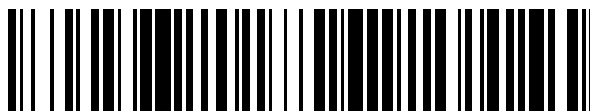


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 478**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/02 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/02 (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2009 E 09826421 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2382207**

54 Título: **Inhibidores de PI3K/mTOR cinasa**

30 Prioridad:

28.04.2009 US 214828 P

11.11.2008 US 199019 P

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

01.07.2015

73 Titular/es:

XCOVERY HOLDING COMPANY LLC (100.0%)

505 South Flagler Drive, Suite 1330

West Palm Beach, FL 33401, US

72 Inventor/es:

LIANG, CONGXIN y

LI, ZHIGANG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 539 478 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

Inhibidores de PI3K/mTOR cinasa

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE.UU. USSN 61/199.019, presentada el 11 de noviembre de 2008, y de la solicitud provisional de los EE.UU. USSN 61/214.828, presentada el 28 de abril de 2009. El contenido de cada solicitud se incorpora en el presente documento por referencia.

Campo técnico de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados 6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 2-morfolin-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, sus sales, solvatos, hidratos y sus polimorfos. La invención proporciona también composiciones que comprenden un compuesto de esta invención y el uso de tales composiciones en procedimientos para tratar enfermedades y los estados asociados con la modulación de la cinasa, especialmente las fosfatidilinositol-3-cinasas (PI3K) y la mTOR cinasa.

Antecedentes de la invención

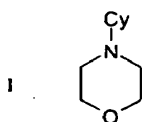
El fosfatidilinositol (en lo sucesivo abreviado como "PI") es uno de un número de fosfolípidos encontrados en las membranas celulares. En los últimos años ha llegado a estar muy claro que el PI juega un importante papel en la transducción de la señal intracelular. A finales de la década de 1980, se encontró que la PI3 cinasa

(PI3K) era una enzima que somete a fosforilación la posición 3 del anillo inositol del fosfatidilinositol (D. Whitman et al, 1988, Nature, 332, 664).

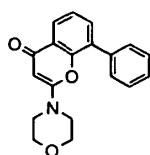
La PI3K originalmente se consideraba que era una enzima sencilla, pero en la actualidad se ha aclarado que en la PI3K están presentes una pluralidad de subtipos. Cada subtipo tiene su propio mecanismo para regular su actividad. Tres clases principales de PI3K se han identificado en base a su especificidad de sustrato in vitro (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). Los sustratos para las PI3K de la clase I son PI, PI 4-fosfato (PI4P) y PI 4,5-bifosfato (PI (4,5)P2). Las PI3K de la clase I se dividen además en dos grupos, clase Ia y clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Las PI3K de la clase Ia incluyen los subtipos de PI3K P110α, p110β y p110δ, los cuales transmiten señales de los receptores acoplados de la tirosin-cinasa. Las PI3K de la clase Ib incluye un subtipo p110γ activado por un receptor acoplado a la proteína G. PI y PI(4)P son conocidos como sustratos de las PI3K de la clase II. Las PI3K de la clase II incluyen los subtipos C2α, C2β y C2γ de la PI3K, que se caracterizan por contener el dominio C2 en el C terminal. El sustrato para las PI3K de la clase III es sólo PI.

En los subtipos de la PI3K, el subtipo de la clase Ia es el más extensamente investigado hasta la fecha. 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 enlazan con restos de tirosina fosforilados por los receptores del factor de crecimiento con una actividad de tirosin-cinasa o productos oncogenes, induciendo de ese modo la actividad de la PI3K de las subunidades catalíticas p110 que somete a fosforilación su sustrato lípido. Así, se considera que los subtipos de la clase Ia están asociados con la proliferación celular y la carcinogénesis.

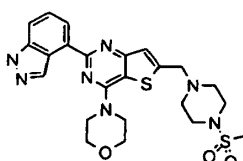
Se ha publicado extensamente que los derivados de morfolina mostrados en la Fórmula I de más adelante son inhibidores de la PI3K:



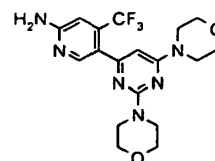
en la que Cy es un anillo insaturado o aromático, mono o condensado. Algunos de los ejemplos representativos se listan a continuación: LY294002 (Vlahos et al. J. Biol. Chem. 1994, 269, 5241-5248), Ia (WO2007/129161), Ib (WO2007/084786), Ic (WO2007/080382), Id (WO2007/042810), TGX221 (WO2004/016607), e Ie (WO2008/018426).



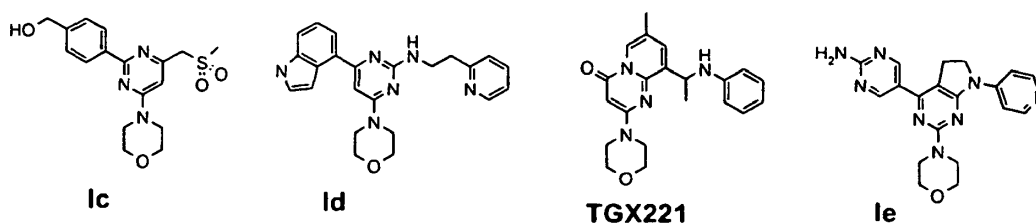
LY294002



Ia



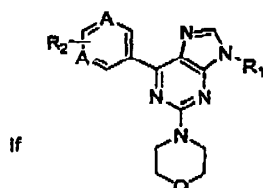
Ib



Inhibidores representativos de PI3K basados en morfolina

En los ejemplos anteriores, el grupo morfolino se consideraba esencial para las actividades inhibitoras de la PI3K. En el documento WO2007/132171, el grupo morfolino era reemplazado por un grupo heteroarilo.

- 5 Más recientemente, los autores de la invención (solicitud provisional de los EE.UU. Serie N° 61/134.163) y otros (WO 2009/045174, WO 2009/04575) han encontrado que los compuestos de Fórmula If son también potentes inhibidores de la PI3K.

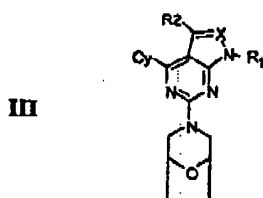


- 10 En esta invención, los autores de la invención han descubierto que la 6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidina correspondiente tiene mejores propiedades como fármaco especialmente en términos de farmacocinética.

Sumario de la invención

- 15 La invención se refiere a compuestos derivados de 6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 2-morfolin-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, composiciones que comprenden los compuestos, y procedimientos de usar los compuestos y las composiciones de los compuestos. Los compuestos y las composiciones que los comprenden son útiles para tratar o prevenir la enfermedad o los síntomas de la enfermedad, incluidos los mediados por o asociados con las actividades de la PI3K y de la mTOR.

Esta invención proporciona compuestos de la Fórmula III:



- 20 o una sal, un hidrato, solvato o un polimorfo de los mismos, en la que X es N o CR'; Cy es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃; R₁, R₂, y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃;

Z₁, Z₂ y Z₃ son cada uno independientemente:

- 25 (1) hidrógeno o Z₆, donde Z₆ es (i) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (12);

(2) -OH o -OZ₁₆;

- 30 (3) -SH o -SZ₁₆;

(4) -C(O)₂H, -C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈ u -O-C(O)_qZ₁₆,

donde q es 1 o 2:

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆ o -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- 5 (10) $-Z_4-N(Z_{18})$, $-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- (11) oxo;
- (12) $-O-C(O)-Z_{16}$;
- (13) dos cualesquiera de Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos ser alquileo, alquilenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo que completan un anillo, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;
- 10 Z_4 y Z_5 son cada uno independientemente
- (1) un enlace simple;
- (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;
- (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;
- (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- 15 (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; o
- (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$;
- Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente
- (1) un enlace simple;
- 20 (2) alquileo;
- (3) alquilenilo; o
- (4) alquilenilo;
- cada Z_{16} es independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes:
- 25 (1) hidrógeno;
- (2) $-OH$ o $-OZ_{21}$;
- (3) $-SH$ o $-SZ_{21}$;
- (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$ u $-O-C(O)_qZ_{21}$,
- 30 donde q es 1 o 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$ o $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- 35 (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{18})$, $-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- (11) oxo;
- (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

cada Z_{17} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

5 cada Z_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{19} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

10 cada Z_{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

15 cada Z_{21} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{22} es, independientemente,

(1) hidrógeno;

(2) -OH o $-OZ_{21}$;

(3) -SH o $-SZ_{21}$;

20 (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$ u $-O-C(O)_qZ_{21}$,

donde q es 1 o 2;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$ o $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;

(6) halo;

(7) ciano;

25 (8) nitro;

(9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;

(10) $-Z_4-N(Z_{21})$, $-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;

(11) oxo;

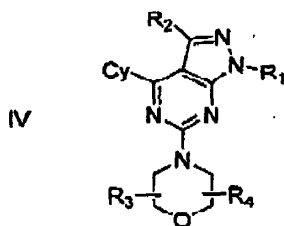
(12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

30 donde Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} o Z_{20} pueden ser sustituidos por 1, 2 o 3 Z_{22} independientes;

donde Z_{17} y Z_{18} o Z_{19} y Z_{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z_{22} independientes; y

35 donde dos cualesquiera de Z_{18} , Z_{19} o Z_{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un anillo mono-, bi- o tri-heterociclo, saturado o insaturado, de 3 a 12 miembros, que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z_{22} independientes.

Esta invención proporciona compuestos de la Fórmula IV:



o una sal, hidrato, solvato o un polimorfo de los mismos; en la que Cy es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z_1 , Z_2 y Z_3 ;

R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z_1 , Z_2 y Z_3 ;

Z_1 , Z_2 y Z_3 son cada uno independientemente:

- 5 (1) hidrógeno o Z_6 , donde Z_6 es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (12);
- 10 (2) $-OH$ o $-OZ_{16}$;
- (3) $-SH$ o $-SZ_{16}$;
- (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{16}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$ u $-O-C(O)_qZ_{16}$,
donde q es 1 o 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{16}$ o $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- 15 (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{18})$, $-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- 20 (11) oxo;
- (12) $-O-C(O)-Z_{16}$;
- (13) dos cualesquiera de Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos ser alquileo, alquilenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo que completan un anillo, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;

Z_4 y Z_5 son cada uno independientemente

- 25 (1) un enlace simple;
- (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;
- (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;
- (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- 30 (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; o
- (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente

- (1) un enlace simple;
- (2) alquileo;
- 35 (3) alquilenilo; o
- (4) alquinileno;

cada Z_{16} es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes:

- 40 (1) hidrógeno;
- (2) $-OH$ o $-OZ_{21}$;

- (3) -SH o -SZ₂₁;
- (4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₂₁, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈ u -O-C(O)_qZ₂₁,
donde q es 1 o 2;
- (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₂₁ o -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;
- 5 (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;
- (10) -Z₄-N(Z₁₈), -Z₅-NZ₁₉Z₂₀;
- 10 (11) oxo;
- (12) -O-C(O)-Z₂₁;
- cada Z₁₇ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 15 cada Z₁₈ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- cada Z₁₉ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 20 cada Z₂₀ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- cada Z₂₁ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 25 cada Z₂₂ es, independientemente,
- (1) hidrógeno;
- (2) -OH o -OZ₂₁;
- 30 (3) -SH o -SZ₂₁;
- (4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₂₁, -C(O)NZ₂₁Z₂₁, -C(O)C(O)NZ₂₁Z₂₁ u -O-C(O)_qZ₂₁,
donde q es 1 o 2;
- (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₂₁ o -S(O)_qNZ₂₁Z₂₁;
- (6) halo;
- 35 (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) -Z₄-NZ₂₁Z₂₁;
- (10) -Z₄-N(Z₂₁), -Z₅-NZ₂₁Z₂₁;
- (11) oxo;
- 40 (12) -O-C(O)-Z₂₁;
- donde Z₁₇, Z₁₈, Z₁₉ o Z₂₀ pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes;

donde Z_{17} y Z_{18} o Z_{19} y Z_{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z_{22} independientes; y

- 5 donde dos cualesquiera de Z_{18} , Z_{19} o Z_{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un anillo mono-, bi- o tri-heterociclo, saturado o insaturado, de 3 a 12 miembros, que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z_{22} independientes; y R_3 , R_4 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z_1 , Z_2 y Z_3 .

Los compuestos de esta invención, y las composiciones que los comprenden, son útiles para tratar o reducir la gravedad de las enfermedades y trastornos o síntomas de los mismos modulados por PI3K/mTOR.

- 10 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de tratar una enfermedad o síntoma de la enfermedad en un sujeto que lo necesite incluido administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquier fórmula del presente documento o sal, solvato o hidrato farmacéutico del mismo (o composiciones del mismo). La enfermedad o síntoma de la enfermedad puede ser cualquiera de las moduladas por una PI3K/mTOR. La enfermedad o síntoma de la enfermedad puede ser, por ejemplo, cáncer, inflamación, o enfermedad o trastorno cardiovascular.

Descripción detallada de la invención

15 Definiciones

Los términos "mejorar" y "tratar" se usan de forma intercambiable y ambos significan disminuir, suprimir, atenuar, minimizar, detener o estabilizar el desarrollo o evolución de una enfermedad (p. ej., una enfermedad o trastorno esbozado en el presente documento).

- 20 Por "enfermedad" se entiende cualquier estado o trastorno que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido u órgano.

Por "marcador" se entiende cualquier alteración que esté asociada con una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, cualquier proteína o polinucleótido que tenga una alteración en el nivel de expresión o actividad que esté asociada con una enfermedad o trastorno.

- 25 En esta divulgación, "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado atribuido a ellos en la ley de patentes de EE.UU. y pueden significar "incluye", "que incluye", y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" tiene igualmente el significado atribuido en la ley de patentes de EE.UU. y el término está abierto, lo que permite la presencia de más de las que se citan siempre que las características básicas o nuevas de la que está citada no sean cambiadas por la presencia de más de las que están citadas, pero excluye realizaciones de la técnica anterior.

- 30 Una sal de un compuesto de esta invención está formada entre un grupo ácido y uno básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. Según otra realización preferida, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

- 35 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto de esta invención. Los profármacos sólo pueden llegar a ser activos después de tales reacciones en condiciones biológicas o pueden tener actividad en sus formas no reactivas. Ejemplos de profármacos contemplados en esta divulgación incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de una cualquiera de las fórmulas divulgadas en el presente documento que comprenden restos biohidrolizables tal como análogos de amidas, ésteres, carbamatos, carbonatos y fosfatos. Los profármacos pueden prepararse típicamente empleando procedimientos bien conocidos, tal como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed.); véase también Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8ª ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs".

- 45 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión "resto biohidrolizable" significa un análogo de un grupo funcional (p. ej., amida, éster, carbamato, carbonato o fosfato), que o bien: 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y confiere en ese compuesto propiedades ventajosas in vivo, tal como absorción, duración de la acción o comienzo de la acción; o 2) es en sí mismo biológicamente inactivo pero es transformado in vivo en un compuesto biológicamente activo.

- 50 Una sal de un profármaco es un compuesto formado entre un grupo ácido y uno básico del profármaco, tal como un grupo funcional amino o una base y un grupo ácido del profármaco, tal como un grupo funcional carboxilo. En una realización, la sal profármaco es una sal farmacéuticamente aceptable.

Profármacos y sales de profármacos particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos son administrados a un mamífero (p. ej., al permitir que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente en la sangre) o que mejore la

distribución del compuesto original hasta un compartimento biológico (p. ej., el cerebro o el sistema nervioso central) respecto a las especies originales. Profármacos preferidos incluyen derivados donde un grupo que realce la solubilidad acuosa o el transporte activo a través de la membrana pulmonar se añade a la estructura de las fórmulas descritas en el presente documento. Véase, p. ej., Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pág. 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pág. 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2ª ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pág. 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuado para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación razonable de beneficio/riesgo. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, después de administrar a un receptor, sea capaz de proporcionar, bien directa o indirectamente, un compuesto o un profármaco de un compuesto de esta invención.

Los ácidos normalmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tal como bisulfuro de hidrógeno, los ácidos hidroclicó, hidrobromico, hidroyódico, sulfúrico y fosfórico, así como los ácidos orgánicos tal como para-toluensulfónico, salicílico, tartárico, bitartárico, ascórbico, maleico, besílico, fumárico, glucónico, glucurónico, fórmico, glutámico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, láctico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y ácido acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen así sales sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilensulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metansulfonato, propansulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y similares. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tal como ácido hidroclicó y ácido hidrobromico, y especialmente aquellas formadas con ácidos orgánicos tal como ácido maleico.

Bases adecuadas para formar sales farmacéuticamente aceptable con grupos funcionales ácidos de profármacos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tal como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tal como aluminio y cinc; amoniaco y aminos orgánicas tal como mono-, di- o tri-alquilaminas no sustituidas o hidroxi-sustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alquilo inferior-aminas), tal como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-ter-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-(alquilo inferior)-N-(hidroxi-alquilo inferior)-aminas, tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tal como arginina, lisina y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol o similares, ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" significa formas sólidas cristalinas de un compuesto o complejo del mismo que pueden caracterizarse por medios físicos tales como, por ejemplo, patrones de difracción de polvo por rayos X o espectroscopía infrarroja. Polimorfos diferentes del mismo compuesto pueden mostrar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Propiedades físicas diferentes incluyen, pero no se limitan a, estabilidad (p. ej., a calor, luz o humedad), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y en la fabricación del producto), higroscopicidad, solubilidad, y velocidades de disolución (que puede afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden resultar de los cambios en la reactividad química (p. ej., distinta oxidación, tal que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando está comprendida de un polimorfo que cuando está comprendida de otro polimorfo) o características mecánicas (p. ej., los comprimidos se desmenuzan en almacenamiento a medida que un polimorfo favorecido cinéticamente se transforma en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (p. ej., los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la rotura con humedad elevada). Las propiedades físicas diferentes de los polimorfos pueden afectar a su procesado. Por ejemplo, sería más probable que un polimorfo forme solvatos o sería más difícil filtrar o lavar libre de impurezas que el otro debido a, por ejemplo, la forma o la distribución de tamaño de las partículas del mismo.

La expresión "sustancialmente exento de otros estereoisómeros" como se usa en el presente documento significa que están presentes menos que 25 % de otros estereoisómeros, preferiblemente menos que 10 % de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos que 5 % de otros estereoisómeros y lo más preferiblemente menos que 2 % de otros estereoisómeros o menos que "X" % de otros estereoisómeros (en la que X es un número entre 0 y

100, ambos incluidos). Los procedimientos de obtener o sintetizar diastereómeros son bien conocidos en la técnica y pueden aplicarse como practicables a compuestos finales o a materiales de partida o a compuestos intermedios. Otras realizaciones son aquellas en las que el compuesto es un compuesto aislado. La expresión "al menos X % enantioméricamente enriquecido" como se usa en el presente documento significa que al menos X % del compuesto es una sola forma enantiomérica, en la que X es un número entre 0 y 100, ambos incluidos.

La expresión "compuestos estables", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (p. ej., en la formulación de productos terapéuticos, compuestos intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, y en el tratamiento de una enfermedad o estado capaz de responder a agentes terapéuticos).

"Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "alquil" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarbonados de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" está relacionada con grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (ambos incluidos). El término "arilalquilo" se refiere a un resto en el que un átomo de hidrógeno del alquilo es reemplazado por un grupo arilo. El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace. Donde un grupo alquenilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no esté unido directamente a través de un carbono que lleva un doble enlace.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "alquilendioxo" se refiere a una especie divalente de la estructura -O-R-O-, en la que R representa un alquileo.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena recta o ramificada de 2 a 10, preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace. Donde un grupo alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no esté unido directamente a través de un carbono que lleva un triple enlace.

El término "alquileo" se refiere a un puente de cadena lineal divalente de 1 a 5 átomos de carbono conectado por enlaces simples (p. ej., $-(CH_2)_x-$, en la que x es 1 a 5), que pueden ser sustituidos por 1 a 3 grupos alquilo inferior.

El término "alquenileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces que está conectado por enlaces simples y puede ser sustituido por 1 a 3 grupos alquilo inferior. Ejemplos de grupos alquenileno son $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ y $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.

El término "alquinileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene un triple enlace en dicho lugar que está conectado por enlaces simples y puede ser sustituido por 1 a 3 grupos alquilo inferior. Ejemplos de grupos alquinileno son $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ y $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

Los términos "cicloalquil" y "cicloalquenil" empleados en el presente documento incluyen grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados, respectivamente, que tienen 3 a 12 carbonos, preferiblemente 3 a 8 carbonos, y más preferiblemente 3 a 6 carbonos.

Los términos "aril" o "arilo" se refieren a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 6 miembros, bicíclico de 10 miembros o tricíclico de 14 miembros) que contienen 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) de 5 a 12 átomos de anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, siendo C el resto de los átomos de anillo, y, además, que tiene un sistema de electrones π completamente conjugados, en el que 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden ser sustituidos por un sustituyente. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, isoquinolina, purina y carbazol.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 12 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, en el que 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden ser sustituidos por un sustituyente. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente cuaternizarse. El grupo heterocíclico puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillo.

El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en cualquier grupo funcional esbozado en el presente documento, p. ej., un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. En aspectos, el grupo funcional esbozado en el presente documento, p. ej., alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo o heteroarilo, puede ser sustituido por un sustituyente (p. ej., los que se listan a continuación). Sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, 1,2-metilenedioxi, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, oxo, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷, donde n es independientemente 0-6, ambos incluidos. Cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆. Cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclo o heteroarilo. Cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclo o heteroarilo. Cada cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclo, heteroarilo y alquilo C₁-C₄ en cada R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ puede opcionalmente ser sustituido por halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, OH, alcoxi C₁-C₄, NH₂, alquilo C₁-C₄ -amino, dialquilo(C₁-C₄)-amino, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂ o 1,2-metilendioxi.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando se une a carbono, un óxido de N cuando se une a un nitrógeno, y un sulfóxido o sulfona cuando se une a un azufre.

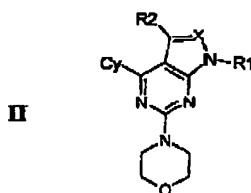
El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede ser adicionalmente sustituido por sustituyentes.

La cita de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos listados. La cita de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquiera de las otras realizaciones o partes de las mismas.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y así se dan racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereómeras. Todas estas formas isómeras de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos de esta invención pueden también ser representados en múltiples formas tautómeras, en ejemplos de este tipo, la invención incluye expresamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en el presente documento.

Todas estas formas isómeras de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

Se describe un compuesto de Fórmula II:



o una sal del mismo; o un profármaco, o una sal de un profármaco del mismo; o un hidrato, solvato o un polimorfo de los mismos; en la que X es N o CR'; Cy es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃; R₁, R₂, y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃;

Z₁, Z₂ y Z₃ son cada uno independientemente:

(1) hidrógeno o Z₆, donde Z₆ es (i) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (12);

(2) -OH u -OZ₁₆;

(3) -SH o -SZ₁₆;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈ u -O-C(O)_qZ₁₆,

donde q es 1 o 2;

- (5) $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_4\text{Z}_{16}$ o $-\text{S}(\text{O})_q\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- 5 (9) $-\text{Z}_4-\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$;
- (10) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{18})$, $-\text{Z}_5-\text{NZ}_{19}\text{Z}_{20}$;
- (11) oxo;
- (12) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_{16}$;
- 10 (13) dos cualesquiera de Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos ser alquileo, alquilenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo que completan un anillo, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;
- Z_4 y Z_5 son cada uno independientemente
- (1) un enlace simple;
- (2) $-\text{Z}_{11}-\text{S}(\text{O})_q-\text{Z}_{12}-$;
- (3) $-\text{Z}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_{12}-$;
- 15 (4) $-\text{Z}_{11}-\text{O}-\text{Z}_{12}-$;
- (5) $-\text{Z}_{11}-\text{S}-\text{Z}_{12}-$;
- (6) $-\text{Z}_{11}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_{12}-$; o
- (7) $-\text{Z}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{Z}_{12}-$;
- Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente
- 20 (1) un enlace simple;
- (2) alquileo;
- (3) alquilenilo; o
- (4) alquilenilo;
- 25 cada Z_{16} es independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes:
- (1) hidrógeno;
- (2) $-\text{OH}$ o $-\text{OZ}_{21}$;
- (3) $-\text{SH}$ o $-\text{SZ}_{21}$;
- 30 (4) $-\text{C}(\text{O})_2\text{H}$, $\text{C}(\text{O})_q\text{Z}_{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$ u $-\text{O}-\text{C}(\text{O})_q\text{Z}_{21}$,
donde q es 1 o 2;
- (5) $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{Z}_{21}$ o $-\text{S}(\text{O})_q\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- 35 (8) nitro;
- (9) $-\text{Z}_4-\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$;
- (10) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{18})$, $-\text{Z}_5-\text{NZ}_{19}\text{Z}_{20}$;
- (11) oxo;

(12) -O-C(O)-Z₂₁;

cada Z₁₇ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

5 cada Z₁₈ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

10 cada Z₁₉ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z₂₀ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

15 cada Z₂₁ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z₂₂ es, independientemente,

(1) hidrógeno;

(2) -OH u -OZ₂₁;

20 (3) -SH o -SZ₂₁;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₂₁, -C(O)NZ₂₁Z₂₁, -C(O)C(O)NZ₂₁Z₂₁ u -O-C(O)_qZ₂₁,

donde q es 1 o 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₂₁ o -S(O)_qNZ₂₁Z₂₁;

(6) halo;

25 (7) ciano;

(8) nitro;

(9) -Z₄-NZ₂₁Z₂₁;

(10) -Z₄-N(Z₂₁), -Z₅-NZ₂₁Z₂₁;

(11) oxo;

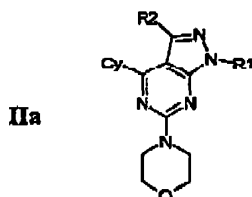
30 (12) -O-C(O)-Z₂₁;

donde Z₁₇, Z₁₈, Z₁₉ o Z₂₀ pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes;

donde Z₁₇ y Z₁₈ o Z₁₉ y Z₂₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes; y

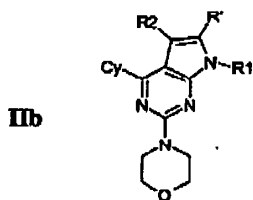
35 donde dos cualesquiera de Z₁₈, Z₁₉ o Z₂₀ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un anillo mono-, bi- o tri-heterociclo, saturado o insaturado, de 3 a 12 miembros, que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes.

Los compuestos se describen de cualquiera de las fórmulas IIa:



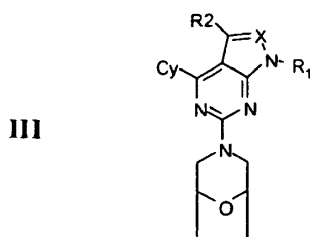
en la que Cy, R₁, R₂, y R' son como se define para la fórmula II.

Otros compuestos se describen de cualquiera de las Fórmulas IIb:



en la que Cy, R₁, R₂, y R' son como se define para la fórmula II.

En otro aspecto, los compuestos son de cualquiera de las fórmulas III:



5

en la que X es N o CR'; Cy es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃;

R₁, R₂, y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃;

10 Z₁, Z₂ y Z₃ son cada uno independientemente:

(1) hidrógeno o Z₆, donde Z₆ es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (12);

15

(2) -OH u -OZ₁₆;

(3) -SH o -SZ₁₆;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈ u -O-C(O)_qZ₁₆,

20

donde q es 1 o 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆ o -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

(6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

25

(9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;

(10) -Z₄-N(Z₁₈), -Z₅-NZ₁₉Z₂₀;

(11) oxo;

(12) -O-C(O)-Z₁₆;

30

(13) dos cualesquiera de los Z₁, Z₂, y Z₃ pueden juntos ser alquileno, alquenileno, arilo, heteroarilo o heterociclo que completan un anillo, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;

Z₄ y Z₅ son cada uno independientemente

(1) un enlace simple;

(2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

(3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; o

5 (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente

(1) un enlace simple;

(2) alquileo;

(3) alquilenilo; o

10 (4) alquinileno;

cada Z_{16} es independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes:

(1) hidrógeno;

15 (2) $-OH$ o $-OZ_{21}$;

(3) $-SH$ o $-SZ_{21}$;

(4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$ u $-O-C(O)_qZ_{21}$,

donde q es 1 o 2;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$ o $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;

20 (6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

(9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;

(10) $-Z_4-N(Z_{18})$, $-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;

25 (11) oxo;

(12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

cada Z_{17} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

30 cada Z_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{19} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

35 cada Z_{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

40 cada Z_{21} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{22} es, independientemente,

- (1) hidrógeno;
- (2) -OH o -OZ₂₁;
- (3) -SH o -SZ₂₁;
- (4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₂₁, -C(O)NZ₂₁Z₂₁, -C(O)C(O)NZ₂₁Z₂₁ u -O-C(O)_qZ₂₁,

5 donde q es 1 o 2;

- (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₂₁ o -S(O)_qNZ₂₁Z₂₁;

(6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

10 (9) -Z₄-NZ₂₁Z₂₁;

(10) -Z₄-N(Z₂₁), -Z₅-NZ₂₁Z₂₁;

(11) oxo;

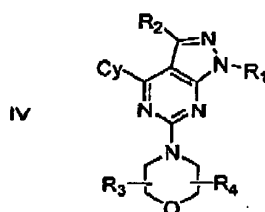
(12) -O-C(O)-Z₂₁;

donde Z₁₇, Z₁₈, Z₁₉ o Z₂₀ pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes;

15 donde Z₁₇ y Z₁₈ o Z₁₉ y Z₂₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes; y

donde dos cualesquiera de Z₁₈, Z₁₉ o Z₂₀ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un anillo mono-, bi- o tri-heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 12 miembros que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes.

20 Todavía en otro aspecto, los compuestos son de Fórmula IV:



o una sal, hidrato, solvato o un polimorfo de los mismos, en la que Cy es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃;

25 R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃;

Z₁, Z₂ y Z₃ son cada uno independientemente:

30 (1) hidrógeno o Z₆, donde Z₆ es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (12);

(2) -OH u -OZ₁₆;

(3) -SH o -SZ₁₆;

35 (4) -C(O)₂H, -C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈ u -O-C(O)_qZ₁₆,

donde q es 1 o 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆ o -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- 5 (10) $-Z_4-N(Z_{18})$, $-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- (11) oxo;
- (12) $-O-C(O)-Z_{16}$;
- (13) dos cualesquiera de los Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos ser alquileo, alquenileo, arilo, heteroarilo o heterociclo que completan un anillo, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;
- 10 Z_4 y Z_5 son cada uno independientemente
- (1) un enlace simple;
- (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;
- (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;
- (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- 15 (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; o
- (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$;
- Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente
- (1) un enlace simple;
- 20 (2) alquileo;
- (3) alquenileo; o
- (4) alquínileo;
- cada Z_{16} es independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes:
- 25 (1) hidrógeno;
- (2) $-OH$ o $-OZ_{21}$;
- (3) $-SH$ o $-SZ_{21}$;
- (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$ u $-O-C(O)_qZ_{21}$,
- 30 donde q es 1 o 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$ o $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- 35 (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{18})$, $-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- (11) oxo;
- (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

- cada Z_{17} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 5 cada Z_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- cada Z_{19} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 10 cada Z_{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- cada Z_{21} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 15 cada Z_{22} es, independientemente,
- (1) hidrógeno;
- (2) -OH o -O Z_{21} ;
- (3) -SH o -S Z_{21} ;
- 20 (4) -C(O) $_2$ H, C(O) $_q$ Z $_{21}$, -C(O)NZ $_{21}$ Z $_{21}$, -C(O)C(O)NZ $_{21}$ Z $_{21}$ u -O-C(O) $_q$ Z $_{21}$,
donde q es 1 o 2;
- (5) -SO $_3$ H, -S(O) $_q$ Z $_{21}$ o -S(O) $_q$ NZ $_{21}$ Z $_{21}$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- 25 (8) nitro;
- (9) -Z $_4$ -NZ $_{21}$ Z $_{21}$;
- (10) -Z $_4$ -N(Z $_{21}$), -Z $_5$ -NZ $_{21}$ Z $_{21}$;
- (11) oxo;
- (12) -O-C(O)-Z $_{21}$;
- 30 donde Z $_{17}$, Z $_{18}$, Z $_{19}$ o Z $_{20}$ pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 Z $_{22}$ independientes;
- donde Z $_{17}$ y Z $_{18}$ o Z $_{19}$ y Z $_{20}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z $_{22}$ independientes; y
- donde dos cualesquiera de Z $_{18}$, Z $_{19}$ o Z $_{20}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un anillo, mono-, bi- o tri-heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z $_{22}$ independientes y R $_3$, R $_4$ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z $_1$, Z $_2$ y Z $_3$.
- 35 En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II) o (III) en el que X es CH.
- En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II) o (III) en el que X es N.
- En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que Cy es pirimidinilo opcionalmente sustituido por Z $_1$, Z $_2$ y Z $_3$.
- 40 En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que Cy es 2-aminopirimidinilo opcionalmente sustituido por Z $_1$, Z $_2$ y Z $_3$.
- En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que Cy es fenilo opcionalmente sustituido por Z $_1$, Z $_2$ y Z $_3$.

En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que Cy es 4-aminofenilo opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃.

En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.

- 5 En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que R es alquilo sustituido por hidroxilo, alcoxi, oxo, heterociclilo o heteroarilo.

En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que Cy es arilo sustituido por hidroxilo.

En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que Cy es arilo opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃.

- 10 En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que Cy es un heteroarilo opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃.

En un aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) en el que Cy es un heteroarilo biciclo opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃.

En un aspecto, el compuesto es un compuesto de la Tabla 1.

- 15 En otro aspecto, el compuesto es un compuesto de la Tabla 2.

Todavía en otro aspecto, el compuesto es un compuesto de la Tabla 3.

Todavía en otro aspecto, el compuesto es un compuesto de la Tabla 4.

Todavía en otro aspecto, el compuesto es un compuesto de la Tabla 5.

- 20 Compuestos representativos de la invención están representados en las Tablas 1-5. Las estructuras de la Tabla 1-5 y los esquemas en el presente documento contienen ciertos grupos -NH-, -NH₂ (amino) y -OH (hidroxilo) donde el átomo o los átomos correspondientes de hidrógeno no aparecen explícitamente; sin embargo tienen que ser leídos -NH-, -NH₂ u -OH según sea el caso.

Tabla 1

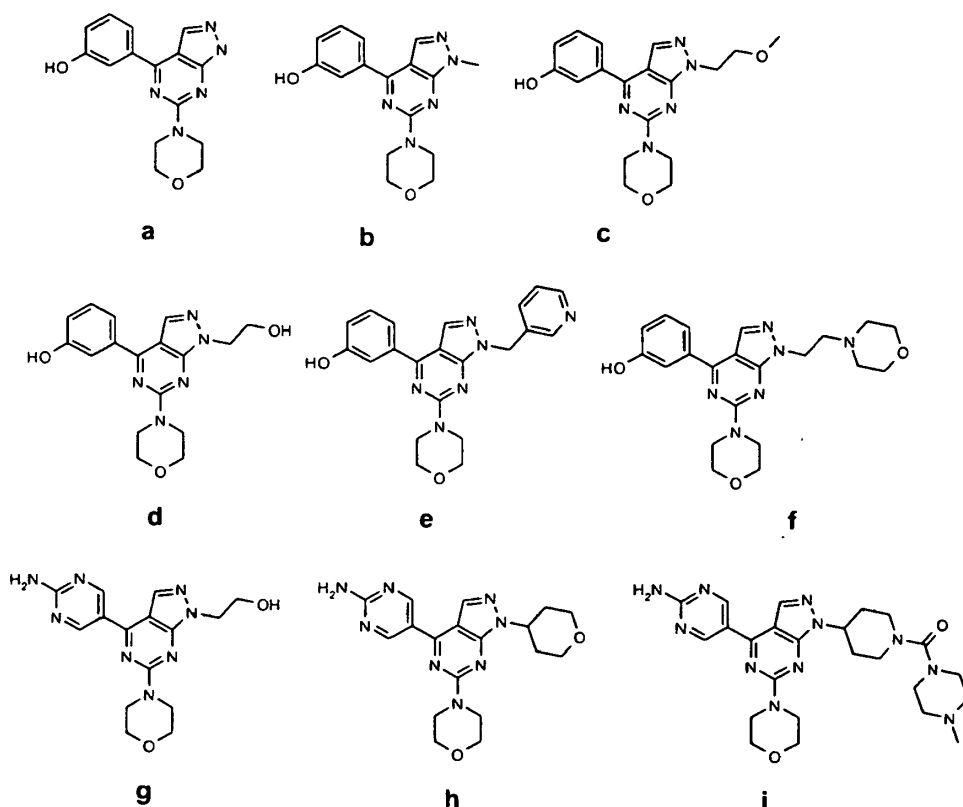


Tabla 2

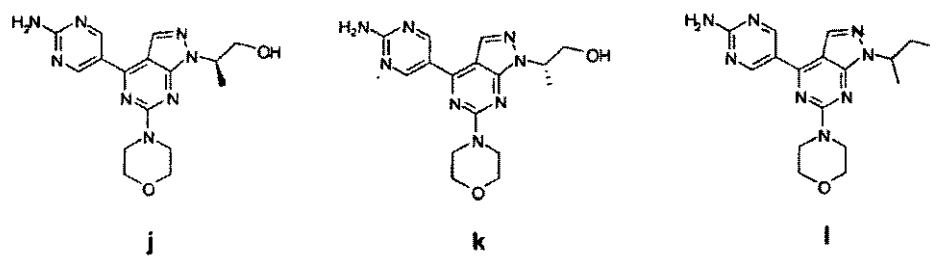


Tabla 3

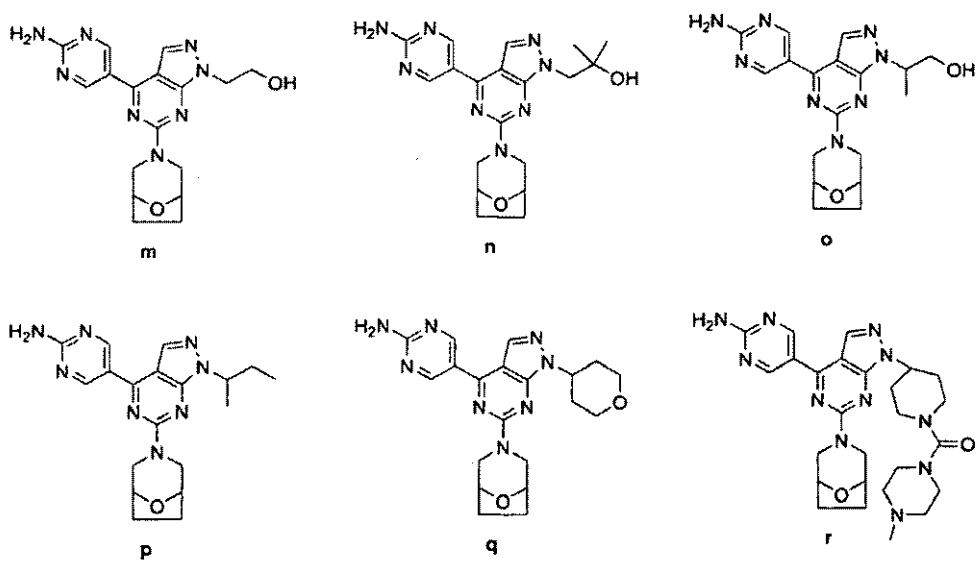
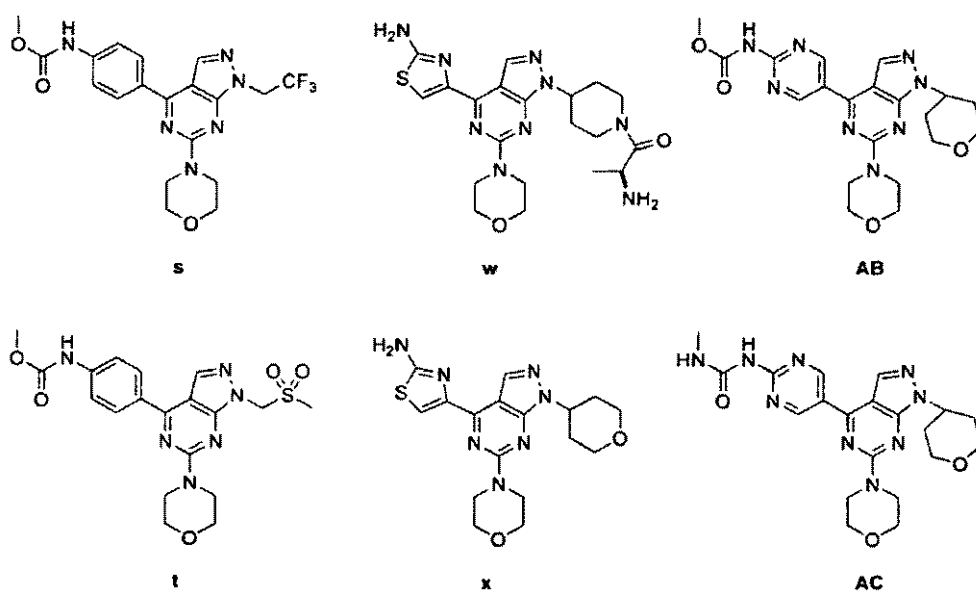


Tabla 4



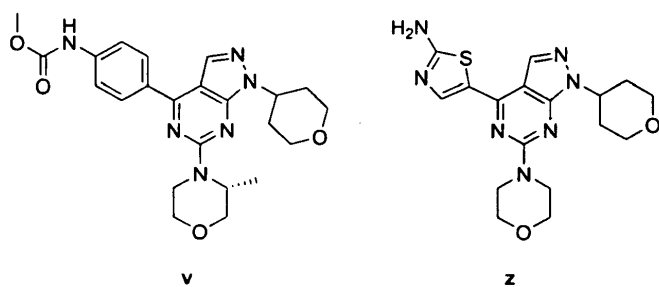
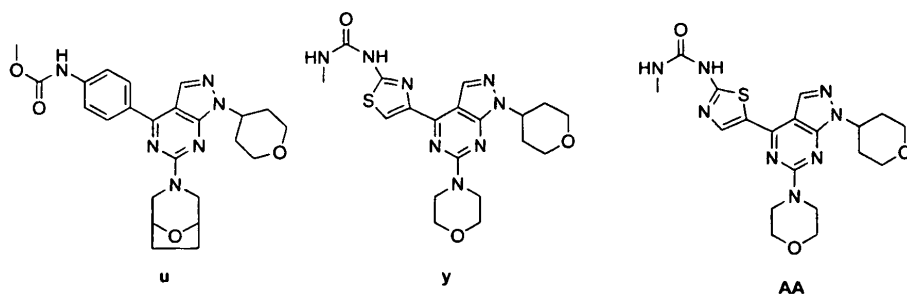
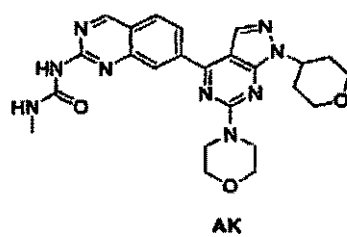
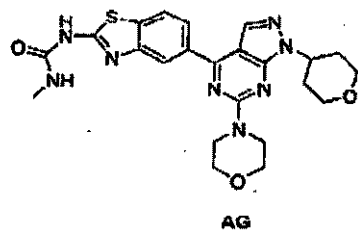
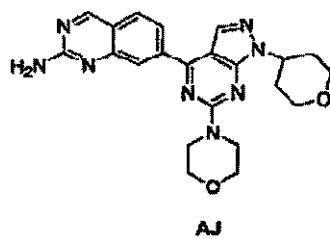
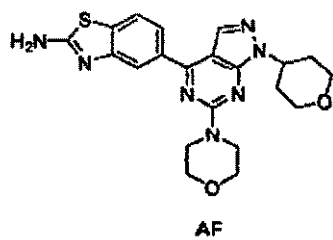
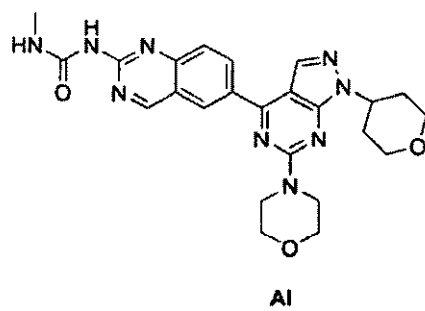
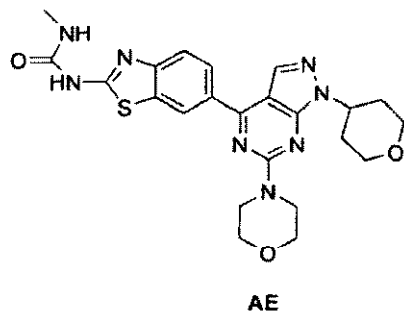
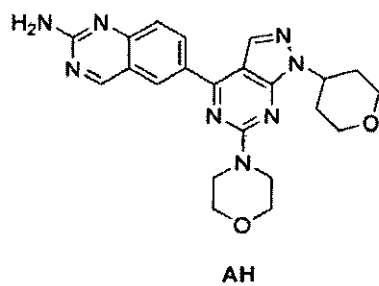
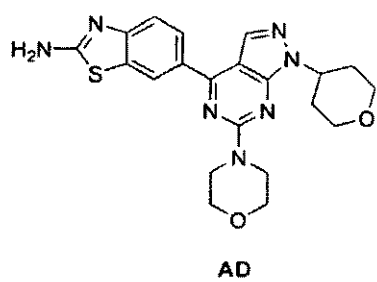


Tabla 5



Se describen los siguientes compuestos:

- 5-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)pirimidin-2-ilamina;
 5-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)-4-metilpirimidin-2-ilamina;
 4-{1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-4-[2-(difluorometil)benzimidazolil]pirazolo[5,4-d]pirimidin-6-il}morfolina;
 5 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-4-metilpiperazinilcetona;
 1-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]-2-metilpropan-2-ol; o
 2-{4-[2-(difluorometil)benzimidazolil]-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil}etan-1-ol.

Se describen los siguientes compuestos:

- 5-(6-morfolino-1-sec-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;
 10 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-1-ol;
 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-1-ol;
 N-{4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il]fenil}metoxicarboxamida;
 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidincarboxilato de ter-butilo;
 Sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-3-piridil-cetona;
 15 Sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-4-piridil-cetona
 Sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-4-fluorofenil-cetona;
 Metoxi-N-[4-(1-{1-[(4-metilpiperazinil)carbonil](4-piperidil)}-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)-fenil]carboxamida;
 Sal HCl de N-(4-{1-[1-((2S)-2-aminopropanoil)(4-piperidil)]-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il}fenil)-metoxicarboxamida;
 20 N-[4-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)fenil]metoxicarboxamida;
 Sal HCl de 5-(6-morfolin-4-il-1-oxolan-3-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)pirimidin-2-ilamina;
 (Etilamino)-N-[4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il]fenil]carboxamida;
 1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}-2-(dimetilamino)etan-1-ona;
 25 (2R)-2-amino-1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}propan-1-ona;
 2-amino-1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}-2-metilpropan-1-ona; o
 Aminociclopropil-4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidilcetona.

Se describen los siguientes compuestos:

- N-[4-[6-morfolino-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]fenil]carbamato de metilo;
 30 N-[4-[1-(metilsulfonilmetil)-6-morfolino-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]fenil]carbamato de metilo;
 N-[4-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]fenil]carbamato de metilo;
 N-[4-[6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]fenil]carbamato de metilo;
 (2S)-2-amino-1-[4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-6-morfolino-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidil]propan-1-ona;
 35 4-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tiazol-2-amina;
 1-metil-3-[4-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tiazol-2-il]urea;
 5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tiazol-2-amina;

1-metil-3-[5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tiazol-2-il]urea;

N-[5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirimidin-2-il]carbamato de metilo;

1-metil-3-[5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirimidin-2-il]urea;

6-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-amina;

5 1-metil-3-[6-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]urea;

5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-amina;

1-metil-3-[5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]urea;

6-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)quinazolin-2-amina;

7-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)quinazolin-2-amina;

10 1-metil-3-[7-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)quinazolin-2-il]urea; o

1-metil-3-[6-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)quinazolin-2-il]urea.

15 La síntesis de compuestos de las fórmulas del presente documento (p. ej., Fórmulas II, III, y IV) puede ser fácilmente realizada por químicos de síntesis de experiencia corriente. En el presente documento se divulgan, por ejemplo, los procedimientos y los compuestos intermedios relevantes. Cada una de las patentes, solicitudes de patente y publicaciones, ya sea en revistas convencionales o disponibles sólo a través de internet, referidas en el presente documento, se incorporan por referencia en su totalidad.

Otros enfoques para sintetizar los compuestos de las fórmulas del presente documento (p. ej., Fórmulas II, III y IV) pueden fácilmente adaptarse a partir de las referencias citadas en el presente documento. Las variaciones de estos procedimientos y su optimización están dentro de las habilidades del experto corriente de la práctica.

20 Los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas en el presente documento representan variables que son por la presente definidas de forma proporcional con las definiciones de los grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas del compuesto en el presente documento, bien identificadas por el mismo nombre de la variable (p. ej., R¹, R², R, R', X, etc.) o no. La adecuabilidad de un grupo químico en una estructura de un compuesto durante su

25 uso en la síntesis de otra estructura de compuesto está dentro del conocimiento del experto corriente en la técnica. Procedimientos adicionales de sintetizar compuestos de las fórmulas en el presente documento (p. ej., Fórmulas II, III y IV) y sus precursores de síntesis, incluidos los de las rutas no explícitamente mostradas en los esquemas en el presente documento, están dentro de los medios de los químicos con una experiencia normal en la técnica. En la técnica son bien conocidos los procedimientos para optimizar las condiciones de reacción, si es necesario

30 minimizando los subproductos competidores. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden también incluir adicionalmente etapas, bien antes o después de las etapas descritas específicamente en el presente documento, para añadir o retirar grupos protectores adecuados para permitir finalmente la síntesis de los compuestos en el presente documento. Además, varias etapas de síntesis pueden ser realizadas en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones de la química de síntesis y las

35 metodologías de los grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons

40 (1995) y posteriores ediciones de las mismas.

Los procedimientos de síntesis descritos en el presente documento pueden también incluir adicionalmente etapas, bien antes o después de cualquiera de las etapas descritas en cualquier esquema, para añadir o retirar grupos protectores adecuados con el fin de permitir finalmente la síntesis del compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento. Los procedimientos esbozados en el presente documento contemplan transformar los

45 compuestos de una fórmula en los compuestos de otra fórmula. El proceso de transformar se refiere a una o más transformaciones químicas, las cuales pueden ser realizadas in situ, o con el aislamiento de los compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir hacer reaccionar los compuestos de partida o los compuestos intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en la técnica, incluidos los de las referencias citadas en el presente documento. Los compuestos intermedios puede ser usados con o sin purificación

50 (p. ej., filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida, y cromatografía).

Las combinaciones de los sustituyentes y las variables previstas por esta invención son sólo las que dan como resultado la formación de compuestos estables.

La invención proporciona también composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (p. ej., Fórmulas II, III y IV) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo o profármaco, si es aplicable, de dicho compuesto; y un vehículo aceptable. Preferiblemente, una composición de esta invención está formulada para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en la que el soporte es un soporte farmacéuticamente aceptable. El soporte o soportes debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un soporte farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para el receptor del mismo en las cantidades típicamente usadas en los medicamentos.

Los soportes, adjuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, seroproteínas, tal como la seroalbúmina humana, sustancias tampón tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas glicéridas parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas en el presente documento es administrado de forma transdérmica (p. ej., usando un parche transdérmico). Otras formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosis unitaria, p. ej., comprimidos y cápsulas de liberación prolongada, y en liposomas, y pueden ser preparadas por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA (17ª ed., 1985).

Tales procedimientos preparativos incluyen la etapa de llevar en asociación con la molécula para que los ingredientes sean administrados tal como el soporte que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las composiciones son preparadas poniendo en asociación de forma uniforme e íntima los ingredientes activos con soportes líquidos, liposomas o soportes sólidos finamente divididos o ambos, y después si es necesario conformar el producto.

En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto es administrado oralmente. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tal como cápsulas, saquitos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite o empaquetada en liposomas y como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar de forma beneficiosa la velocidad de absorción del compuesto.

Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos prensados pueden ser preparados comprimiendo el ingrediente activo en una máquina adecuada en una forma de fluencia libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un agente ligante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden ser revestidos o ranurados y pueden ser formulados para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el presente documento. Los procedimientos de formulación de tales composiciones de liberación lenta o controlada de ingredientes farmacéuticamente activos, tal como los del presente documento y otros compuestos conocidos en la técnica, se conocen en la técnica y se describen en varias patentes de EE.UU. otorgadas, algunas de las cuales incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. N° 4.369.172; y 4.842.866, y referencias citadas en el presente documento. Los recubrimientos pueden usarse para entregar los compuestos en el intestino (véase, p. ej., las patentes de EE.UU. N° 6.638.534, 5.217.720 y 6.569.457, 6.461.631, 6.528.080, 6.800.663 y referencias citadas en el presente documento). Una formulación útil para los compuestos de esta invención es la forma de glóbulos entéricos de los que la capa entérica comprende succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de comprimidos para uso oral, los soportes que normalmente se utilizan incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. Cuando se administran oralmente suspensiones acuosas, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Composiciones adecuadas para administración tópica incluyen grageas que comprenden los ingredientes en una base con sabor, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

Composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas para inyección estéril que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que proporcionan la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden ser presentadas en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenadas en un estado desecado congelado (líoфильizado) que requiere sólo la adición del soporte líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden ser preparadas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Tales soluciones de inyección pueden estar, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada según técnicas conocidas en la técnica que utilizan agentes dispersantes o humectantes adecuados (tal como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluidos mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite pueden también contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante apropiado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas por aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden ser preparadas como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, activadores de la absorción para realzar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles para aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, las composiciones farmacéuticas deberían ser formuladas con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un soporte. Los soportes para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, vaselina, propilenglicol, compuesto de polioxiethylen-polioxiisopropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede ser formulada con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un soporte. Soportes adecuados incluyen pero no se limitan a aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polysorbate 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden también aplicarse tópicamente en el tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una adecuada formulación de enema. Los parches tópicamente transdérmicos y la administración iontoforética están incluidos también en esta invención.

Derivados y profármacos particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos son administrados a un mamífero (p. ej., permitiendo que un compuesto sea administrado oralmente para que sea absorbido más rápidamente en la sangre) o que mejore la entrega del compuesto original en un compartimento biológico (p. ej., el cerebro o el sistema nervioso central) respecto a las especies originales. Profármacos preferidos incluyen derivados donde un grupo que realza la solubilidad en agua o el transporte activo a través de la membrana pulmonar se añade a la estructura de las fórmulas descritas en el presente documento. Véase, p. ej., Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pág. 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pág. 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2ª ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pág. 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214.

La aplicación de las sustancias terapéuticas al sujeto puede ser local, de manera que sean administradas en el sitio de interés. Varias técnicas pueden usarse para proporcionar al sujeto las composiciones en el sitio de interés, tal como inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel plurónico, stents, polímeros de liberación prolongada de fármacos u otro dispositivo que proporcione acceso interno.

Según otra realización, la invención proporciona un procedimiento para impregnar un dispositivo implantable de liberación de fármaco que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con

un compuesto o composiciones de esta invención. Los dispositivos implantables de liberación de fármaco incluyen pero no se limitan a cápsulas o balas de polímero biodegradable, no degradable, cápsulas de polímero difundible y obleas de polímero biodegradable.

5 Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, tal que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

10 En otra realización, una composición de la presente invención comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido que tenga o que muestre propiedades ventajosas cuando se administra solo o con un compuesto de cualquiera de las fórmulas del presente documento. Fármacos que podrían ser combinados de forma útil con estos compuestos incluyen otros inhibidores de cinasa y/u otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos de los que se ha hablado anteriormente.

Tales agentes se describen en detalle en la técnica. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado seleccionados de cáncer.

15 Incluso más preferiblemente el segundo agente terapéutico co-formulado con un compuesto de esta invención es un agente útil en el tratamiento de enfermedad/trastornos mediados por PI3K tal como cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrino y trastornos neurológicos.

20 En otra realización, la invención proporciona formas de dosis separadas de un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico que están asociados entre sí. La expresión "asociados entre sí" como se usa en el presente documento significa que las formas de dosis separadas se envasan juntas o de otro modo se unen entre sí tal que sea fácilmente evidente que las formas de dosis separadas se pretende que sean vendidas y administradas juntas (dentro de menos de 24 horas entre una y otra, de forma consecutiva o simultánea).

25 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosis apropiado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o evolución del trastorno que es tratado, impedir el avance del trastorno que es tratado, provocar la regresión del trastorno que es tratado o realzar o mejorar el efecto o efectos profiláctico o terapéutico de otra terapia.

30 La interrelación de las dosis para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich et al., (1966) Cancer Chemother Rep 50: 219. La superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso de un paciente. Véase, p. ej., Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537. Una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede variar desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 500 mg/kg, más preferiblemente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 2,5 mg/kg. Las dosis eficaces variarán también, como es admitido por los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado de salud general del paciente, el uso de excipiente, la posibilidad de co-utilización con otros tratamientos terapéuticos tal como el uso de otros agentes y el juicio del médico del tratamiento.

40 Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente 20 % y 100 % de la dosis normalmente utilizada en un régimen de monoterapia que utiliza justo ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente 70 % y 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, p. ej., Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, 45 Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición de lujo, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de cuyas referencias se incorporan por referencia en su totalidad en el presente documento.

50 Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos referenciados antes actuarán sinérgicamente con los compuestos de esta invención. Cuando esto ocurre, se permitirá que la dosis eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de esta invención sea menor de la que se requiere en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos de cualquier segundo agente terapéutico de un compuesto de esta invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, mejorada facilidad de administración o uso y/o menor gasto total en la preparación o formulación del compuesto.

Procedimientos de tratamiento

55 Según otra realización, la invención proporciona un procedimiento de tratar a un sujeto que experimenta o es susceptible a una enfermedad o trastorno o síntoma del mismo (p. ej., los esbozados en el presente documento) que comprenden la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o de una composición de

esta invención. Tales enfermedades son bien conocidas en la técnica y son también divulgadas en el presente documento.

En un aspecto, el procedimiento del tratamiento implica el tratamiento de un trastorno que es mediado por uno o muchos de los PI3K (p. ej., la enfermedad es mediada por PI-3K δ ; PI3K α , β , δ , γ). En una realización preferida, el procedimiento de esta invención se usa para tratar un sujeto que experimenta o es susceptible a una enfermedad o estado tal como el comentado por Drees et al. en Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703 -732. Estos incluyen cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos. Ejemplos de trastornos del metabolismo/endocrinos incluyen diabetes y obesidad.

Ejemplos de cánceres a tratar en los que pueden usarse los presentes compuestos incluyen leucemia, tumores cerebrales, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata, ovario y páncreas. Un paciente humano o animal que experimenta un trastorno inmune, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o trastornos neurológicos puede así ser tratado mediante un procedimiento que comprende la administración en dicho sitio de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. Con ello, el estado del paciente puede ser mejorado o mejorar.

Las enfermedades y estados tratables según los procedimientos de esta invención incluyen pero no se limitan a cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con las hormonas, estados asociados con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, estados asociados con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, estados inmunes patológicos que implican activación de células T, y trastornos del CNS en un paciente.

Cánceres que pueden ser tratados según los procedimientos de esta invención incluyen pero no se limitan a mama, ovario, cérvix, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de célula grande, carcinoma de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), carcinoma de célula pequeña, adenocarcinoma de pulmón, óseo, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de células pilosas, de la cavidad bucal y de la faringe (oral), del labio, de la lengua, de la boca, de la faringe, del intestino delgado, colorrectal, del intestino grueso, del recto, del cerebro y del sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

Enfermedades cardiovasculares que pueden ser tratadas según los procedimientos de esta invención incluyen pero no se limitan a restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio y fallo cardíaco congestivo.

Enfermedades neurodegenerativas que pueden ser tratadas según los procedimientos de esta invención incluyen pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral, y enfermedades neurodegenerativas causadas por lesión traumática, neurotoxicidad del glutamato e hipoxia.

Enfermedades inflamatorias que pueden ser tratadas según los procedimientos de esta invención incluyen pero no se limitan a artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y reacciones de hipersensibilidad retrasada.

En un aspecto, el procedimiento de tratamiento implica el tratamiento de un trastorno que es mediado por la mTOR cinasa.

Los procedimientos esbozados en el presente documento incluyen aquellos en los que el sujeto es identificado de que necesita de un tratamiento establecido particular. Identificar un sujeto que necesita de tal tratamiento puede ser a juicio de un sujeto o de un profesional del cuidado de la salud y puede ser subjetivo (p. ej., opinión) u objetivo (p. ej., medible por un ensayo o procedimiento diagnóstico).

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento de modular la actividad de una PI3K en una célula que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas en el presente documento.

En otra realización, el procedimiento de tratamiento anterior comprende la etapa adicional de co-administrar a dicho paciente uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección de un segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para los indicios del presente documento.

El término "co-administrado" como se usa en el presente documento significa que el segundo agente terapéutico puede ser administrado junto con un compuesto de esta invención como parte de una forma de dosis individual (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosis múltiples separadas. Como alternativa, el

agente adicional pueden ser administrado antes de, consecutivamente con o después de la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el segundo agente o agentes terapéutico son administrados por procedimientos convencionales. La administración de una composición de esta invención que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico a un sujeto no evita la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante el curso de un tratamiento.

Cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas por los expertos en la técnica y la guía para dosificar puede encontrarse en patentes y solicitudes de patentes publicadas referenciadas en el presente documento, así como en Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición de lujo, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está bien dentro del alcance del técnico experto determinar el intervalo de la cantidad eficaz óptima del segundo agente terapéutico.

En una realización de la invención donde un segundo agente terapéutico se administra a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor que la cantidad eficaz que sería cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de esta invención. De esta forma, pueden minimizarse los efectos secundarios no deseados asociados con dosis elevadas de cualquier agente. Otras ventajas potenciales (que incluyen sin limitación regímenes de dosificación mejorados y/o costes de fármacos reducidos) serán evidentes para los expertos en la técnica.

Todavía en otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (p. ej., Fórmulas II, III y IV) solos o junto con uno o más de los anteriormente descritos segundos agentes terapéuticos en la fabricación de un medicamento, bien como una composición individual o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de las fórmulas en el presente documento durante su uso en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo esbozado en el presente documento.

En otros aspectos, los procedimientos en el presente documento incluyen aquellos que comprenden adicionalmente controlar la respuesta del sujeto a las administraciones del tratamiento. Tal control puede incluir la toma de muestras periódica sobre el sujeto de tejido, fluidos, especímenes, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc., como los marcadores o indicadores del régimen del tratamiento. En otros procedimientos, al sujeto se le realiza un cribado previo o se le identifica de necesitar tal tratamiento por la valoración para un marcador o indicador relevante de la adecuabilidad de tal tratamiento.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento de control del progreso del tratamiento. El procedimiento incluye la etapa de determinar un nivel de marcador diagnóstico (Marcador) (p. ej., cualquier tipo de diana o célula esbozado en el presente documento modulado por un compuesto en el presente documento) o medida de diagnóstico (p. ej., cribado, ensayo) en un sujeto que experimenta o es susceptible a un trastorno o síntomas del mismo esbozado en el presente documento, en el que al sujeto se le ha administrado una cantidad terapéutica de un compuesto en el presente documento suficiente para tratar la enfermedad o síntomas de la misma. El nivel de Marcador determinado en el procedimiento puede compararse con niveles conocidos de Marcador en cualquiera de los controles normales de la salud o en otros pacientes afligidos para establecer el estado de la enfermedad del sujeto. En realizaciones preferidas, un segundo nivel de Marcador en el sujeto se determina en un punto temporal posterior a la determinación del primer nivel, y los dos niveles son comparados para controlar el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En ciertas realizaciones preferidas, antes de comenzar el tratamiento según esta invención se determina en el sujeto un nivel de pre-tratamiento del Marcador; este nivel de Marcador de pre-tratamiento puede compararse entonces con el nivel de marcador en el sujeto después de que comienza el tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones del procedimiento, un nivel de Marcador o de actividad del Marcador en un sujeto se determina al menos una vez. La comparación de los niveles de Marcador, p. ej., con otra medida de nivel de Marcador obtenida previamente o posteriormente del mismo paciente, de otro paciente o de un sujeto normal, pueden ser útiles para determinar si la terapia según la invención está teniendo el efecto deseado, y permitiendo de ese modo el ajuste de los niveles de dosificación apropiados. La determinación de los niveles de Marcador puede ser realizada usando cualquier procedimiento de ensayo de toma de muestras/de expresión conocidos en la técnica o descritos en el presente documento. Preferiblemente, primero se retira un tejido o muestra de fluido de un sujeto. Ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o de las mejillas, y muestras de cabello que tenga raíces. Otras muestras adecuadas serían conocidas por la persona experta en la técnica. La determinación de los niveles de proteínas y/o los niveles de ARNm (p. ej., niveles de Marcador) en la muestra puede realizarse usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, que incluye pero no se limita a inmunoensayo con enzima, ELISA, técnicas de radiomarcado/ensayo, procedimientos de transferencia/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real y similares.

La presente invención proporciona también kits para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos, incluidos los esbozados en el presente documento. Estos kits comprenden: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas del presente documento (p. ej., Fórmulas II, III y IV) o una sal de las mismas; o un profármaco, o una sal de un profármaco de las mismas; o un hidrato, solvato o un polimorfo de las mismas, en el que dicha composición farmacéutica está en un envase; y b) instrucciones que describen un procedimiento de utilizar la composición farmacéutica para tratar la enfermedad, trastorno o síntomas del mismo, incluidos los esbozados en el presente documento.

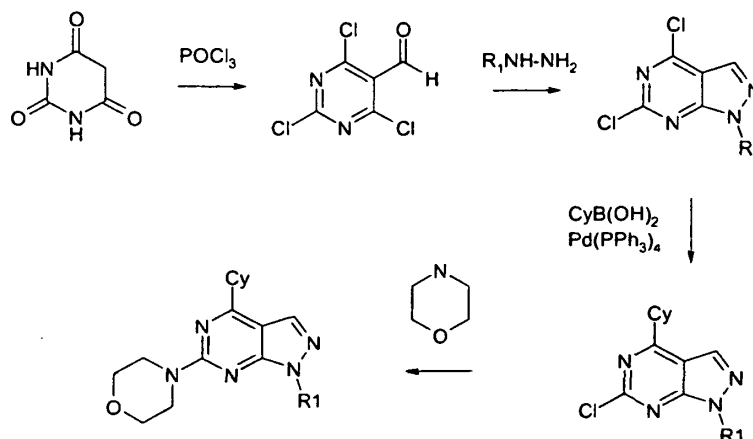
El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que pueda contener dicha composición farmacéutica. Ejemplos incluyen frascos, frascos con soportes divididos o multi-cámaras, en los que cada división o cámara comprende una sola dosis de dicha composición, un paquete de lámina de metal dividido en el que cada división comprende una sola dosis de dicha composición, o un dispensador que dispensa dosis individuales de dicha composición. El envase puede tener cualquier forma convencional o forma conocida en la técnica que esté fabricada de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o de cartón, un frasco o jarra de vidrio o de plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener un "relleno" de comprimidos para colocación en un envase diferente) o un envase blister con dosis individuales para extraer por presión del envase según la planificación terapéutica. El envase empleado puede depender de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo una caja de cartón convencional no sería en general utilizada para contener una suspensión líquida. Es factible que puedan usarse juntos más de un envase en un único paquete para comercializar una forma de dosis individual. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco, que a su vez está contenido dentro de una caja. Preferiblemente, el envase es un envase blister.

El kit puede comprender además información y/o instrucciones para el médico, para el farmacéutico o para el sujeto. Las ayudas a la memoria de este tipo incluyen números impresos en cada cámara o división que contiene una dosis que se corresponde con los días de régimen cuyos comprimidos o cápsulas se especifica que deben ser ingeridos, o los días de la semana impresos en cada cámara o división, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información.

Todas las referencias citadas en el presente documento, ya sea en medios de impresión, electrónicos, de almacenamiento legible por ordenador u otra forma, se incorporan expresamente por referencia en su totalidad, incluida pero sin limitarse a, resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, fichas técnicas, páginas de internet, bases de datos, patentes, solicitudes de patentes y publicaciones de patentes.

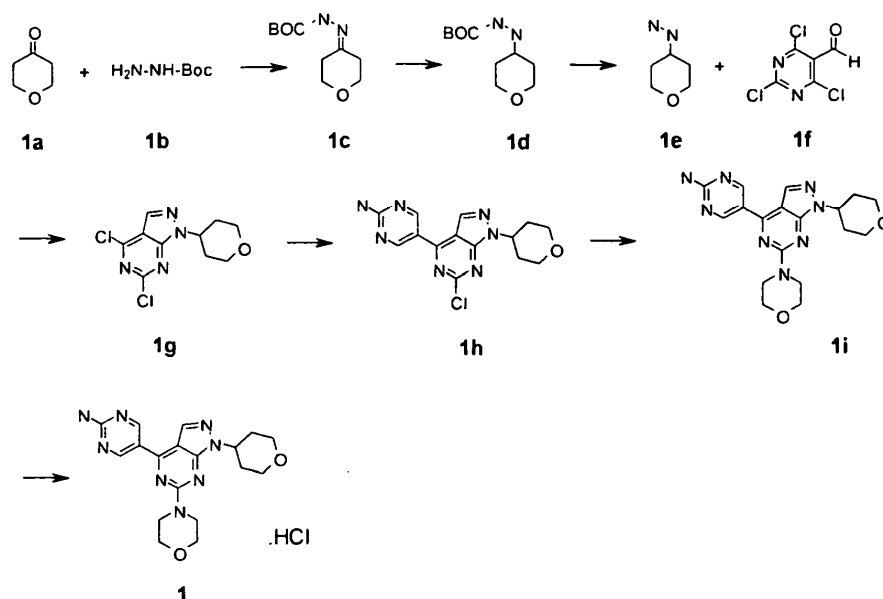
Ejemplos

Esquema representativo de la síntesis:



En la que Cy y R1 son como se definió para las Fórmulas II.

Ejemplo 1: Sal HCl de 5-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)-2-metilpirimidin-ilamina



Etapa 1: **1a** (2 g, 20 mmol) y **1b** (2,64 g, 20 mmol) en metanol (75 ml) se agitaron a t. a. durante 1,5 h. El disolvente se evaporó para dar **1c** que se usó en la siguiente etapa directamente.

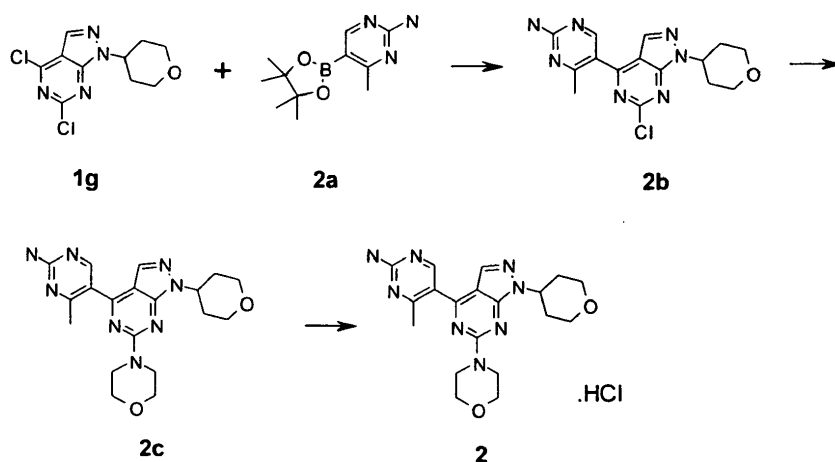
Etapa 2: NaBH₃CN (1,26 g, 20 mmol) se añadió lentamente a una solución de **1c** obtenido antes en ácido acético al 50 % (70 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 1,5 h, se neutralizó con NaOH 1 N y se extrajo con DCM. El extracto se lavó con NaHCO₃ sat., se secó y se evaporó para dar **1d** (4,3 g, ca. 100 %) en forma de un sólido blanco. TFA (23 g, 0,2 mol) se añadió a una solución de **1d** en DCM (30 ml). La mezcla de la reacción se agitó a t. a. durante 2 h y se evaporó hasta sequedad para proporcionar **1e** (6,8g) que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3: A una solución de **1f** (1,5 g, 7,1 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió gota a gota una solución de **1e** (6,8 g, 20 mmol) en EtOH (30 ml), seguido de TEA (4,46 ml, 32 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, se calentó a 0 °C durante 30 min y se ajustó posteriormente a pH=5-6 con HCl 3 N. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y etanol frío y se secó para dar **1g** (1,04 g, 60 %). Etapa 4: A una solución de **1g** de pipirimidin-2-ilamina en un disolvente mixto de acetonitrilo (50 ml)/agua (50 ml) se añadieron Na₂CO₃ y Pd(Ph₃P)₄ (870 mg, 0,75 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con N₂, y después se calentó a 60 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM:CH₃OH = 6:1) para dar **1h**.

Etapa 5: Una solución de **1h** en morfolina (10 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h y se evaporó en vacío para proporcionar **1i** crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (496 mg, 34 %).

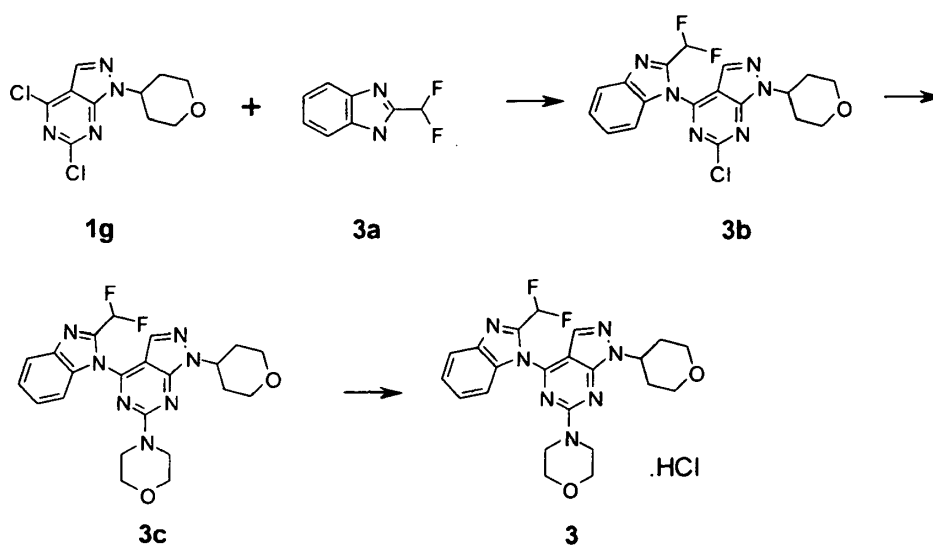
Etapa 6: A una suspensión de **1i** en metanol (2 ml) se añadió una solución de HCl/Et₂O (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas, y después se evaporó para proporcionar **1** (590mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ=1,80-1,85 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,69-3,85 (m, 8H), 3,94-4,00 (m, 2H), 4,76-4,84 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,12 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺: 383,2.

Ejemplo 2: Sal HCl de 5-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)-4-metilpirimidin-2-ilamina



Después del procedimiento del Ejemplo 1, se preparó el compuesto **2** (650 mg). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =1,83-1,86 (m, 2H), 2,14-2,19 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,69-3,84 (m, 8H), 3,99-4,01 (m, 2H), 4,78-4,84 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,79 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 397,1.

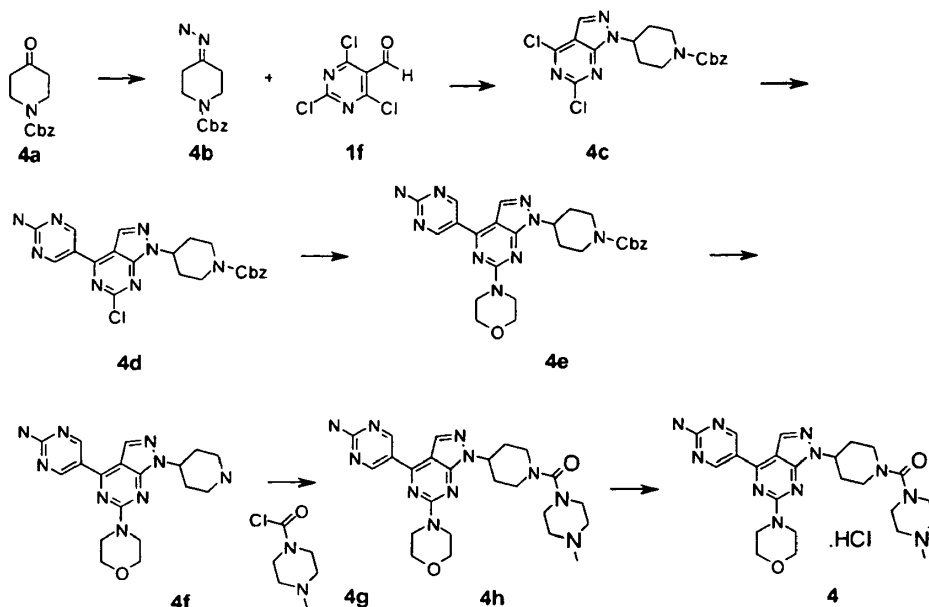
Ejemplo 3: Sal HCl de 4-{1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-4[2-(difluorometil)benzimidazolil]pirazolo[5,4-d]pirimidin-6-il}morfolina



Etapa 1: A una solución de **3a** en DMF se añadió NaH con baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 15 min y se añadió **1g**. La mezcla de la reacción se agitó a t. a. durante la noche y se evaporó para eliminar el DMF. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (PE:EA = 1:2) para dar **3b**.

Etapa 2: El procedimiento de **3b** a **3** era similar al del Ejemplo 1 (630mg). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =1,89-1,94 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,70-3,87 (m, 8H), 3,99-4,04 (m, 2H), 4,86-4,94 (m, 1H), 7,33-7,67 (m, 4H), 7,92-7,94 (m, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456,1.

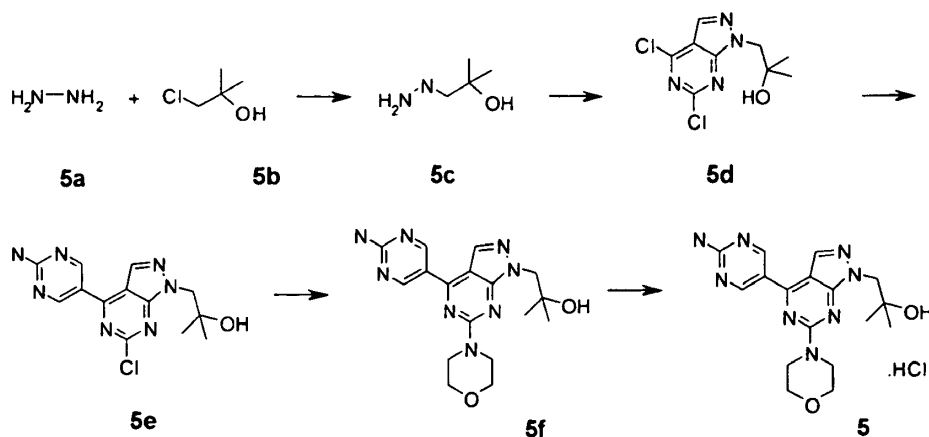
Ejemplo 4: Sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinilpiperidil-4-metilpiperazinil-cetona



Etapa 1: El procedimiento de **4a** a **4e** era similar al del Ejemplo 1 (1,08 g, 44 % del **4a**).

- 5 Etapa 2: A una solución de **4e** en metanol (200 ml) y DCM (100 ml) se añadieron 800 mg de 10 % de Pd/C. La mezcla se desgasificó durante tres veces con N_2 , y se hidrogenó bajo atmósfera de H_2 durante la noche. Después de separar Pd/C por filtración, la reacción se evaporó y se secó para dar **4f**. A una suspensión de **4f** en DMF (10 ml) se añadió TEA (80 mg, 0,62 mmol) y seguido por **4g**. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante la noche, y se evaporó. el residuo se trituró con metanol y se filtró para proporcionar **4h**. El procedimiento desde **4h** hasta **4** era similar al del Ejemplo 1 (660 mg, 48 % desde **4e**). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ =1,87-1,90 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,76 (d, 3H), 2,97-3,06 (m, 4H), 3,21-3,38 (m, 4H), 3,65-3,87 (m, 12H), 4,78-4,80 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 10,95 (s ancho, 1H). LC-MS $[M+H]^+$: 508,2.
- 10

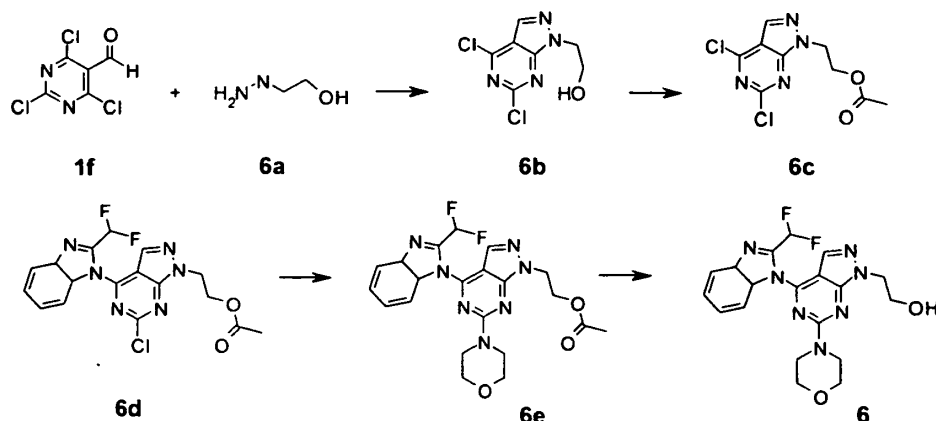
Ejemplo 5: Sal HCl de 1-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]-2-metilpropan-2-ol



- 15 Etapa 1: Una mezcla de **5b** y **5a** en etanol (50 ml) se sometió a reflujo durante la noche, y se evaporó bajo alto vacío. El residuo se redisolvió en etanol y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró y se secó para dar **5c** crudo. El procedimiento desde **5c** hasta **5d** era similar al del Ejemplo 1 (1,84 g, 61 % del **5a**).

Etapa 2: El procedimiento desde **5d** hasta **5** era similar al del Ejemplo 1 (520 mg). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ =1,12 (s, 6H), 3,69-3,86 (m, 8H), 4,18 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 9,23 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$: 371,1.

Ejemplo 6: 2-{4-[2-(difluorometil)benzimidazolil]-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil}etan-1-ol

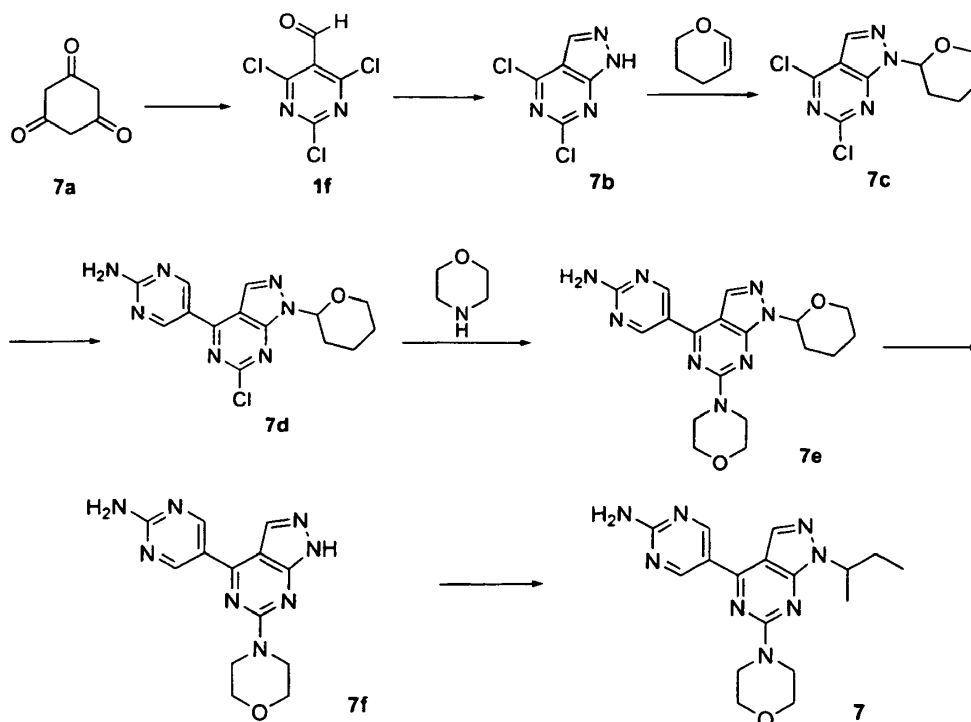


Etapa 1: El procedimiento desde **1f** hasta **6b** era similar al del **Ejemplo 1** (2,5 g, 65 % del **1f**).

5 Etapa 2: A una suspensión de **6b** y Et₃N (2,02 g, 20 mmol) en DCM (30 ml) se añadió Ac₂O (1,53 g, 15 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 3h, después se añadió NaHCO₃ sat. hasta pH=8~9. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para dar crudo **6c** (1,92 g, 65 % desde **6b**).

10 Etapa 3: 1: A una solución de **6c** (1,92 g, 6,98 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaH (307 mg, 7,68 mmol) en baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 30 min y se añadió **3a** (1,17 g, 6.98 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a t. a. durante 2,5 h y se evaporó. El residuo se disolvió en morfolina (30 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla se añadió NaOH 1 N (28 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 2 h y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (PE:EA=1:1) para dar **6** (660 mg, 23 % de rendimiento desde **6c**). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=3,45 (t, 1H), 3,78-3,94 (m, 8H), 4,12-4,17 (m, 2H), 4,52-4,56 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H).
15 LC-MS [M+H]⁺: 416,0.

Ejemplo 7: Síntesis de 5-(6-morfolino-1-sec-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina



20 Etapa 1: DMF (24 ml) se añadió gota a gota a POCl₃ (150 ml, 1,61 mol, 6,9 eq.) a una temperatura por encima de 0 °C y a la mezcla se añadió ácido barbitúrico (30,0 g, 234 mmol, 1 eq.) en cantidades adecuadas. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La cantidad en exceso de POCl₃ se separó en vacío y el residuo resultante se vertió gradualmente en agua helada. La mezcla se extrajo con DCM (100 ml) tres veces, la capa orgánica se lavó con

solución sat. de NaHCO_3 , se secó y se concentró para dar **1f** (38,0 g, rendimiento: 77,2 %) en forma de sólido de color amarillo. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): δ 10,41 (s, 1H).

Etapa 2: A una solución de **1f** (38,0 g, 0,18 mol, 1 eq.) en metanol (700 ml) se añadió gota a gota una solución de hidrazina monohidrato (9,2 ml) en metanol (180 ml) a -10°C y a ello se añadió gota a gota una solución de trietilamina (25,5 ml) en metanol (180 ml) a -10°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, el disolvente se separó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar **7b** (22,7 g, rendimiento: 66,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): δ 11,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

Etapa 3: A **7b** (5,6 g, 26,7 mmol, 1 eq.) y TsOH (162 mg, 0,85 mmol) se añadió 2H-3,4-dihidropirán (6,6 ml, 72 mmol, 2,7 eq.) en acetato de etilo, la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna para dar **7c** (7,2 g, rendimiento: 95 %) en forma de un sólido blanco. ES-MS m/z : 273 ($\text{M}+\text{H}^+$);

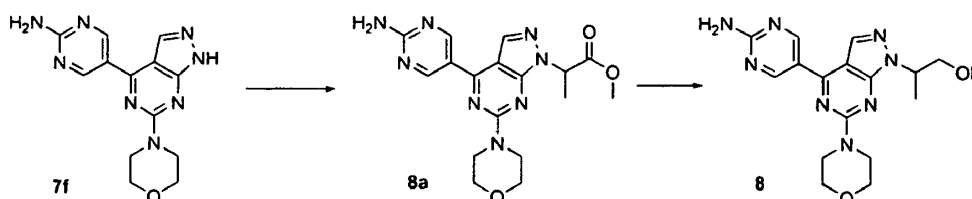
Etapa 4: Una mezcla de **7c** (7,2 g, 26,3 mmol, 1 eq.), éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidin-5-borónico (5,1 g, 22,9 mmol, 0,9 eq.), NaCO_3 (5,6 g, 52,8 mmol, 2 eq.), PdCl_2dppf (1,08 g, 1,3 mmol, 0,5 eq.) en CH_3CN (90 ml) y H_2O (90 ml) se agitó a 60°C en N_2 durante 2h, después de enfriar, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna para dar **7d** (4,5 g, rendimiento: 51,4 %). ES-MS m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Etapa 5: Una mezcla de **7d** (824 mg, 2,49 mmol, 1eq.), morfolina (477 mg, 5,48 mmol, 2,2 eq.) en DMF (20 ml) se calentó a 80°C durante 3,5 h, después de enfriar, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con H_2O y se secó para dar **7e** (826 mg, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido blanco. ES-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Etapa 6: Una solución de **7e** (836 mg, 2,19 mmol) en HCl/DCM (200 ml) se agitó a t. a. durante la noche. El disolvente se separó y el residuo se trituró con $\text{PE}/\text{DCM}=3/1$, se filtró, el sólido se recogió y se lavó con solución sat. de NaHCO_3 , se secó para dar **7f** (730 mg, rendimiento: cuantitativamente) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, ppm): δ 9,08 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,69 (m, 4H).

Etapa 7: Una mezcla de **7f** (630 mg, 2,11 mmol, 1eq.), 2-bromobutano (275 mg, 2 mmol, 0,95 eq.) y Cs_2CO_3 (2,05 g, 6,3 mmol, 3 eq.) en DMF (7 ml) se agitó a t. a. durante la noche, que se vertió en un baño de hielo, el sólido se filtró y se purificó mediante FCC para dar compuesto **7** (272 mg, rendimiento: 36 %) en forma de un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, ppm): δ 9,08 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,70 (s, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (d, 3H), 0,65 (t, 3H). ES-MS m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}^+$)

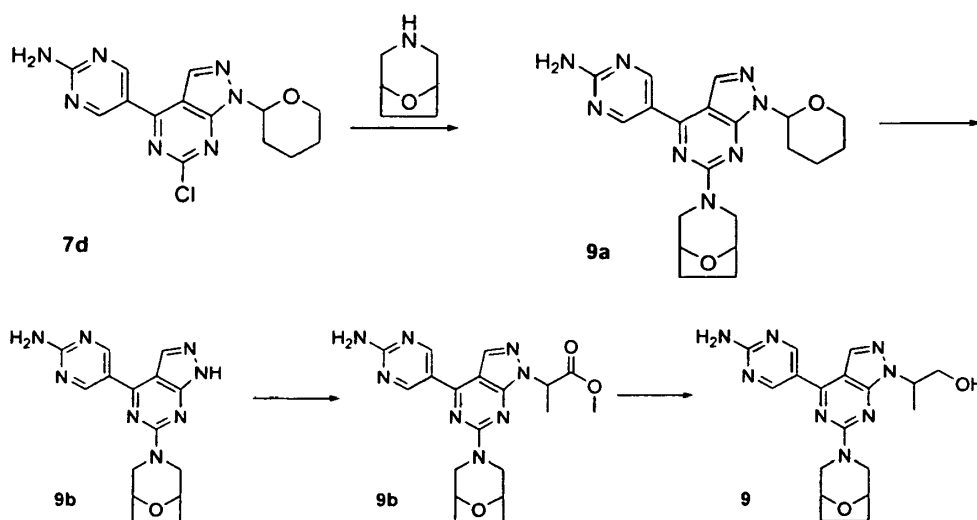
Ejemplo 8: Síntesis de 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolinopirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-1-ol



Etapa 1: Una mezcla de **7f** (380 mg, 1,27 mmol, 1eq.), 2-bromopropanoato de metilo (320 mg, 1,90 mmol, 1,5 eq.) y K_2CO_3 (530 mg, 3,81 mmol, 3 eq.) en DMF (15 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió, y se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml); la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron, se filtraron y se purificaron por cromatografía de columna para dar el compuesto **8a** (170 mg, rendimiento: 35 %) como un sólido de color amarillo. ES-MS m/z : 385 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: LiAlH_4 (36 mg, 0,95 mmol, 3 eq.) se añadió en porciones adecuadas a lo largo de 1 h a una suspensión de **8a** (120 mg, 0,31 mmol, 1 eq.) en THF (30 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a $0\sim 5^\circ\text{C}$ durante 5 h. NaCl acuoso saturado se añadió lentamente, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 2 veces con THF. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron, se filtraron y se purificaron por cromatografía de columna para dar el compuesto **8** (51 mg, rendimiento: 46 %) como un sólido de color amarillo pálido. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): δ 9,05 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 1,54 (d, 3H). ES-MS m/z : 357 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 9: Síntesis de 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-1-ol



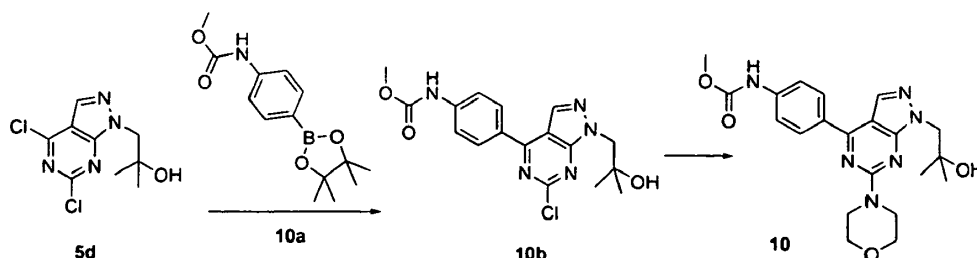
Etapa 1: Una mezcla de **7d** (3,63 g, 10,9 mmol, 1 eq.), 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, HCl (1,96 g, 13,08 mmol, 1,2 eq.) y K_2CO_3 (10,69 g, 32,8 mmol, 3 eq.) en DMF (40 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua helada, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto **9a** (2,4 g, rendimiento: 54 %) en forma de un sólido blanco. ES-MS m/z: 409 ($M+H^+$).

Etapa 2: Una mezcla de **9a** (2,4 g, 5,9 mmol, 1,0 eq.) en HCl/AE (30 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se ajustó a pH 8~9 con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar **9b** (1,8 g, rendimiento: 95 %). ES-MS m/z: 325 ($M+H^+$).

Etapa 3: Una mezcla de **9b** (1,8 mg, 5,5 mmol, 1 eq.), 2-bromopropionato de metilo (1,11 mg, 6,6 mmol, 1,2 eq.) y K_2CO_3 (2,3 g, 16,7 mmol, 3 eq.) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió, y se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml); la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron, se filtraron y se purificaron por cromatografía de columna para dar el compuesto **9c** (1,12 mg, rendimiento: 49 %) como un sólido de color amarillo. ES-MS m/z: 411 ($M+H^+$).

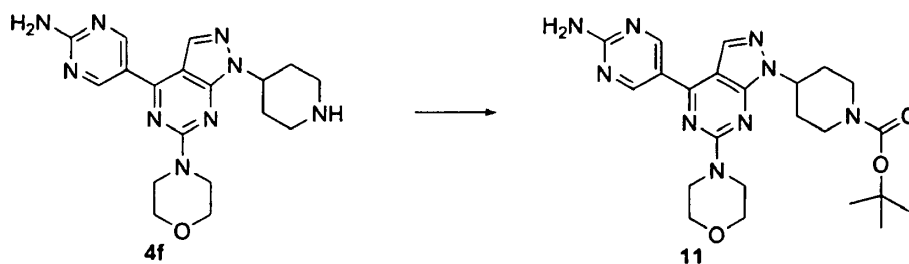
Etapa 4: $LiAlH_4$ (103 mg, 2,7 mmol, 1 eq.) se añadió a una suspensión de **9c** (1,12 g, 2,7 mmol, 1 eq.) en THF seco (110 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5h, después se añadió otro lote de $LiAlH_4$ (103 mg, 2,7 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. $NaCl$ ac. saturado se añadió lentamente, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con THF. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se concentraron, se filtraron y se purificaron por cromatografía de columna para dar el compuesto **9** (330 mg, rendimiento: 32 %) como un sólido de color amarillo pálido. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, ppm): δ 9,06 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 4,82-4,74 (m, 2H), 4,22-4,37 (m, 4H), 3,79-3,63 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 4H), 1,38-1,36 (d, 3H). ES-MS m/z: 383 ($M+H^+$).

Ejemplo 10: Preparación de N-[4-[1-(2-hidroxipropil)-6-morfolin-4-il]pirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il]fenil]-metoxicarboxamida



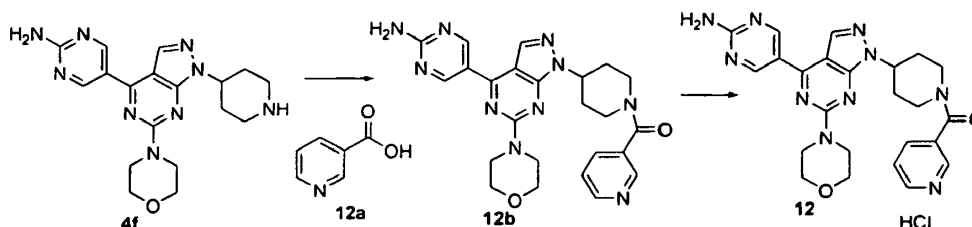
El procedimiento desde **5d** a **10** era similar al de **1g** a **1** el cual proporcionaba **10** (734 mg, 57,6 % desde **5d**). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ =1,22 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,83 (m, 4H), 3,93-3,96 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,10-8,14 (m, 3H). LC-MS $[M+H]^+$: 427.2

Ejemplo 11: Preparación de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidincarboxilato de ter-butilo



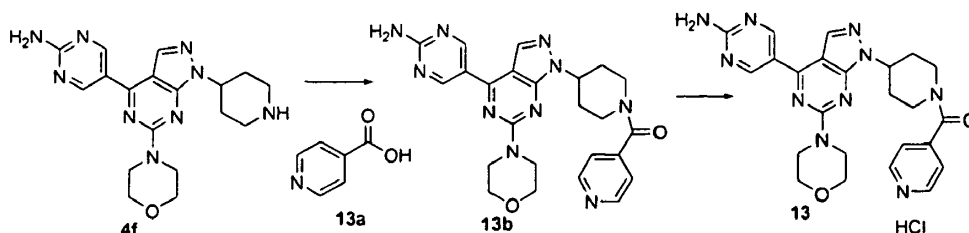
A una solución de **4f** (80 mg, 0,21 mmol) y DIEA (54 mg, 0,42 mmol) en DMF (5 ml) se añadió (Boc)₂O (46 mg, 0,21 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 5 h, después se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar **11** (70 mg, 70 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ=1,43 (s, 9H), 1,85-1,97 (m, 4H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 8H), 4,04-4,09 (m, 2H), 4,76-4,79 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,09 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺: 481,9.

Ejemplo 12: Preparación de sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-3-piridilcetona



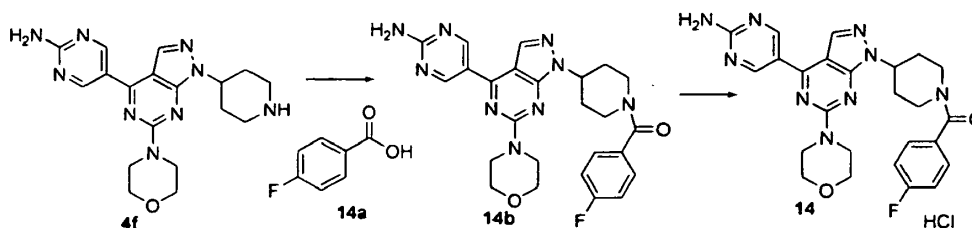
El procedimiento desde **4f** a **12** era similar al de **4f** a **4** que proporcionaba **12** (95 mg). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ=1,88-2,17 (m, 4H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,69-3,86 (m, 9H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,87-4,95 (m, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,43-8,45 (m, 2H), 8,88 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,20 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺: 487,2.

Ejemplo 13: Preparación de sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-4-piridilcetona



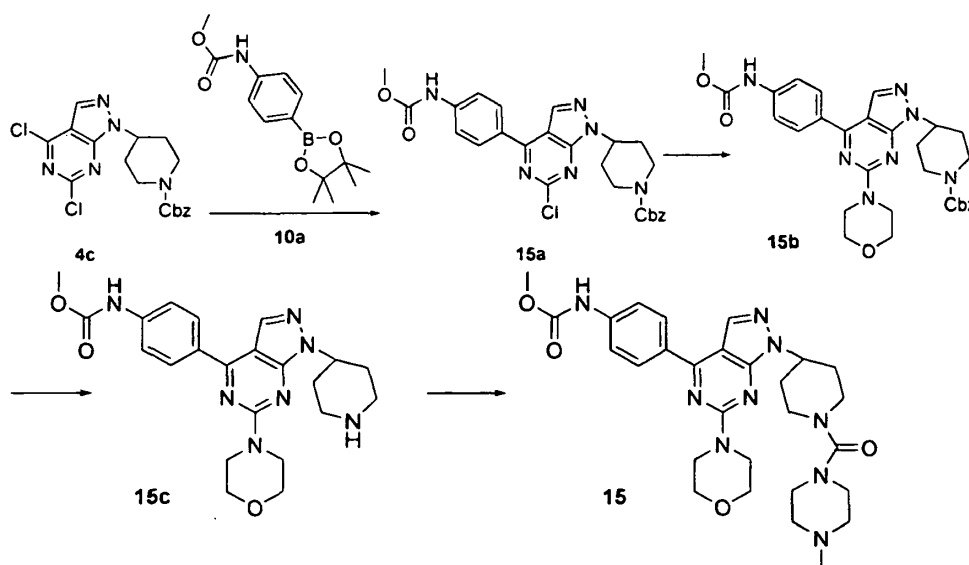
La síntesis de **13** era similar a la de **12** que proporcionaba **13** (93,4 mg, 82,3 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ=1,85-2,15 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,71-3,87 (m, 8H), 4,55-4,60 (m, 1H), 4,89-4,98 (m, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,96 (d, 2H), 9,18 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺: 486,9.

Ejemplo 14: Preparación de sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-4-fluorofenilcetona



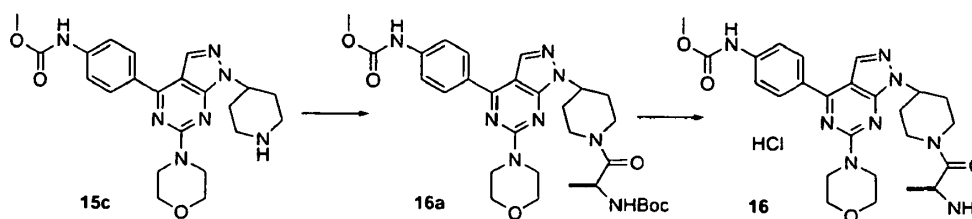
La síntesis de **14** era similar a la de **12** que proporcionaba **14** (77,4 mg, 70,6 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ=1,91-2,13 (m, 4H), 3,03-3,40 (m, 2H), 3,71-3,87 (m, 8H), 4,48-4,67 (m, 2H), 4,86-4,95 (m, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,51 (q, 2H), 8,44 (s, 1H), 9,14 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺: 503,9

Ejemplo 15: Preparación de metoxi-N-[4-(1-{1-[(4-metilpiperazinil)carbonil](4-piperidil)}-6-morfolin-4-il)pirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)fenil]carboxamida



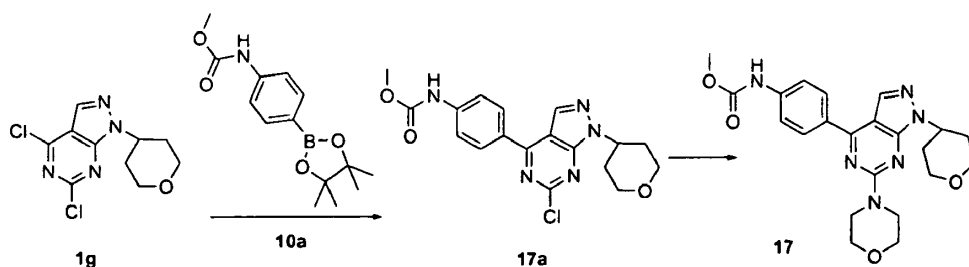
El procedimiento desde **4c** a **15** era similar al de **4c** a **4h** que proporcionaba **15** (318 mg). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =1,86-1,92 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,99-3,07 (m, 6H), 3,32-3,48 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,71-3,88 (m, 10H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 10,03 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564,3.

Ejemplo 16: Preparación de sal HCl de N-[4-(1-[1-((2S)-2-aminopropanoil)(4-piperidil)]-6-morfolin-4-il)pirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)fenil]metoxicarboxamida



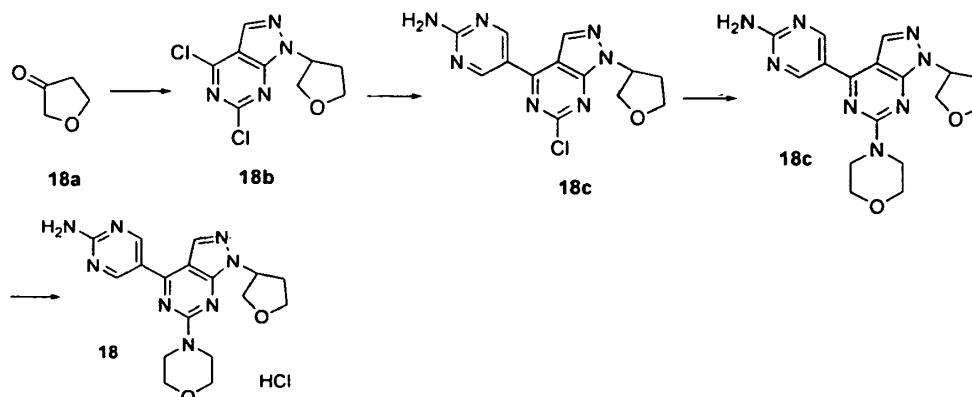
El procedimiento era similar al de Ejemplo 4 que proporcionaba **16** (271 mg, 76 % desde **86c**). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =1,33-1,39 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,71-3,88 (m, 8H), 3,99-4,03 (m, 1H), 4,44-4,47 (m, 2H), 4,90-4,96 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,05 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508,9

Ejemplo 17: Preparación de N-[4-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-il)pirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)fenil]metoxicarboxamida



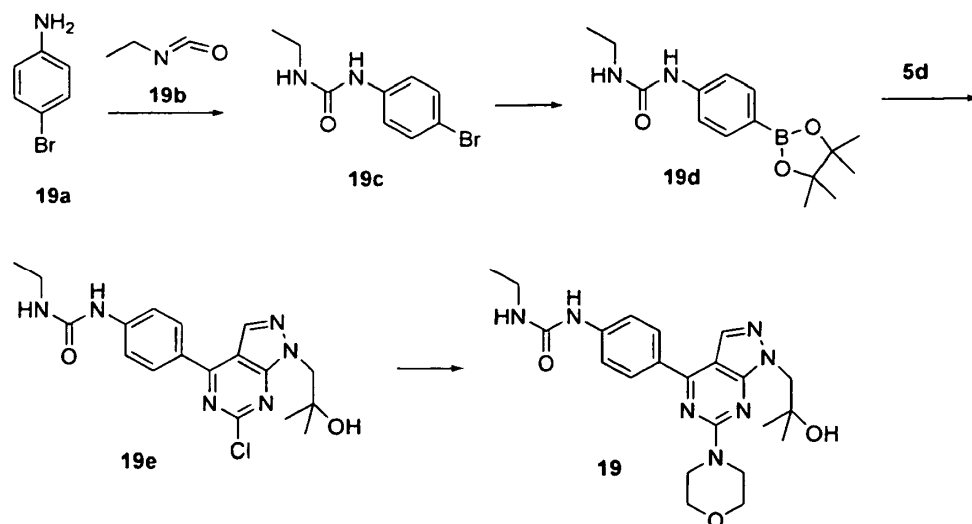
El procedimiento era similar al Ejemplo 4 que proporcionaba **17** (340 mg, 70.5 % desde **67c**). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =1,83-1,88 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,71-3,88 (m, 8H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,78-4,86 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 10,02 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438,2

Ejemplo 18: Preparación de sal HCl de 5-(6-morfolin-4-il-1-oxolan-3-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)pirimidin-2-ilamina



El procedimiento era similar al de Ejemplo 1 que proporcionaba **18** (390 mg). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =2,27-2,42 (m, 2H), 3,70-3,92 (m, 10H), 4,03-4,11 (m, 2H), 5,34-5,42 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,22 (s, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368,9

Ejemplo 19: Preparación de (etilamino)-N-{4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il]fenil}carboxamida



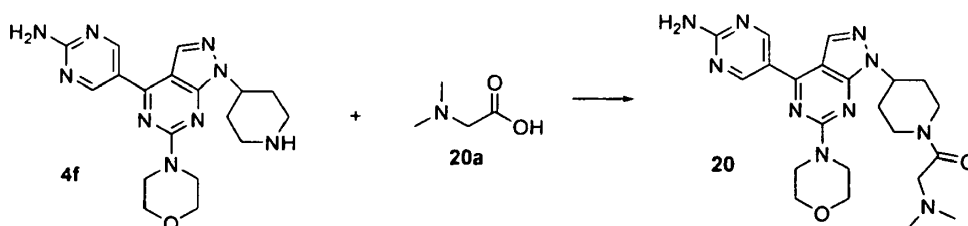
Etapa 1: A una solución de **19a** (10,0 g, 58 mmol) en DMF (100 ml) se añadió DMAP (7,1 g, 58 mmol) y DIEA (15 g, 116 mmol), seguido de **19b** (8,25 g, 116 mmol). La mezcla se agitó a t. a. durante 3 h y después se evaporó. El residuo se trituró con EtOAc/metanol (100:1) y se filtró para dar **19c** (4 g, 28,4 %).

Etapa 2: Una mezcla de **19c** (2,0 g, 8,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-1,3,2-dioxaborolano (3,1 g, 12,2 mmol) y KOAc (3,26 g, 33,2 mmol) en un disolvente mixto de EtOH (40 ml)/dioxano (8 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min, después se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (407 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar **19d** (1,2 g, 50 %).

Etapa 3: A una solución de **19d** (0,58 g, 2 mmol) y **5d** (0,52 g, 2 mmol) en un disolvente mixto de acetonitrilo (15 ml)/agua (15 ml) se añadió Na_2CO_3 (0,46 g, 4 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (115 mg, 0,1 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con N_2 , y después se calentó a 50 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM: CH_3OH =20:1) para dar **19e** (0,25 g, 32 % de rendimiento).

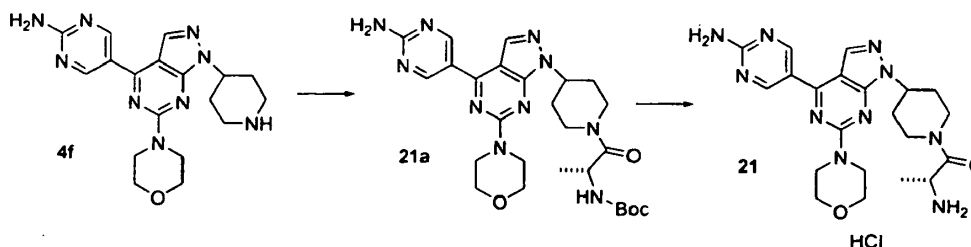
Etapa 4: **19e** (74 mg, 0,19 mmol) se disolvió en morfolina (2 ml) y se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con etanol y se filtró para dar **19** (64 mg, 77 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =1,06 (t, 3H), 1,11 (s, 6H), 3,07-3,16 (m, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,86 (t, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 6,20 (t, 1H), 7,59-7,60 (m, 2H), 8,15-8,19 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,81 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440,2.

Ejemplo 20: Preparación de 1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}-2-(dimetilamino)etan-1-ona



Una mezcla de **4f** (53,7 mg, 0,14 mmol), HATU (79 mg, 0,21 mmol) y DIEA (36 mg, 0,28 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5h, después se añadió **20a** (17,5 mg, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó. el residuo se trituro con metanol y se filtró para dar **20** (53 mg, 81 % rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ =1,95-1,97 (m, 3H), 2,07-2,19 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,70-3,86 (m, 10H), 4,24 (q, 2H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,87-4,95 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 9,08 (s, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467,2

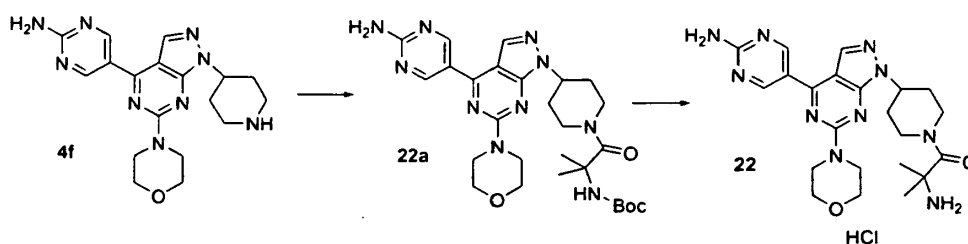
Ejemplo 21: Preparación de sal HCl de (2R)-2-amino-1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}propan-1-ona



Etapa 1: El procedimiento desde **4f** a **21** era similar al de **4f** a **20** que proporcionaba **21a** (89 mg, 76 %).

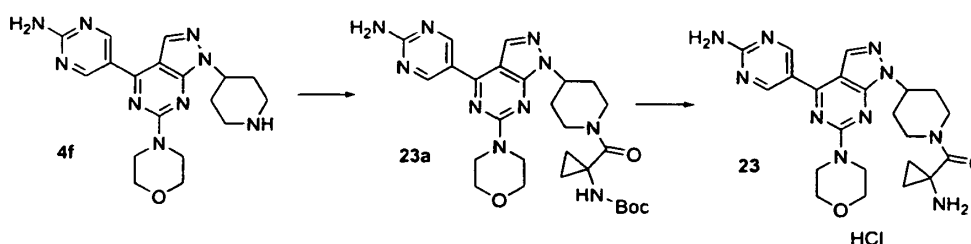
Etapa 2: A una solución de **21a** (89 mg, 0,16 mmol) en DCM (5 ml) se añadió una solución de HCl/Et₂O (2,5 N, 10 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante varias horas, después se evaporó para proporcionar **21** (96 mg). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ =1,21-1,39 (m, 5H), 1,90-2,11 (m, 4H), 2,91-3,01 (m, 1H), 3,70 (t, 4H), 3,86 (t, 4H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,89-4,95 (m, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 8,16 (s, 3H), 8,42 (s, 1H), 9,11 (s, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453,2

Ejemplo 22: Preparación de sal HCl de 2-amino-1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}-2-metilpropan-1-ona



La síntesis era similar a la del Ejemplo **21** que proporcionaba **22** (71 mg, 73 % desde **71c**). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ =1,21 (s, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,96-2,03 (m, 4H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,70 (t, 4H), 3,85 (t, 4H), 4,29-4,36 (m, 2H), 4,86-4,97 (m, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 9,10 (s, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467,2

Ejemplo 23: Preparación de sal HCl de aminociclopropil-4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidilcetona



La síntesis era similar a la del Ejemplo 21 que proporcionaba 23 (53,7 mg, 74 % desde 71c). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ =1,03 (t, 1H), 1,17-1,21 (m, 2H), 1,33 (s, 2H), 1,94-2,10 (m, 4H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,40 (q, 1H), 3,69-3,85 (m, 8H), 4,28-4,32 (m, 2H), 4,85-4,92 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), 9,16 (s, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465,2

Ensayo bioquímico (ejemplo)

- 5 Los ensayos se realizaron como se describe en Fabian et al. (2005) Nature Biotechnology, vol. 23, pág. 329 y en Karaman et al. (2008) Nature Biotechnology, vol. 26, p. 127.

Ensayos de cinasa. Para la mayoría de los ensayos, las cepas de fagos cinasa marcada T7 se desarrollan en paralelo en bloques de 24 pocillos en un anfitrión de E. coli derivado de la cepa BL21. Las E. coli se desarrollan en fase logarítmica y son infectadas con fagos T7 a partir de cultivo madre congelado (multiplicidad de infección ~ 0,1) y son incubados con agitación a 32 °C hasta lisis (~ 90 minutos). Los lisados son centrifugados (6.000 x g) y filtrados (0,2 mm) para separar restos celulares. Las cinasas restantes son producidas en células HEK-293 y posteriormente marcadas con ADN para la detección por qPCR. Las perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina se tratan con ligandos de molécula pequeña biotinilados durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad durante los ensayos con cinasa. Las perlas con ligandos son bloqueadas con un exceso de biotina y se lavan con tampón bloqueante (SeaBlock (Pierce), 1 % BSA, 0,05 % de Tween 20, 1 mM de DTT) para separar ligando no unido y reducir la unión del fago no específico. Las reacciones enlazantes son montadas combinando cinasas, perlas de afinidad con ligandos, y compuestos de ensayo en 1x tampón enlazante (20 % SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05 % de Tween 20, 6 mM de DTT). Los compuestos de ensayo son preparados como 40x cultivos madres en 100 % de DMSO y directamente diluidos en el ensayo. Todas las reacciones se realizan en placas de polipropileno de 384 pocillos en un volumen final de 0,04 ml. Las placas de ensayo se incuban a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavan con tampón de lavado (1x PBS, 0,05 % de Tween 20). Las perlas se vuelven después a poner en suspensión en un tampón de elución (1x PBS, 0,05 % de Tween 20, 0,5 mM de ligando de afinidad no biotinilado) y se incuban a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de cinasa en los eluatos se mide mediante qPCR.

Los compuestos se ensayaron usando el anterior ensayo de Ambit Biosciences (San Diego, CA, EE.UU.). Los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 5 mostraron IC_{50} de menos que 1 μM frente a PI3K α , β , δ , γ .

Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) para p110 α , p110 β , p110 γ , y PI3K C2 β

30 La p110 α bovina marcada con GST, la p110 β humana marcada con GST, la p110 γ marcada con His, y la PI3K C2 β marcada con Glu se expresaron en un sistema Sf9/Baculovirus y se purificaron como proteínas de fusión. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO (0,5 μl) y cada enzima se mezcla en 25 μl de solución tampón (ensayo p110 α , β , γ : 20 mM Tris-HCl (pH 7,4), 160 mM de NaCl, 2 mM de ditiotretol, 30 mM de MgCl_2 , 0,4 mM de CaCl_2 , 0,4 mM de AEDT; Ensayo PI3K C2 β :

35 20 mM Tris-HCl (pH 7,4), 160 mM de NaCl, 2 mM de ditiotretol, 5 mM de MgCl_2 , 15 mM de CaCl_2 , 0,4 mM de AEDT. Después, 25 μl de 5 mM Tris-HCl suplementados con 1 μg de PI (Sigma), 0,125 μCi [γ - ^{32}P]ATP (Amersham Pharmacia), y 2 μM de ATP (Sigma) no radiomarcado se añaden a la mezcla para iniciar la reacción. Después de dejar que la reacción prosiga a temperatura ambiente durante 120 min, se añaden 0,2 mg de perlas SPA (Amersham) revestidas con aglutinina de germen de trigo en 150 μl de PBS.

40 La mezcla se deja reposar durante 5 min y después se centrifuga a 300 g durante 2 min. La radioactividad se mide usando TopCount (Packard).

El ensayo bioquímico Z'-LYTE® para mTOR

La actividad de la cinasa mTOR se evaluó usando el ensayo bioquímico Z'-LYTE® de Invitrogen Corp. (Madison, WI, EE.UU.). Los compuestos 1, 4, 5 mostraron una IC_{50} menor que 1 μM .

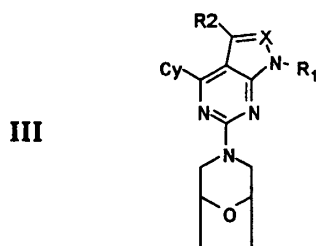
Ensayo celular:

45 Ensayos de proliferación

Las células (U87-MG, A375, HeLa, A549, MCF7, y MCF7 ADR-res) se cultivan en DMEM con 10 % de suero fetal bovino y estreptomycin/penicilina. Las soluciones de los compuestos de ensayo (1 μl) se colocan en una placa de cultivo de 96 pocillos, seguido de la adición de células (1×10^4) en 100 μl . Después de 46 h de incubación, a cada pocillo se añaden 10 μl de reactivo Alamar Blue. Después de 2 h, se midieron las longitudes de onda de excitación/emisión a 544/590 nm usando Fluostar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula III:



o una sal, hidrato, solvato o polimorfo del mismo; en la que X es N o CR'; Cy es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃;

R₁, R₂, y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z₁, Z₂ y Z₃;

Z₁, Z₂ y Z₃ son cada uno independientemente:

(1) hidrógeno o Z₆, donde Z₆ es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (12);

(2) -OH u -OZ₁₆;

(3) -SH o -SZ₁₆;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈ u -O-C(O)_qZ₁₆,

donde q es 1 o 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆ o -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

(6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

(9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;

(10) -Z₄-N(Z₁₈), -Z₅-NZ₁₉Z₂₀;

(11) oxo;

(12) -O-C(O)-Z₁₆;

(13) dos cualesquiera de los Z₁, Z₂, y Z₃ pueden juntos ser alquilenilo, alquenileno, arilo, heteroarilo o heterociclo que completan un anillo, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;

Z₄ y Z₅ son cada uno independientemente

(1) un enlace simple;

(2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

(3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂-;

(4) -Z₁₁-O-Z₁₂-;

(5) -Z₁₁-S-Z₁₂-;

(6) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂-; o

(7) -Z₁₁-C(O)-O-Z₁₂;

Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente

(1) un enlace simple;

(2) alquilenilo;

(3) alquenilenilo; o

5 (4) alquinilenilo;

cada Z_{16} es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes:

(1) hidrógeno;

10 (2) -OH o -O Z_{21} ;

(3) -SH o -S Z_{21} ;

(4) -C(O) $_2$ H, C(O) $_q$ Z $_{21}$, -C(O)NZ $_{17}$ Z $_{18}$, -C(O)C(O)NZ $_{17}$ Z $_{18}$ u -O-C(O) $_q$ Z $_{21}$,

donde q es 1 o 2;

(5) -SO $_3$ H, -S(O) $_q$ Z $_{21}$ o -S(O) $_q$ NZ $_{17}$ Z $_{18}$;

15 (6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

(9) -Z $_4$ -NZ $_{17}$ Z $_{18}$;

(10) -Z $_4$ -N(Z $_{18}$), -Z $_5$ -NZ $_{19}$ Z $_{20}$;

20 (11) oxo;

(12) -O-C(O)-Z $_{21}$;

cada Z_{17} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

25 cada Z_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{19} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

30 cada Z_{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{21} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{22} es, independientemente,

(1) hidrógeno;

(2) -OH o -O Z_{21} ;

40 (3) -SH o -S Z_{21} ;

(4) -C(O) $_2$ H, C(O) $_q$ Z $_{21}$, -C(O)NZ $_{21}$ Z $_{21}$, -C(O)C(O)NZ $_{21}$ Z $_{21}$ u -O-C(O) $_q$ Z $_{21}$,

donde q es 1 o 2;

(5) $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{Z}_{21}$ o $-\text{S}(\text{O})_q\text{NZ}_{21}\text{Z}_{21}$;

(6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

5 (9) $-\text{Z}_4-\text{NZ}_{21}\text{Z}_{21}$;

(10) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{21})$, $-\text{Z}_5-\text{NZ}_{21}\text{Z}_{21}$;

(11) oxo;

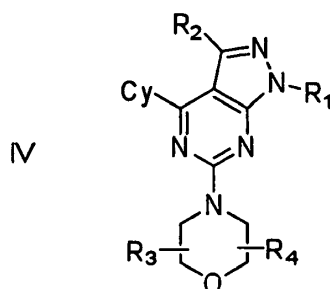
(12) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_{21}$;

donde Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} o Z_{20} pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 Z_{22} independientes;

10 donde Z_{17} y Z_{18} o Z_{19} y Z_{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z_{22} independientes; y

donde dos cualesquiera de Z_{18} , Z_{19} o Z_{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un anillo mono-, bi- o tri-heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 12 miembros, que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z_{22} independientes.

15 2. Un compuesto de la fórmula IV:



o una sal, hidrato, solvato o polimorfo del mismo; en el que Cy es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z_1 , Z_2 y Z_3 ;

20 R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z_1 , Z_2 y Z_3 ;

Z_1 , Z_2 y Z_3 son cada uno independientemente:

25 (1) hidrógeno o Z_6 , donde Z_6 es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (12);

(2) $-\text{OH}$ u $-\text{OZ}_{16}$;

(3) $-\text{SH}$ o $-\text{SZ}_{16}$;

30 (4) $-\text{C}(\text{O})_2\text{H}$, $\text{C}(\text{O})_q\text{Z}_{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$ u $-\text{O}-\text{C}(\text{O})_q\text{Z}_{16}$,

donde q es 1 o 2;

(5) $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{Z}_{16}$ o $-\text{S}(\text{O})_q\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$;

(6) halo;

(7) ciano;

35 (8) nitro;

(9) $-\text{Z}_4-\text{NZ}_{17}\text{Z}_{18}$;

- (10) $-Z_4-N(Z_{18})$, $-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- (11) oxo;
- (12) $-O-C(O)-Z_{16}$;
- 5 (13) dos cualesquiera de los Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos ser alquileo, alquenileo, arilo, heteroarilo o heterociclo que completan un anillo, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;
- Z_4 y Z_5 son cada uno independientemente
- (1) un enlace simple;
- (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;
- (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;
- 10 (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; o
- (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$;
- Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente
- 15 (1) un enlace simple;
- (2) alquileo;
- (3) alquenileo; o
- (4) alquenileo;
- 20 cada Z_{16} es independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes:
- (1) hidrógeno;
- (2) $-OH$ o $-OZ_{21}$;
- (3) $-SH$ o $-SZ_{21}$;
- 25 (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$ u $-O-C(O)_qZ_{21}$,
donde q es 1 o 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$ o $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- 30 (8) nitro;
- (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{18})$, $-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- (11) oxo;
- (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- 35 cada Z_{17} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 40 cada Z_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{19} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

5 cada Z_{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z_{21} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

10 cada Z_{22} es, independientemente,

(1) hidrógeno;

(2) -OH o -O Z_{21} ;

(3) -SH o -S Z_{21} ;

(4) -C(O) $_2$ H, C(O) $_q$ Z $_{21}$, -C(O)NZ $_{21}$ Z $_{21}$, -C(O)C(O)NZ $_{21}$ Z $_{21}$ u -O-C(O) $_q$ Z $_{21}$,

15 donde q es 1 o 2;

(5) -SO $_3$ H, -S(O) $_q$ Z $_{21}$ o -S(O) $_q$ NZ $_{21}$ Z $_{21}$;

(6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

20 (9) -Z $_4$ -NZ $_{21}$ Z $_{21}$;

(10) -Z $_4$ -N(Z $_{21}$), -Z $_5$ -NZ $_{21}$ Z $_{21}$;

(11) oxo;

(12) -O-C(O)-Z $_{21}$;

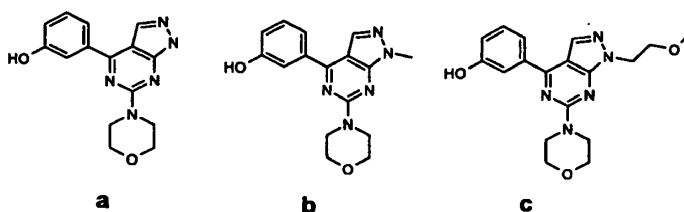
donde Z $_{17}$, Z $_{18}$, Z $_{19}$ o Z $_{20}$ pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 Z $_{22}$ independientes;

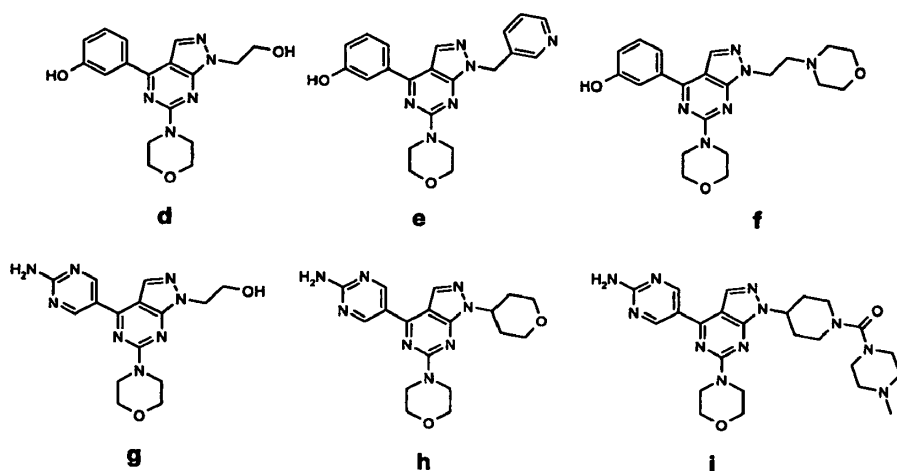
25 donde Z $_{17}$ y Z $_{18}$ o Z $_{19}$ y Z $_{20}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z $_{22}$ independientes; y

donde dos cualesquiera de Z $_{18}$, Z $_{19}$ o Z $_{20}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un anillo mono-, bi- o tri-heterociclo, saturado o insaturado, de 3 a 12 miembros, que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 Z $_{22}$ independientes;

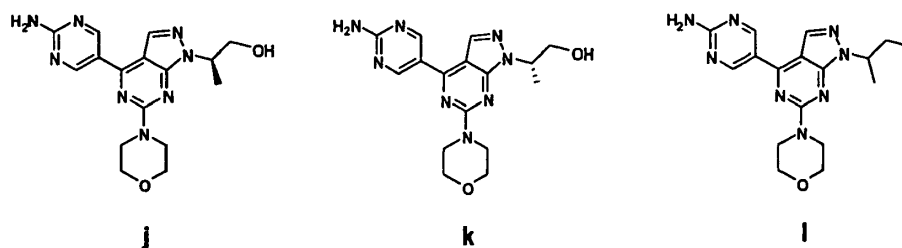
30 and R $_3$, R $_4$ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido por Z $_1$, Z $_2$ y Z $_3$.

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

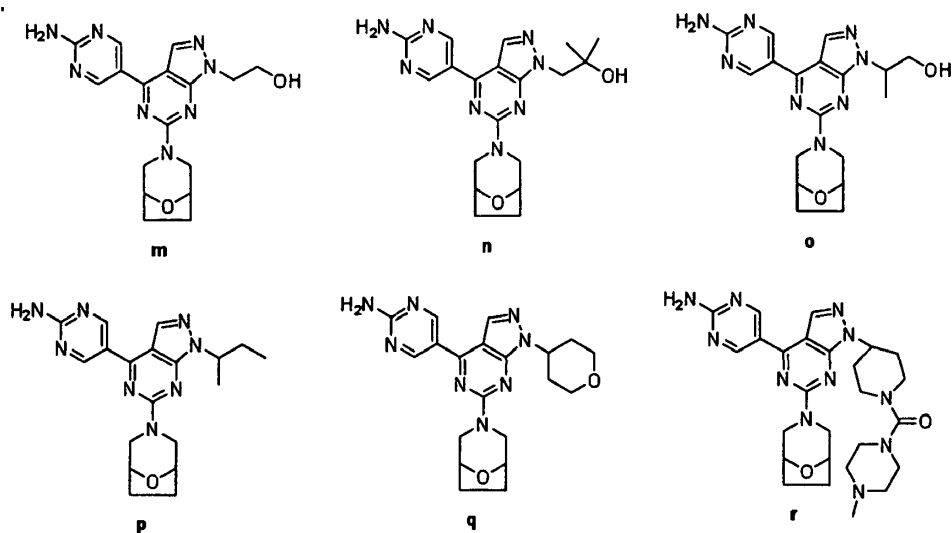




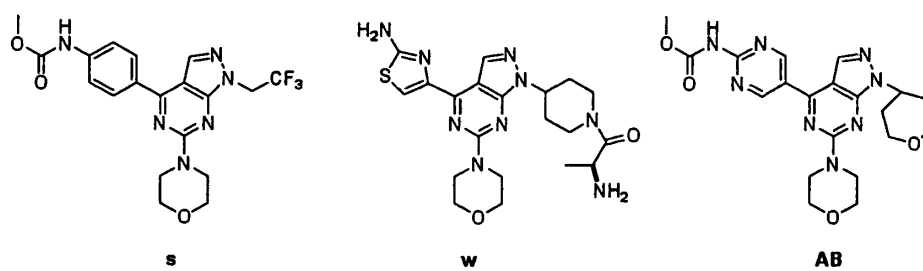
4. el compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es uno de

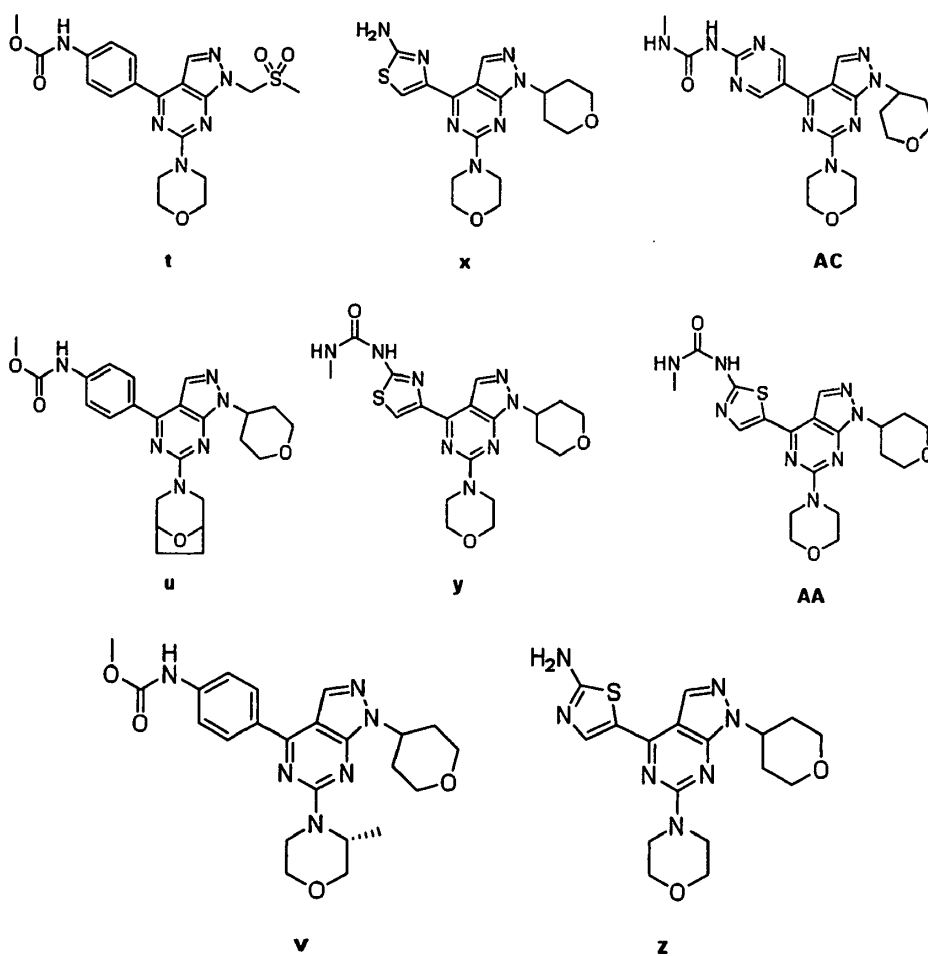


5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es uno de

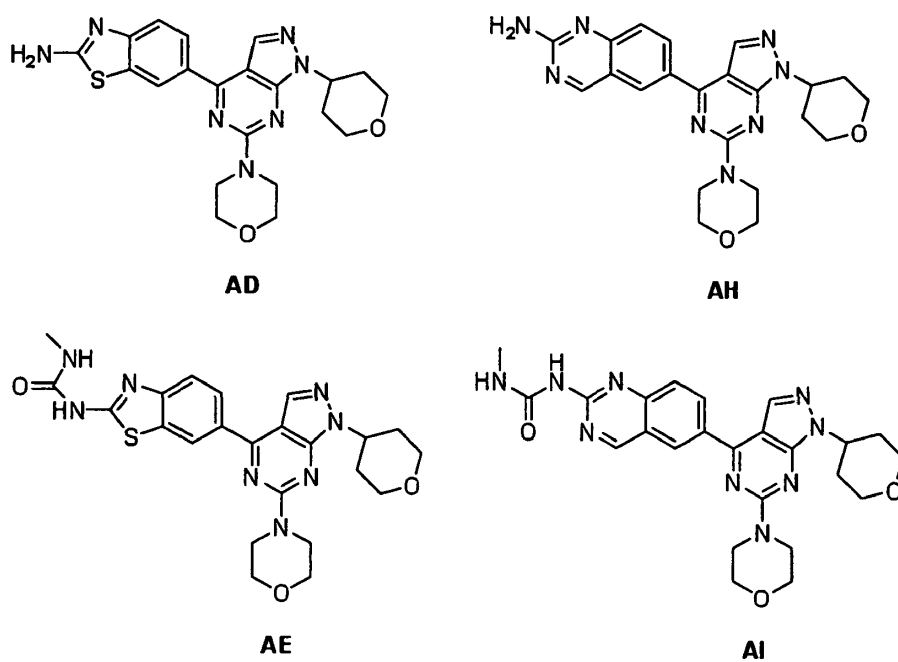


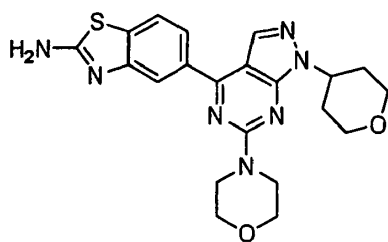
6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es uno de



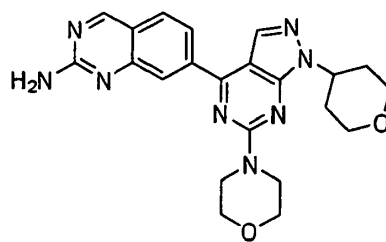


7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es uno de

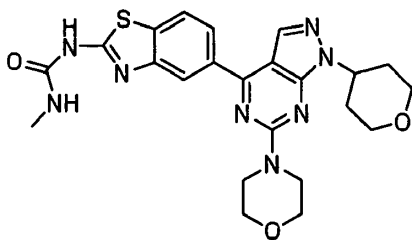




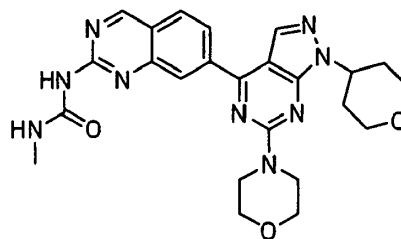
AF



AJ



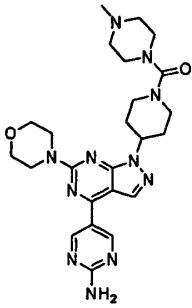
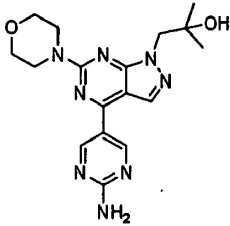
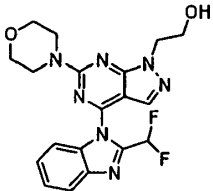
AG



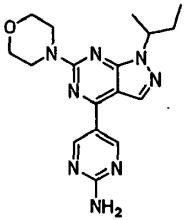
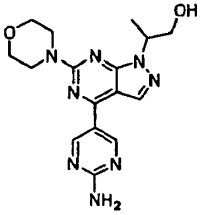
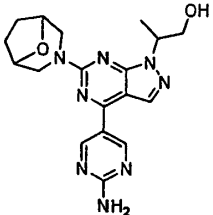
AK

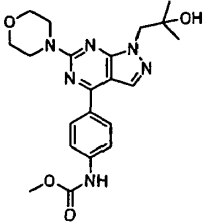
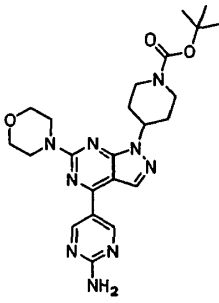
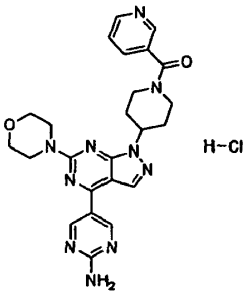
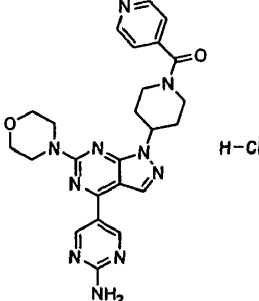
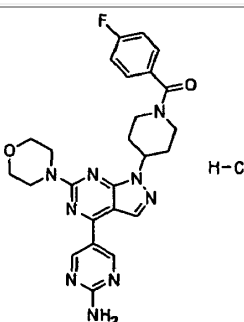
8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es un compuesto de la siguiente tabla:

5-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)pirimidin-2-ilamina;	
5-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)-4-metilpirimidin-2-ilamina	
4-{1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-4[2-(difluorometil)benzimidazolil]pirazolo[5,4-d]pirimidin-6-il}morfolina	

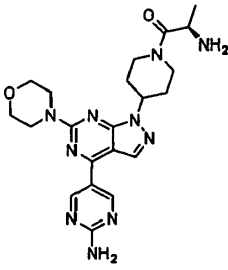
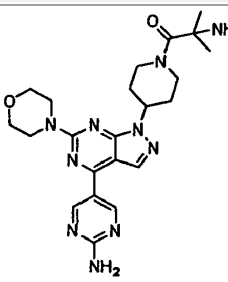
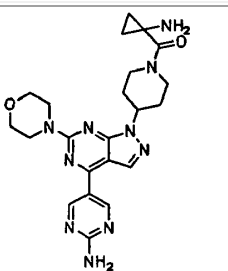
4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-4-metilpiperazinilcetona	
1-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]-2-metilpropan-2-ol	
2-[4-[2-(difluorometil)benzimidazolil]-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]etan-1-ol	

9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es un compuesto de la siguiente tabla:

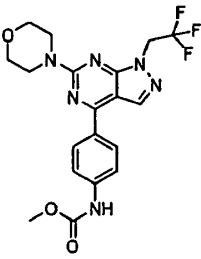
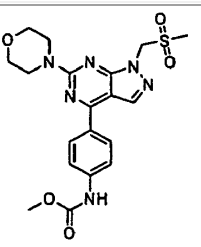
5-(6-morfolino-1-sec-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina	
2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolino-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-1-ol	
2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-1-ol	

N-{4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il]fenil}metoxicarboxamida	
4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidincarboxilato de ter-butilo	
Sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-3-piridil-cetona	
Sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-4-piridil-cetona	
Sal HCl de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil-4-fluorofenil-cetona	

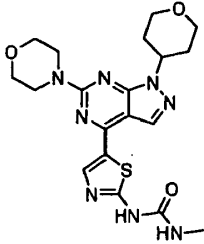
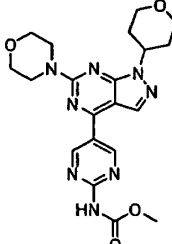
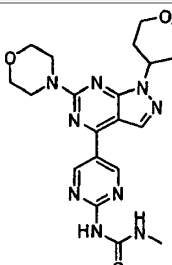
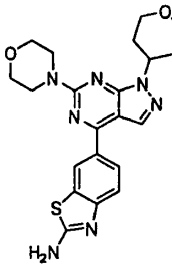
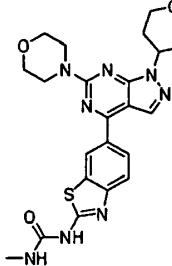
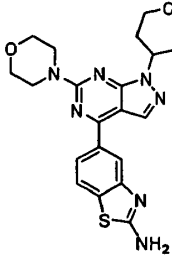
Metoxi-N-[4-(1-{1-[(4-metilpiperazinil)carbonil](4-piperidil)}-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)fenil]carboxamida	
Sal HCl de N-(4-{1-[1-((2S)-2-aminopropanoil)(4-piperidil)]-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]-4pirimidin-4-il}fenil)metoxicarboxamida	
N-[4-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)fenil]metoxicarboxamida	
Sal HCl de 5-(6-morfolin-4-il-1-oxolan-3-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il)pirimidin-2-ilamina	
(Etilamino)-N-{4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-morfolin-4-ilpirazolo[4,5-e]pirimidin-4-il]fenil}carboxamida	
1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-ilpirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}-2-(dimetilamino)etan-1-ona	

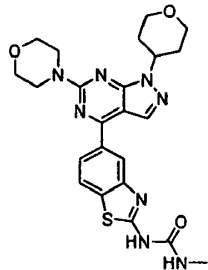
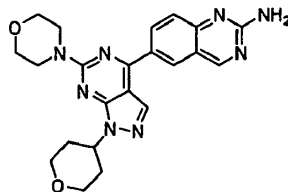
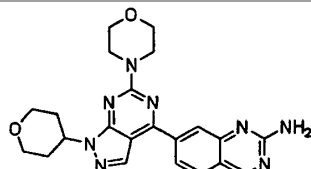
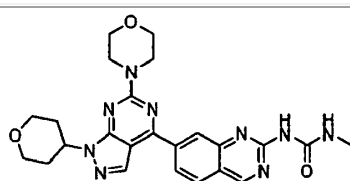
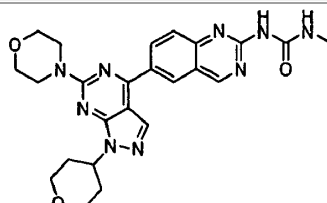
(2R)-2-amino-1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}propan-1-ona	pirazolo[5,4- 
2-amino-1-{4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidil}-2-metilpropan-1-ona	
Aminociclopropil-4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[5,4-d]pirimidinil]piperidilcetona	

10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es un compuesto de la siguiente tabla:

N-[4-[6-morfolino-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilfenil]carbamato de metilo	
N-[4-[1-(metilsulfonilmetil)-6-morfolino-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]fenil]carbamato de metilo	

N-[4-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]fenil]carbamato de metilo	
N-[4-[6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]fenil]carbamato de metilo	
(2S)-2-amino-1-[4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-6-morfolino-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidil]propan-1-ona	
4-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tiazol-2-amina	
1-metil-3-[4-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tiazol-2-il]urea	
5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tiazol-2-amina	

1-metil-3-[5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tiazol-2-il]urea	
N-[5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirimidin-2-il]carbamato de metilo	
1-metil-3-[5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirimidin-2-il]urea;	
6-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-amina	
1-metil-3-[6-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]urea	
5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-amina	

1-metil-3-[5-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]urea	
6-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)quinazolin-2-amina	
7-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)quinazolin-2-amina	
1-metil-3-[7-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)quinazolin-2-il]urea	
1-metil-3-[6-(6-morfolino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)quinazolin-2-il]urea	

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto.

12. Una composición que comprende una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto,

preferiblemente en donde la enfermedad es mediada por las PI-3 cinasas,

preferiblemente en donde la enfermedad es mediada por la mTOR cinasa,

preferiblemente en donde la enfermedad se selecciona de cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos.