(S)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-6-morfolin-4-il-9H-purina (Ejemplo de referencia 10) y ácido indol-4-borónico proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (97 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,37-1,48 (m, 1H), 1,57 (t, J = 7,2, 3H), 1,67-1,89 (m, 3H), 2,04-2,49 (m, 5H), 3,79-3,93 (m, 6H), 4,42-4,45 (m, 4H) solapante 4,48 (q, J = 7,2, 3H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0, 1H), 7,64 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 8,0, 1H) solapante 8,27 (br s, 1H).

[M+H]<sup>+</sup>: 487. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 5: 8-(4-Azetidin-1-il-piperidin-1-ilmetil)-9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-il-9H-purina

El acoplamiento de Suzuki de 8-(4-azetidín-1-il-piperidin-1-ilmetil)-2-cloro-9-etil-6-morfolin-4-il-9H-purina (Ejemplo de referencia 12) y 1-(*tert*-butil-dimetilsilanil)-5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol (Ejemplo de referencia 3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,25-1,35 (m, 2H), 1,50 (t, J = 7,2, 3H), 1,51-1,74 (m, 4H), 1,95-2,23 (m, 5H), 2,83-2,86 (m, 2H), 3,18 (t J = 6,8, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,84-3,87 (m, 4H), 4,36 (m, 4H) solapante 4,39 (q, J = 7,2, 2H), 6,96-6,97 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 10,8 y 8,8, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8 y 4,0, 1H), 8,18 (br s, 1H). [M+H]<sup>+</sup>: 519. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 6: 9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-il-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-9H-purina

El acoplamiento de Suzuki de 2-cloro-9-etil-6-morfolin-4-il-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-9H-purina (Ejemplo de referencia 13) y 1-(*tert*-butil-dimetilsilanil)-5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol (Ejemplo de referencia 3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (49 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45-1,53 (m, 5H), 1,86 (br d, J = 12,0, 2H), 2,10-2,25 (m, 4H), 2,54 (br s, 4H), 2,94 (br d, J = 12,0, 2H), 3,70-3,73 (m, 6H), 3,82-3,95 (m, 4H), 4,35 (br s, 4H) solapante 4,39 (q, J = 7,2, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,03 (dd,

J = 10,0 y 8,8, 1H), 7,24-7,26 (m, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,8 y 3,6, 1H), 8,18 (br s, 1 H). [M+H]<sup>+</sup>: 549. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 7: 9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-9H-purina

El acoplamiento de Suzuki de 2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-8-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-9H-purina (Ejemplo de referencia 13) y ácido indol-4-borónico proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (93 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48-1,58 (m, 5H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 4H), 2,55-2,58 (m, 4H), 2,95-2,98 (m 2H), 3,73-3,76 (m, 6H), 3,89-3,92 (m, 4H), 4,41-4,44 (m, 4H), 4,48 (q, J = 7,2, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,0, 1H), 8,28 (br s, 1H). [M+H]<sup>+</sup>: 531. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 8: 2-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El acoplamiento de Suzuki de 2-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Ejemplo de referencia 14) y 1-(*tert*-butil-dimetilsilanil)-5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol (Ejemplo de referencia 3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (t, J = 7,2, 3H), 2,84-2,93 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,88-3,91 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 4,41 (br s, 4H), 4,46 (q, J = 7,2, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,04-7,18 (m, 5H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8 y 4,0, 1H), 8,20 (br s, 1H). [M+H]<sup>+</sup>: 512. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 9: 2-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El acoplamiento de Suzuki de 2-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Ejemplo de referencia 14) y ácido indol-4-borónico proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (64 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,53 (t, J = 7,2, 3H), 2,83-2,94 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,92-3,94 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 4,44-4,50 (m, 4H), 4,51 (q, J = 7,2, 2H), 7,01-7,20 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,0, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,0, 1H) solapante 8,27 (br s, 2H). [M+H]<sup>+</sup>: 494. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 10: 2-[4-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il]-isobutiramida

El acoplamiento de Suzuki de 2-[4-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida (Ejemplo de referencia 16) y ácido indol-4-borónico proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (58 mg).

$\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,25 (s, 6H), 1,57 (t, J = 7,2, 3H), 2,59 (br s, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,90-3,93 (m, 4H), 4,41-4,44 (m, 4H), 4,48 (q, J = 7,2, 2H), 5,20 (br d, J = 5,2, 1 H), 7,13 (br d, J = 5,2, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,0, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,0, 1H) solapante 8,27 (br s, 1 H).

[M+H]<sup>+</sup>: 532. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 11: 8-[4-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (70 mg, 53%). [M + H]<sup>+</sup> 555,2 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,41 (m, 2 H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,66 (m, 3 H), 2,19 (m, 3 H), 2,86 (m, 2 H), 3,55 (t, J = 11,8 Hz, 4 H), 3,76 (m, 1 H), 3,84 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,31-4,42 (m, 6 H), 6,94 (m, 1 H), 6,99-7,07 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H) y 8,28 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 12: 8-[4-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (61 mg, 36%).

[M + H]<sup>+</sup> 537,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,34-1,45 (m, 2 H), 1,52 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,68 (m, 2 H), 2,12-2,22 (m, 3 H), 2,84 (m, 2 H), 3,53 (t, J = 11,8 Hz, 4 H), 3,74 (s, 2 H), 3,87 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,35-4,46 (m, 6 H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 7,44 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1 H) y 8,33 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 13: 2-[4-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,2-dimetil-piperazín-1-il]-acetamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (105 mg, 80%).

$[M + H]^+$  550,3

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,06 (s, 6 H), 1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,32 (m, 2 H), 2,51 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,83 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,34 (s, 4 H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,51 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,97-7,04 (m, 1 H), 7,23-7,28 (m, 2 H), 7,32 (ddd, J = 8,9, 3,9, 0,8 Hz, 1 H) y 8,34 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 14**: 2-[4-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,2-dimetil-piperazín-1-il]-acetamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (96 mg, 96%).

$[M + H]^+$  532,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,08 (s, 6 H), 1,57 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,35 (bs, 2 H), 2,54 (bs, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 3,02 (bs, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,90 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,41 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,47 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,28-7,36 (m, 3 H), 7,48 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 8,24 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1 H) y 8,33 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 15**: 8-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-3-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (97 mg, 65%).

$[M + H]^+$  533,2.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,68 (m, 4 H), 2,21 (s, 2 H), 2,50 (m, 4 H), 3,18 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,83 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,30-4,44 (m, 6 H), 5,68 (bs, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,96-7,05 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,32 (ddd, J = 8,8, 3,9, 0,8 Hz, 1 H) y 8,32 (bs, 1 H).

**Ejemplo 16**: 8-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-3-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (97 mg, 80%).

$[M + H]^+$  515,2

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,65 (m, 4 H), 2,18 (s, 2 H), 2,47 (m, 4 H), 3,14 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,33-4,44 (m, 6 H), 5,87 (bs, 1 H), 7,23-7,29 (m, 2 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 7,56 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,38 (bs, 1 H).

**Ejemplo 17**: 1-[1-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il]-azetidín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki F. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (122 mg, 77%).

$[M + H]^+$  515,2

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,53 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,68 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 2,23 (m, 2 H), 2,84-2,92 (m, 4 H), 3,21 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,59 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,88 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,35-4,46 (m, 6 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,20-8,23 (m, 1 H) y 8,28 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 18**: 1-[1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il]-azetidín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki G. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (56 mg, 34%).

$[M + H]^+$  533,2

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,68 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 2,22 (m, 2 H), 2,83-2,92 (m, 4 H), 3,21 (m, 2 H), 3,59 (m, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,77-3,86 (m, 4 H), 4,29-4,44 (m, 6 H), 6,92-6,94 (m, 1 H), 7,03 (dd, J = 10,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1 H) y 8,23 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 19**: 9-Etil-8-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki G. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (100 mg, 62%).

$[M + H]^+$  537,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,39 (m, 2 H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,73 (m, 3 H), 2,17 (m, 3 H), 2,81-2,94 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 3,74 (m, 3 H), 3,83 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,31-4,42 (m, 6 H), 5,13 (d, J = 57,4 Hz, 1 H), 6,93 (m, 1 H),

7,03 (dd, J = 10,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,33 (ddd, J = 8,7, 3,8, 0,9 Hz, 1 H) y 8,23 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 20: 9-Etil-8-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki F. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 53%).

$[M+H]^+$  519.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (m, 2 H), 1,52 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,71 (m, 2 H), 2,16 (m, 3 H), 2,84 (m, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 3,66 (m, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,79-3,90 (m, 4 H), 4,36-4,46 (m, 6 H), 5,00-5,21 (m, 1 H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,26 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 21: 9-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-3-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki G. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (69 mg, 42%).

$[M + H]^+$  549,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44-1,56 (m, 3 H), 1,62 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 3,24 (d, J = 2,6 Hz, 2 H), 3,75-3,88 (m, 6 H), 4,10-4,21 (m, 2 H), 4,29-4,44 (m, 6 H), 6,11 (bs, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 7,03 (dd, J = 10,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H).

Ejemplo 22: 9-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-3-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki F. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (103 mg, 82%).

$[M + H]^+$  531,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,53 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 3,24 (d, J = 2,6 Hz, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 3,87 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,16 (s, 2 H), 4,35-4,46 (m, 6 H), 6,06 (bs, 1 H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H).

Ejemplo 23: Amida de ácido 1-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-carboxílico

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (38 mg, 31%).

$[M + H]^+$  507,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,69-1,83 (m, 4 H), 2,13-2,29 (m, 3 H), 2,97 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,81 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,30 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,67 (m, 1 H), 6,96 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) y 7,38-7,43 (m, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 24: 2-[4-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il]-isobutiramida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (51 mg, 23%).

$[M + H]^+$  550,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,07 (s, 6 H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,42 (m, 4 H), 2,51 (m, 4 H), 3,70-3,78 (m, 6 H), 4,16-4,34 (m, 6 H), 6,70 (m, 1 H), 6,92-7,01 (m, 2 H), 7,05 (m, 1 H), 7,41-7,45 (m, 2 H) y 11,20 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 25: 2-((Cis)-4-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,6-dimetil-piperazín-1-il)-acetamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (140 mg, 80%).

$[M + H]^+$  550,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,99 (t, J = 10,7 Hz, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,75 (d, J = 10,7 Hz, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,84 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,31-4,43 (m, 6 H), 5,51 (bs, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,97-7,06 (m, 1 H), 7,22-7,28 (m, 2 H), 7,33 (dd, J = 8,8, 3,5 Hz, 1 H) y 8,32 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 26: 2-((Cis)-4-[9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,6-dimetil-piperazín-1-il)-acetamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (154 mg, 85%).

[M + H]<sup>+</sup> 532,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,53 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,94-2,04 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,75 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,10 (s, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,88 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,36-4,48 (m, 6 H), 5,41 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,25-7,35 (m, 3 H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,27 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 27 2-((S)-4-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2-isopropil-piperazín-1-il)-acetamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (32 mg, 23%).

[M + H]<sup>+</sup> 564,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,03-2,14 (m, 1 H), 2,20-2,37 (m, 3 H), 2,46 (ddd, J = 12,2, 9,3, 2,7 Hz, 1 H), 2,63 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,73 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,83 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 2,90-2,96 (m, 1 H), 3,45 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 3,64-3,79 (m, 2 H), 3,83 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,32-4,42 (m, 6 H), 5,49 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,96-7,05 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,33 (ddd, J = 8,8, 3,8, 0,9 Hz, 1 H) y 8,30 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 28: 2-((S)-4-[9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2-isopropil-piperazín-1-il)-acetamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (31 mg, 23%).

[M + H]<sup>+</sup> 546,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,53 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,04-2,14 (m, 1 H), 2,20-2,36 (m, 3 H), 2,46 (ddd, J = 12,2, 9,3, 2,8 Hz, 1 H), 2,63 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 2,73 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 2,83 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 2,93 (dt, J = 12,2, 3,6 Hz, 1 H), 3,45 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 3,67-3,77 (m, 2 H), 3,87 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,36-4,48 (m, 6 H), 5,45-5,51 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,25-7,33 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58-7,60 (m, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,30 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 29: 9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-[4-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (102 mg, 87%).

[M + H]<sup>+</sup> 531,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,53 (t, J = 7,15 Hz, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 2,03-3,08 (m, 9 H), 3,36 (t, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,79-3,90 (m, 4 H), 4,01 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 2 H), 4,35-4,46 (m, 6 H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 30: 4-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-6,6-dimetil-piperazín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 62%).

[M + H]<sup>+</sup> 507,2

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,15 (s, 6 H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,94 (s, 2 H), 3,74 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,85 (s, 2H), 4,23 (m, 4 H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,71 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,40-7,45 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H) y 11,21 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 31: 4-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-6,6-dimetil-piperazín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 58%).

[M + H]<sup>+</sup> 489,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,27 (s, 6 H), 1,56 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,60 (s, 2 H), 3,12 (s, 2 H), 3,86 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 4,37 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1 H) y 8,06 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 32: 8-(2,2-Dimetil-morfolín-4-ilmetil)-9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 40%).

$[M + H]^+$  494,2.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,23 (s, 6 H), 1,53 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,35 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 3,74 (m, 4 H), 3,79-3,88 (m, 4 H), 4,36 (m, 4 H), 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,95 (t, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 10,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1 H) y 8,22 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 33: 9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-(3-morfolín-4-il-azetidín-1-ilmetil)-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki D. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (38 mg, 37%).

$[M + H]^+$  521,2.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,37 (m, 4 H), 3,04-3,23 (m, 3 H), 3,62 (m, 2 H), 3,74 (m, 4 H), 3,78-3,87 (m, 4 H), 3,92 (s, 2 H), 4,32-4,40 (m, 6 H), 6,94 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,33-7,37 (m, 1 H) y 8,22 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 34: 9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-(3-morfolín-4-il-azetidín-1-ilmetil)-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki E. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (58 mg, 57%).

$[M + H]^+$  503,2.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,38 (m, 4 H), 3,09 (m, 3 H), 3,66 (m, 2 H), 3,75 (m, 4 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,95 (s, 2 H), 4,37-4,46 (m, 6 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57-7,60 (m, 1 H) y 8,20-8,27 (m, 2 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 35: 9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazín-1-ilmetil]-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki E. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma parda (94 mg, 38%).

$[M + H]^+$  529,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,52 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,59 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 2,95 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,01 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,36-4,47 (m, 6 H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H) y 8,19-8,26 (m, 2 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 36: 9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazín-1-ilmetil]-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki D. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma cremosa (90 mg, 35%).

$[M + H]^+$  547,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,59 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 2,96 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 2,99 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,32-4,44 (m, 6 H), 6,94 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,35 (ddd, J = 8,8, 3,9, 0,9 Hz, 1 H) y 8,21 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 37: 9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-(4-pirazol-1-il-piperidín-1-ilmetil)-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg, 99%).

$[M+H]^+$  512,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,02-2,13 (m, 2 H), 2,16 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 2,34 (dd, J = 12,7, 10,5 Hz, 2 H), 3,04 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,18 (tt, J = 11,5, 4,3 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,25 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,23 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,26 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 38: 9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-(4-pirazol-1-il-piperidín-1-ilmetil)-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (88 mg, 71%).

[M + H]<sup>+</sup> 530,4.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,02-2,11 (m, 2 H), 2,16 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 2,34 (t, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,03 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,11-4,22 (m, 1 H), 4,36 (m, 4 H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,25 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,93 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) y 8,42 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 39: 9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-[4-(1H-pirazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-9H-purina

10 Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (12 mg, 10%).

[M + H]<sup>+</sup> 530,4.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,67-1,82 (m, 2 H), 2,00 (d, J = 13,1 Hz, 2 H), 2,28 (t, J = 11,5 Hz, 2 H), 2,69-2,78 (m, 1 H), 2,98 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,36 (m, 4 H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,13 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,94-6,96 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,34 (ddd, J = 8,8, 3,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) y 8,21 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 40: 9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-[4-(1H-pirazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-9H-purina

20 Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (38 mg, 32%).

[M + H]<sup>+</sup> 512,3

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,56 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,69-1,82 (m, 2 H), 2,00 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,24-2,33 (m, 2 H), 2,69-2,78 (m, 1 H), 2,98 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,41 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,13 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,61 (m, 1 H) y 8,21-8,26 (m, 2 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 41: Ácido 1-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-carboxílico

30 A una suspensión de etil-éster de ácido 1-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-carboxílico (30 mg, 0,056 mmoles) en THF (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 100 ml, 0,1 mmoles) e IMS (1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 4 días y después se concentró al vacío. El residuo resultante se coevaporó repetidamente con MeOH y después se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (20 mg, 70%).

[M + H]<sup>+</sup> 508,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,44-1,56 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,85 (m, 1 H), 2,04 (t, J = 11,2 Hz, 2 H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,69-3,77 (m, 6 H), 4,16-4,34 (m, 6 H), 6,72 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,40-7,45 (m, 2 H) y 11,31 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 42: Amida de ácido 1-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-4-metil-piperidín-4-carboxílico

45 Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 44%).

[M + H]<sup>+</sup> 521,3

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (s, 3 H), 1,46-1,60 (m, 5 H), 2,02 (m, 2 H), 2,40-2,49 (m, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,29-4,44 (m, 6 H), 6,86 (m, 1 H), 7,03 (dd, J = 11,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1 H) y 9,06 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 43: 4-{1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-9-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-morfolín-3-ona

55 Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (45 mg, 47%).

[M + H]<sup>+</sup> 563,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,65-1,76 (m, 4 H), 2,25-2,34 (m, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 3,28 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,82-3,89 (m, 6 H), 4,18 (s, 2 H), 4,33-4,43 (m, 6 H), 4,47-4,58 (m, 1 H), 6,91-6,93 (m, 1 H), 7,02 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,32 (ddd, J = 8,9, 4,0, 0,8 Hz, 1 H) y 8,44 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 44: 4-[1-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il]-morfolín-3-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 92%).

[M + H]<sup>+</sup> 545,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,61-1,76 (m, 4 H), 2,26 (td, J = 11,2, 3,4 Hz, 2 H), 2,95 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,23 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,80-3,88 (m, 6 H), 4,15 (s, 2 H), 4,33-4,44 (m, 6 H), 4,43-4,54 (m, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,41 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1 H), 7,56 (ddd, J = 3,2, 2,1, 0,9 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,47 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 45 4-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1-isopropil-piperazín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (36 mg, 16%).

[M + H]<sup>+</sup> 521,3

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,76 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,17-3,25 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,33-4,41 (m, 6 H), 4,85 (m, 1 H), 6,92 (dd, J = 3,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,29-7,34 (m, 1 H) y 8,50 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 46: 4-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1-isopropil-piperazín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (73 mg, 27%).

[M + H]<sup>+</sup> 503,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,52 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,75 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,13-3,22 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,37-4,45 (m, 6 H), 4,81-4,93 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,45 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,59 (ddd, J = 3,3, 2,2, 1,0 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,47 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 47: 9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-8-[4-(tetrahidropirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki H. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 35%).

[M + H]<sup>+</sup> 549,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,59 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 2,14-2,93 (m, 9 H), 3,37 (t, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,03 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 2 H), 4,31-4,44 (m, 6 H), 6,94 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H) y 8,24 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 48: 8-[4-(1,1-Dioxo-hexahidro-1-tiopirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki H. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19 mg, 16%).

[M + H]<sup>+</sup> 597,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,16 (m, 2 H), 2,21-2,31 (m, 2 H), 2,42-2,63 (m, 9 H), 2,85-2,94 (m, 2 H), 3,17-3,28 (m, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,33-4,42 (m, 6 H), 6,93-6,95 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,34 (ddd, J = 8,8, 3,8, 0,9 Hz, 1 H) y 8,26 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 49 8-[4-(1,1-Dioxo-hexahidro-1-tiopirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki I. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg, 14%). [M + H]<sup>+</sup> 579,2

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,54 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,16 (m, 2 H), 2,20-2,31 (m, 2 H), 2,28-2,67 (m, 9 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 3,18-3,28 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,37-4,47 (m, 6 H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,27 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 50: (R)-8-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (82 mg, 63%).

$[M + H]^+$  503,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,55 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,98 (t,  $J = 10,6$  Hz, 1 H), 2,28-2,51 (m, 4 H), 2,57-2,72 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 3,27 (t,  $J = 10,6$  Hz, 1 H), 3,61-3,79 (m, 4 H), 3,80-3,91 (m, 5 H), 4,36-4,48 (m, 6 H), 7,28 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,46 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,23 (dd,  $J = 7,5$ , 1,0 Hz, 1 H) y 8,32 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 51: (R)-8-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 57%).

$[M + H]^+$  521,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,50 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,99 (m, 1 H), 2,40 (m, 4 H), 2,61-2,90 (m, 4 H), 3,28 (m, 1 H), 3,62-3,84 (m, 4 H), 3,81-3,88 (m, 5 H), 4,31-4,44 (m, 6 H), 6,94 (m, 1 H), 7,05 (dd,  $J = 11,0$ , 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1 H), 7,35 (ddd,  $J = 8,9$ , 3,9, 0,9 Hz, 1 H) y 8,22 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 52: (R)-8-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, 31%).

$[M + H]^+$  535,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,51 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 2,08 (t,  $J = 10,9$  Hz, 1 H), 2,29 (td,  $J = 11,8$ , 3,2 Hz, 1 H), 2,76-2,87 (m, 2 H), 2,96 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H), 3,53 (dd,  $J = 11,8$ , 7,8 Hz, 1 H), 3,59-3,67 (m, 1 H), 3,75 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1 H), 3,82-3,87 (m, 5 H), 3,96 (dd,  $J = 11,8$ , 4,4 Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1 H), 4,20 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1 H), 4,33-4,47 (m, 6 H), 4,62 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1 H), 6,93 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 7,04 (dd,  $J = 11,0$ , 8,8 Hz, 1 H), 7,23 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1 H), 7,35 (dd,  $J = 8,8$ , 3,8 Hz, 1 H) y 8,26 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 53: 8-(2,2-Dimetil-morfolín-4-ilmetil)-9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (49 mg, 60%).

$[M + H]^+$  476,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,26 (s, 6 H), 1,54 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 2,34 (bs, 2 H), 2,46 (bs, 2 H), 3,71 (bs, 2 H), 3,75 (bs, 2 H), 3,89 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4 H), 4,34-4,43 (m, 4 H), 4,51 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,29 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,48 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,23 (dd,  $J = 7,5$ , 1,0 Hz, 1 H) y 8,27 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 54: 8-[4-(1,1-Dioxotiomorfolín-4-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (92 mg, 77%).

$[M + H]^+$  597,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,46-1,60 (m, 5 H), 1,75 (m, 2 H), 2,15 (m, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 2,97 (m, 2 H), 3,01-3,06 (m, 8 H), 3,74 (s, 2 H), 3,84 (t,  $J = 4,7$  Hz, 4 H), 4,33-4,43 (m, 6 H), 6,94 (m, 1 H), 6,98-7,07 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,34 (ddd,  $J = 9,0$ , 4,0, 0,8 Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 55: 8-[4-(1,1-Dioxotiomorfolín-4-il)-piperidín-1-ilmetil]-9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (155 mg, 89%).

$[M + H]^+$  579,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,50-1,60 (m, 5 H), 1,74 (m, 2 H), 2,08-2,20 (m, 2 H), 2,46-2,56 (m, 1 H), 2,97 (m, 2 H), 3,00-3,07 (m, 8 H), 3,73 (s, 2 H), 3,89 (t,  $J = 4,7$  Hz, 4 H), 4,32-4,47 (m, 6 H), 7,28 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,31-7,33 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 8,23 (dd,  $J = 7,7$ , 0,9 Hz, 1 H) y 8,31 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 56: 1-{1-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-pirrolidín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (32 mg, 24%).

[M + H]<sup>+</sup> 529,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,54 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,62-1,76 (m, 4 H), 1,94-2,05 (m, 2 H), 2,23-2,31 (m, 2 H), 2,39 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 2,96 (m, 2 H), 3,34 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,88 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,97-4,08 (m, 1 H), 4,36-4,48 (m, 6 H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 8,18-8,25 (m, 1 H) y 8,44 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 57: 8-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (43 mg, 35%).

[M + H]<sup>+</sup> 533,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,80 (m, 2 H), 1,92-2,02 (m, 2 H), 2,02-2,09 (m, 2 H), 2,26 (m, 2 H), 2,89 (m, 2 H), 3,32 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,77-3,89 (m, 6 H), 4,35 (m, 4 H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,80 (bs, 1 H), 6,94 (ddd, J = 3,4, 2,3, 0,9 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,33 (ddd, J = 8,9, 3,9, 0,9 Hz, 1 H) y 8,36 (bs, 1 H).

Ejemplo 58: 7-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (40 mg, 71%).

[M + H]<sup>+</sup> 507,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,63 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 2,90 (bs, 2 H), 2,96 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,76-3,93 (m, 8 H), 4,36 (m, 5 H), 4,58 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,97 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,35 (ddd, J = 8,8, 3,9, 0,9 Hz, 1 H) y 8,20 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 59: 8-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (61 mg, 59%).

[M+H]<sup>+</sup> 515,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,46 (m, 2 H), 1,56 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,96 (td, J = 12,6, 3,9 Hz, 2 H), 2,07 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,25 (t, J = 11,7 Hz, 2 H), 2,81-2,93 (m, 2 H), 3,33 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,90 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,38 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,25-7,36 (m, 2 H), 7,47-7,55 (m, 2 H), 8,17 (m, 1 H) y 9,12 (bs, 1 H).

Ejemplo 60: 1'-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-[1,4']bipiperidinil-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (29 mg, 30%).

[M+H]<sup>+</sup> 561,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,62-1,82 (m, 8 H), 2,30 (dd, J = 12,5, 10,4 Hz, 2 H), 2,40 (m, 2 H), 2,96 (m, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,31-4,45 (m, 6 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 6,94 (m, 1 H); 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,31-7,36 (m, 1 H) y 8,28 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 61: 1'-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-[1,4']bipiperidinil-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (33 mg, 44%).

[M+H]<sup>+</sup> 543,3.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,53-1,82 (m, 11 H), 2,30 (dd, J = 12,5, 10,4 Hz, 2 H), 2,40 (m, 2 H), 2,96 (m, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,37-4,48 (m, 6 H), 4,53-4,62 (m, 1 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,22 (m, 1 H) y 8,27 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 62: 1-{1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-pirrolidín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19 mg, 18%).

$[M+H]^+$  547,4.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,64-1,75 (m, 4 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,23-2,33 (m, 2 H), 2,39 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 2,96 (m, 2 H), 3,35 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,98-4,07 (m, 1 H), 4,32-4,45 (m, 6 H), 6,95 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H) y 8,22 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 63:** 2-{1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-azetidín-3-ilamino}-2-metil-propionamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (45 mg, 56%).

$[M+H]^+$  536,4.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,29 (s, 6 H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,99 (m, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 3,79 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,88 (s, 2 H), 4,29-4,38 (m, 6 H), 5,38 (m, 1 H), 6,89-6,95 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,03 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,33 (m, 1 H) y 8,38 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 64:** 2-{1-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-azetidín-3-ilamino}-2-metil-propionamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (26 mg, 36%).

$[M+H]^+$  518,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28 (s, 6 H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,86 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,69-3,77 (m, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,36-4,44 (m, 6 H), 5,28 (bs, 1 H), 6,99 (bs, 1 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 8,22 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1 H) y 8,32 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 65:** 2-{(S)-1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-pirrolidín-3-ilamino}-2-metil-propionamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (31 mg, 50%).

$[M+H]^+$  550,3.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,31 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,48-1,60 (m, 2 H), 2,17-2,28 (m, 1 H), 2,41 (dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 1 H), 2,55-2,64 (m, 1 H), 2,72 (td, J = 8,8, 5,4 Hz, 1 H), 2,85 (dd, J = 9,3, 6,8 Hz, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,79-3,91 (m, 6 H), 4,38 (m, 6 H), 5,29 (bs, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,97-7,06 (m, 1 H), 7,14 (bs, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H) y 8,35 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 66:** 2-{1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-azetidín-3-il}-metil-amino)-2-metil-propionamida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (57 mg, 31%).

$[M+H]^+$  550,2.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,18 (s, 6 H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 3,17 (m, 2 H), 3,47-3,55 (m, 3 H), 3,85 (m, 6 H), 4,33-4,42 (m, 6 H), 5,23 (m, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,99-7,07 (m, 2 H), 7,27 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,35 (m, 1 H) y 8,25 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 67:** 2-{4-[2-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-9-metil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il}-isobutiramida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (189 mg, 81%).

$[M+H]^+$  536,1.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,22 (s, 6 H), 2,56 (m, 8 H), 3,77 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 4,36 (m, 4 H), 5,19 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,35 (ddd, J = 8,9, 4,2, 0,9 Hz, 1 H) y 8,22 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 68:** 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-9-metil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il}-isobutiramida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (75 mg, 70%).

$[M+H]^+$  518,2.

RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,24 (s, 6 H), 2,57 (m, 8 H), 3,77 (s, 2 H), 3,89 (t,  $J$  = 4,7 Hz, 4 H), 3,95 (s, 3 H), 4,40 (t,  $J$  = 4,7 Hz, 4 H), 5,19 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 7,48 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,62 (t,  $J$  = 2,5 Hz, 1 H), 8,23 (dd,  $J$  = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,26 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 69** (R)-8-[2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 29%).

$[M+H]^+$  475,1.

RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,80 (t,  $J$  = 10,4 Hz, 1 H), 2,14-2,36 (m, 3 H), 2,56-2,64 (m, 2 H), 2,66 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 2,78 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 3,06 (t,  $J$  = 10,4 Hz, 1 H), 3,47 (td,  $J$  = 11,4, 2,4 Hz, 1 H), 3,56-3,64 (m, 1 H), 3,66 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 2 H), 3,71 (d,  $J$  = 10,4 Hz, 2 H), 3,79 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 4 H), 4,28 (m, 4 H), 7,17 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 7,39-7,48 (m, 3 H), 8,05 (dd,  $J$  = 8,5, 1,1 Hz, 1 H), 11,16 (s, 1 H) y 12,91 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 70:** 2-[4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il]-isobutiramida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki A seguido de desprotección de THP. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 mg, 24 %).

$[M + H]^+$  522,13.

RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,07 (s, 6 H), 2,45 (m, 4 H), 2,52 (m, 4 H), 3,68 (s, 2 H), 3,74 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 4 H), 4,22 (m, 4 H), 6,68 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 1 H), 6,92 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1 H), 6,98 (dd,  $J$  = 11,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,05 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1 H), 7,39-7,44 (m, 2 H), 11,20 (s, 1 H) y 13,00 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 71:** 2-[4-[2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il]-isobutiramida

Se preparó mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki B seguido de desprotección de THP. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg, 15 %).

$[M + H]^+$  408,2.

RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,06 (s, 6 H), 2,46 (m, 4 H), 2,53 (m, 4 H), 3,68 (s, 2 H), 3,73-3,82 (m, 4 H), 4,29 (m, 4 H), 6,93 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1 H), 7,06 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 7,40-7,45 (m, 2 H), 7,47 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 11,16 (s, 1 H) y 12,89 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 72:** 2-[1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-azetidín-3-il]-metil-amino)-2-metil-propionamida

Se hizo reaccionar 2-[[1-(2-Cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-azetidín-3-il]-metil-amino]-2-metil-propionamida bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki (método B). Se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con  $NH_3$  2 M en MeOH. El residuo resultante seguidamente se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (57 mg, 31%).

$[M+H]^+$  550,2

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,17 (s, 6 H), 1,48 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 3,17 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2 H), 3,47-3,55 (m, 3 H), 3,85 (m, 6 H), 4,33-4,42 (m, 6 H), 5,23 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 7,04 (m, 2 H), 7,27 (t,  $J$  = 2,8 Hz, 1 H), 7,35 (m, 1 H) y 8,25 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

**Ejemplo 73:** 2-[1-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-azetidín-3-il]-metil-amino)-2-metil-propionamida

Se hizo reaccionar 2-[[1-(2-cloro-9-etil-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil)-azetidín-3-il]-metil-amino]-2-metil-propionamida bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki (método B). Se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2 que se lavó con MeOH y después se eluyó con  $NH_3$  2 M en MeOH. El residuo resultante seguidamente se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (145 mg, 86 %).

$[M+H]^+$  532,2.

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,18 (s, 6 H), 1,53 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,10-3,23 (m, 2 H), 3,45-3,58 (m, 3 H), 3,85 (s, 2 H), 3,89 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 4 H), 4,37-4,46 (m, 6 H), 5,21 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1 H), 7,01 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1 H), 7,27-

7,34 (m, 2 H), 7,44-7,49 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,28 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 74: 2-{4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-9-{2-hidroxi-etil}-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperazín-1-il}-isobutiramida

Se preparó mediante acoplamiento de Suzuki, método B. El residuo resultante seguidamente se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (60 mg, 51%).

[M+H]<sup>+</sup> 566,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (s, 6 H), 2,56 (m, 4 H), 2,65 (m, 4 H), 3,75 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,02 (t, J = 4,3 Hz, 2 H), 4,37 (m, 4 H), 4,47 (t, J = 4,3 Hz, 2 H), 5,25-5,31 (m, 1 H), 6,07 (bs, 1 H), 6,91 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,98-7,09 (m, 2 H), 7,28 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1 H) y 8,28 (bs, 1 H). Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 75: {1-[2-(1H-Indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-dimetilamina

Se preparó a partir de {1-[2-cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-ilmetil]piperidín-4-il}-dimetilamina y pinacol-éster de ácido 4-indol-borónico en lugar del ácido borónico utilizando el método de Suzuki G, proporcionando

{1-[2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}dimetilamina (106 mg).

[M + H]<sup>+</sup> 545,3.

Lo anterior se agitó con HCl acuoso 2 M (15 ml) y MeOH (1 ml) durante 12 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se ajustó el pH de la capa acuosa a 10 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M. Se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>). Se evaporó el solvente y la trituración del residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-petróleo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (30 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,58 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 2,11 (m, 4H); 2,27 (s, 6H); 2,81 (m, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,91 (m, 4H); 4,42 (m, 4H); 7,33 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,35 (brs, 1H)

[M + H]<sup>+</sup> 461. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 76: {1-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-dimetilamina

Se preparó a partir de {1-[2-cloro-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-ilmetil]piperidín-4-il}-dimetilamina utilizando el método de Suzuki G, proporcionando {1-[2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9-(tetrahydro-pirán-2-il)-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}dimetilamina en forma de un aceite amarillo (251 mg). [M + H]<sup>+</sup> 563 Lo anterior se trató tal como se ha indicado para {1-[2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-dimetil-amina seguido de cromatografía, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,75 (m, 4H); 2,00 (m, 3H); 2,28 (s, 6H); 2,77 (m, 2H); 3,43 (s, 2H); 3,85 (m, 4H); 4,35 (m, 4H); 6,89 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 8,65 (brs, 1H); 11,5 (brs, 1H).

[M + H]<sup>+</sup> 480,3. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 77: 3-{1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-oxazolidín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de Suzuki G, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,52 (m, 3H); 1,69 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,29 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,80 (m, 35 4H); 4,33-4,45 (m, 8H); 6,96 (m, 1H); 7,07 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 8,23 (br s, 1H)

[M + H]<sup>+</sup> 549,2. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 78: 3-{1-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-oxazolidín-2-ona

Se preparó mediante la utilización del método de Suzuki G, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (79 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (t, 3H); 1,66-1,83 (m, 4H); 2,27 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 3,53 (m, 2H); 3,76-3,84 (m, 3H); 3,92 (m, 4H); 4,33-4,49 (m, 8H); 7,34 (m, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,63 (m, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,29 (br s, 1H).

[M + H]<sup>+</sup> 531,2. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 79: Amida de ácido 1-[9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-4-morfolín-4-il-piperidín-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título utilizando el método de acoplamiento de Suzuki G, proporcionando una espuma blanquecina (55 mg).

$\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,56 (m, 3H), 1,89 (m, 4H), 2,60 (m, 6H), 2,83 (m, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,91 (t, 4H), 4,42 (m, 4H), 4,45 (q, 2H), 5,25 (br s, 1H), 6,42 (br s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,25 (m, 2H).  $[M + H]^+$  574,25. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

- 5 Ejemplo 80: Ácido 1-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-4-morfolín-4-il-piperidín-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título utilizando el método de acoplamiento de Suzuki G, proporcionando un sólido blanquecino (41 mg).

- 10  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,52 (t, 3H), 1,88 (t, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,61 (t, 4H), 2,83 (m, 2H), 3,49 (t, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,87 (t, 4H), 4,38 (m, 4H), 4,42 (q, 2H), 5,25 (br s, 1H), 6,43 (br s, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 8,22 (br s, 1H).  $[M + H]^+$  592,21. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

- 15 Ejemplo 81: N-{1-[9-Etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-N-metil-metanosulfonamida

Se preparó el compuesto del título utilizando el método de acoplamiento de Suzuki G, proporcionando un sólido amarillo pálido (35 mg).

- 20  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,57 (m, 3H), 1,77 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,91 (t, 4H), 4,42 (m, 4H), 4,40 (q, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,26 (m, 2H).  $[M + H]^+$  553,21. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 82 N-{1-[9-Etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-piperidín-4-il}-N-metil-metanosulfonamida

- 25 Se preparó el compuesto del título utilizando el método de acoplamiento de Suzuki G, proporcionando un sólido blanco (94 mg).  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,54 (t, 3H), 1,78 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,87 (t, 4H), 4,41 (m, 6H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,21 (br s, 1H).

- 30  $[M + H]^+$  571,81. Este compuesto no se encuentra cubierto por las reivindicaciones.

*Evaluación biológica y formulaciones farmacéuticas*

Ejemplo 83: Ensayos biológicos

- 35 Los compuestos de la invención, preparados tal como se indica en los Ejemplos anteriores, se sometieron al ensayo biológico siguiente:

(i) Cribado bioquímico de PI3K

- 40 Se determinó la inhibición de PI3K por los compuestos en un ensayo radiométrico utilizando enzima recombinante purificado y ATP a una concentración de 1  $\mu M$ . Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100%. Se incubó la reacción de la quinasa durante 1 hora a temperatura ambiente y la reacción se terminó mediante la adición de PBS. A continuación se determinaron los valores de  $IC_{50}$  utilizando un ajuste a la curva sigmoideal de dosis-respuesta (pendiente variable). Todos los compuestos sometidos a ensayo presentaban una  $IC_{50}$  contra PI3K de 50  $\mu M$  o menos. Típicamente, la  $IC_{50}$  contra la isoforma p110 $\delta$  de PI3K era inferior a 500 nM.

Ejemplo 84: Composición de tableta

- 50 Las tabletas, que pesaban cada una 0,15 g y contenían 25 mg de un compuesto de la invención, se prepararon de la manera siguiente:

Composición para 10.000 tabletas  
Compuesto de la invención (250 g)  
Lactosa (800 g)  
Almidón de maíz (415 g)  
Polvos de talco (30 g)  
Estearato de magnesio (5 g)

- 55 Se mezcló el compuesto de la invención, lactosa y la mitad del almidón de maíz. A continuación, se forzó el paso de la mezcla por un tamiz de 0,5 mm de tamaño de malla. Se suspendió el almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se utilizó para granular los polvos. El granulado se secó y se rompió en pequeños

fragmentos en un tamiz de 1,4 mm de tamaño de malla. Se añadió la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, se mezcló cuidadosamente y se procesó para formar tabletas.

Ejemplo 85: Formulación inyectable

5

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| Compuesto de la invención                       | 200 mg    |
| Solución de ácido clorhídrico 0,1 M o           |           |
| Solución de hidróxido sódico 0,1 M c.s. para pH | 4,0 a 7,0 |
| Agua estéril, c.s. para                         | 10 ml     |

El compuesto de la invención se disolvió en la mayor parte del agua (35°C-40°C) y se ajustó el pH a un valor de entre 4,0 y 7,0 con ácido clorhídrico o el hidróxido sódico, según el caso. A continuación, se enrasó a volumen el lote con agua y se filtró a través de un filtro de microporos estéril en un vial de vidrio ámbar de 10 ml estéril (tipo 1) y se selló con cierres estériles y sellado.

10

Ejemplo 86: Inyección intramuscular

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Compuesto de la invención      | 200 mg  |
| Alcohol bencílico              | 0,10 g  |
| Glicofurol 75                  | 1,45 g  |
| Agua para soluciones c.s. para | 3,00 ml |

El compuesto de la invención se disolvió en el glicofurol. A continuación, se añadió alcohol bencílico y se disolvió, y se añadió agua hasta 3 ml. Seguidamente se filtró la mezcla a través de un filtro de microporos estéril y se selló en viales de vidrio de 3 ml estériles (tipo 1).

15

Ejemplo 87: Formulación de jarabe

20

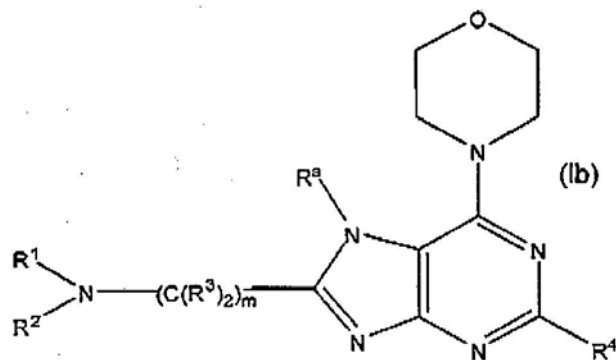
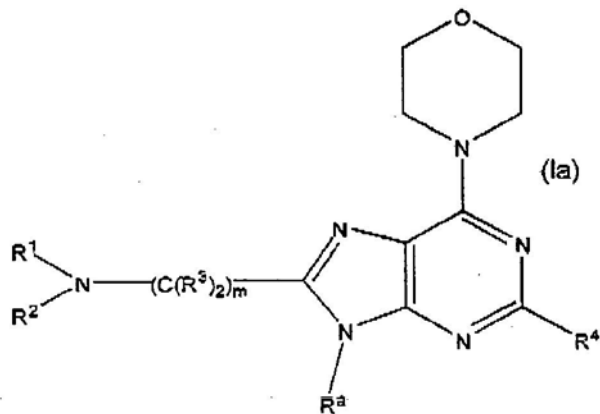
|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Compuesto de la invención  | 250 mg    |
| Solución de sorbitol       | 1,50 g    |
| Glicerol                   | 2,00 g    |
| Benzoato sódico            | 0,005 g   |
| Saborizante                | 0,0125 ml |
| Agua purificada, c.s. para | 5,00 ml   |

Se disolvió el compuesto de la invención en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. A continuación, se añadió una solución acuosa del benzoato sódico a la solución, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente, el saborizante. Se enrasó a volumen con agua purificada y se mezcló bien.

25

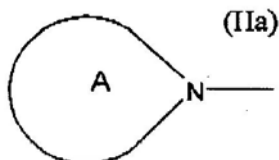
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es una purina de fórmula (Ia) o (Ib):

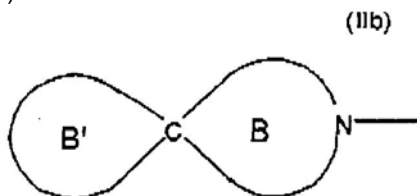


en la que:

$R^1$  y  $R^2$  forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo de la fórmula (IIa) a continuación:



en la que A es un grupo de fórmula (IIb):



en la que:

en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, S y O, y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, un anillo heterocíclico que contiene O saturado de 5 a 7 elementos o un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, encontrándose cada uno de B y B' no sustituido o sustituido,

m es 0, 1 ó 2,

$R^3$  se selecciona de entre H o alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^a$  se selecciona de entre R,  $C(O)OR$ ,  $C(O)NR_2$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $SO_2R$ ,  $SO_2NR_2$ , en la que cada R es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  que se encuentra no sustituido o sustituido, y

R<sup>4</sup> es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre CN, halo, -C(O)NR<sup>2</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S, en el que R es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de entre:
  - 8-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-3-ona,
  - 8-[9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro [4.5]decán-3-ona,
  - 9-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecán-3-ona,
  - 15 9-[9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecán-3-ona,
  - 8-[9-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona,
  - 8-[9-etil-2-(1H-indol-4-il)-6-morfolín-4-il-9H-purín-8-ilmetil]-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- 20 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
4. Composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 25 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la utilización en un método de tratamiento médico del cuerpo humano o animal mediante terapia.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que surge del crecimiento, funcionamiento o comportamiento anormal de las células asociado a la PI3 quinasa.
- 30 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de entre cáncer, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos.
- 35 8. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o trastorno que surge del crecimiento, funcionamiento o comportamiento anormal de las células asociado a la PI3 quinasa.
- 40 9. Utilización según la reivindicación 8, en el que el medicamento está destinado al tratamiento del cáncer, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos.