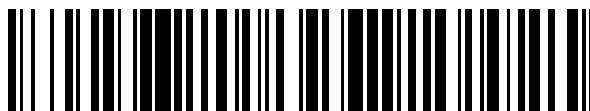


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 458**

51 Int. Cl.:

C07D 473/30 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2008 E 08727163 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2137186**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y sus usos**

30 Prioridad:

23.03.2007 US 919568 P

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

15.03.2016

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YI;
CUSHING, TIMOTHY D.;
DUQUETTE, JASON A.;
GONZALEZ LOPEZ DE TURISO, FELIX;
HAO, XIAOLIN;
HE, XIAO;
LUCAS, BRIAN;
MCGEE, LAWRENCE R.;
REICHEL, ANDREAS;
RZASA, ROBERT M.;
SEGANISH, JENNIFER;
SHIN, YOUNGSOOK y
ZHANG, DAWEI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 563 458 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y sus usos

La presente invención se refiere en general a enzimas fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K), y más particularmente a inhibidores selectivos de la actividad de PI3K y a métodos de uso de tales materiales.

5 Antecedentes de la invención

La señalización celular por medio de fosfoinosítidos fosforilados en 3' se ha implicado en una variedad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización por factores de crecimiento, inflamación e inmunidad (véase Rameh *et al.*, J. Biol Chem, 274:8347-8350 (1999) para una revisión). La enzima responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-cinasa; PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas virales y tirosina cinasas receptoras de factores de crecimiento que fosforila fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el hidroxilo 3' del anillo de inositol (Panayotou *et al.*, Trends Cell Biol 2:358-60 (1992)).

Los niveles de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃), el producto principal de la activación de PI3-cinasa, aumenta tras el tratamiento de células con una variedad de estímulos. Esto incluye señalización a través de receptores para la mayoría de los factores de crecimiento y muchos estímulos inflamatorios, hormonas, neurotransmisores y antígenos, y por tanto la activación de PI3K representa uno, si no el más prevalente, de los acontecimientos de transducción de señales asociados con la activación de receptores de la superficie celular de mamíferos (Cantley, Science 296:1655-1657 (2002); Vanhaesebroeck *et al.* Annu.Rev.Biochem, 70: 535-602 (2001)). La activación de PI3-cinasa, por tanto, está implicada en una amplia gama de respuestas celulares incluyendo crecimiento, migración, diferenciación y apoptosis celulares (Parker *et al.*, Current Biology, 5:577-99 (1995); Yao *et al.*, Science, 267:2003-05 (1995)). Aunque las dianas aguas abajo de los lípidos fosforilados generados tras la activación de PI3-cinasa no se han caracterizado completamente, se sabe que se activan proteínas que contienen dominios de homología a pleckstrina (PH) y dominios de dedos FYVE cuando se unen a diversos lípidos de fosfatidilinositol (Sternmark *et al.*, J Cell Sci, 112:4175-83 (1999); Lemmon *et al.*, Trends Cell Biol, 7:237-42 (1997)). Se han estudiado dos grupos de efectores de PI3K que contienen dominios de PH en el contexto de señalización de células inmunitarias, miembros de la familia TEC de tirosina cinasas y las serina/treonina cinasas de la familia AGC. Los miembros de la familia Tec que contienen dominios de PH con selectividad aparente por PtdIns (3,4,5)P₃ incluyen Tec, Btk, Itk y Etk. La unión de PH a PIP₃ es crítica para la actividad tirosina cinasa de los miembros de la familia Tec (Schaeffer y Schwartzberg, Curr.Opin.Immunol. 12: 282-288 (2000)). Los miembros de la familia AGC que están regulados por PI3K incluyen la cinasa dependiente de fosfoinosítido (PDK1), AKT (también denominada PKB) y determinadas isoformas de proteína cinasa C (PKC) y cinasa S6. Hay tres isoformas de AKT y la activación de AKT está fuertemente asociada con señales de supervivencia y proliferación dependientes de PI3K. La activación de AKT depende de la fosforilación por PDK1, que también tiene un dominio de PH selectivo de 3-fosfoinosítido para reclutarlo a la membrana donde interacciona con AKT. Otros sustratos de PDK1 importantes son PKC y cinasa S6 (Deane y Fruman, Annu.Rev.Immunol. 22_563-598 (2004)). *In vitro*, algunas isoformas de proteína cinasa C (PKC) se activan directamente por PIP₃. (Burgering *et al.*, Nature, 376:599-602 (1995)).

En la actualidad, la familia de enzimas PI3-cinasa se ha dividido en tres clases basándose en sus especificidades de sustrato. Las PI3K de clase I pueden fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, respectivamente. Las PI3K de clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato, mientras que las PI3K de clase II sólo pueden fosforilar PI.

La purificación inicial y clonación molecular de PI3-cinasa reveló que era un heterodímero que consistía en las subunidades p85 y p110 (Otsu *et al.*, Cell, 65:91-104 (1991); Hiles *et al.*, Cell, 70:419-29 (1992)). Desde entonces, se han identificado cuatro PI3K de clase I distintas, designadas PI3K α , β , δ y γ , consistiendo cada una en una subunidad catalítica de 110 kDa distinta y una subunidad reguladora. Más específicamente, tres de las subunidades catalíticas, es decir, p110 α , p110 β y p110 δ , interaccionan cada una con la misma subunidad reguladora, p85; mientras que p110 γ interacciona con una subunidad reguladora distinta, p101. Tal como se describe a continuación, los patrones de expresión de cada una de estas PI3K en células y tejidos humanos son también distintos. Aunque se ha acumulado información en abundancia en el pasado reciente sobre las funciones celulares de PI3-cinasas en general, los papeles desempeñados por las isoformas individuales no se entienden completamente.

Se ha descrito la clonación de p110 α bovina. Se identificó que esta proteína estaba relacionada con la proteína de *Saccharomyces cerevisiae*: Vps34p, una proteína implicada en el procesamiento vacuolar de proteínas. Se mostró también que el producto de p110 α recombinante se asociaba con p85 α , para producir una actividad de PI3K en células COS-1 transfectadas. Véase Hiles *et al.*, Cell, 70, 419-29 (1992).

La clonación de una segunda isoforma de p110 humana, designada p110 β , se describe en Hu *et al.*, Mol Cell Biol, 13:7677-88 (1993). Se dice que esta isoforma se asocia con p85 en células, y que se expresa de manera ubicua, ya que se ha encontrado ARNm de p110 β en numerosos tejidos humanos y de ratón así como en células endoteliales de vena umbilical humana, células T leucémicas humanas Jurkat, células de riñón embrionario humano 293,

fibroblastos 3T3 de ratón, células HeLa y células de carcinoma de vejiga de rata NBT2. Tal amplia expresión sugiere que esta isoforma es ampliamente importante en rutas de señalización.

Identificación de la isoforma p110 δ de PI3-cinasa se describe en Chantry *et al.*, J Biol Chem, 272:19236-41 (1997). Se observó que la isoforma p110 δ humana se expresa de una forma restringida a tejido. Se expresa a altos niveles en linfocitos y tejidos linfoides y se ha mostrado que desempeña un papel clave en la señalización mediada por PI3-cinasa en el sistema inmunitario (Al-Alwan *et al.* JI 178: 2328-2335 (2007); Okkenhaug *et al.* JI, 177: 5122-5128 (2006); Lee *et al.* PNAS, 103: 1289-1294 (2006)). También se ha mostrado que p110 δ se expresa a niveles inferiores en células de mama, melanocitos y células endoteliales (Vogt *et al.* Virology, 344: 131-138 (2006) y desde entonces se ha implicado que confiere propiedades migratorias selectivas a células de cáncer de mama (Sawyer *et al.* Cancer Res. 63:1667-1675 (2003)). También pueden encontrarse detalles referentes a la isoforma p110 δ en las patentes estadounidenses n.ºs 5.858.753; 5.822.910; y 5.985.589. Véanse también, Vanhaesebroeck *et al.*, Proc Nat. Acad Sci USA, 94:4330-5 (1997), y la publicación internacional WO 97/46688.

En cada uno de los subtipos PI3K α , β y δ , la subunidad p85 actúa localizando PI3-cinasa en la membrana plasmática mediante la interacción de su dominio SH2 con residuos de tirosina fosforilados (presentes en un contexto de secuencia apropiado) en proteínas diana (Rameh *et al.*, Cell, 83:821-30 (1995)). Se han identificado cinco isoformas de p85 (p85 α , p85 β , p55 γ , p55 α y p50 α) codificadas por tres genes. Transcritos alternativos del gen *Pik3r1* codifican para las proteínas p85 α , p55 α y p50 α (Deane y Fruman, Annu.Rev.Immunol. 22: 563-598 (2004)). p85 α se expresa de manera ubicua mientras que p85 β se encuentra principalmente en el cerebro y tejidos linfoides (Volinia *et al.*, Oncogene, 7:789-93 (1992)). Parece requerirse la asociación de la subunidad p85 con las subunidades catalíticas p110 α , β o δ de PI3-cinasa para la actividad catalítica y estabilidad de estas enzimas. Además, la unión de proteínas Ras también regula por incremento la actividad PI3-cinasa.

La clonación de p110 γ reveló una complejidad todavía adicional dentro de la familia de enzimas PI3K (Stoyanov *et al.*, Science, 269:690-93 (1995)). La isoforma p110 γ está estrechamente relacionada con p110 α y p110 β (identidad del 45-48% en el dominio catalítico), pero tal como se indica no hace uso de p85 como subunidad de direccionamiento. En su lugar, p110 γ se une a una subunidad reguladora p101 que también se une a las subunidades $\beta\gamma$ de proteínas G heterotriméricas. La subunidad reguladora p101 para PI3Kgamma se clonó originalmente en cerdos, y posteriormente se identificó el ortólogo humano (Krugmann *et al.*, J Biol Chem, 274:17152-8 (1999)). Se sabe que la interacción entre la región N-terminal de p101 con la región N-terminal de p110 γ activa PI3K γ a través de G $\beta\gamma$. Recientemente, se ha identificado un homólogo de p101, p84 o p87^{PIKAP} (proteína adaptadora de PI3K γ de 87 kDa) que se une a p110 γ (Voigt *et al.* JBC, 281: 9977-9986 (2006), Suire *et al.* Curr. Biol. 15: 566-570 (2005)). p87^{PIKAP} es homóloga a p101 en zonas que se unen a p110 γ y G $\beta\gamma$ y también media en la activación de p110 γ aguas abajo de receptores acoplados a proteínas G. A diferencia de p101, p87^{PIKAP} se expresa altamente en el corazón y puede ser crucial para la función cardíaca de PI3K γ .

Se describe un polipéptido de PI3K activo de manera constitutiva en la publicación internacional WO 96/25488. Esta publicación da a conocer la preparación de una proteína de fusión quimérica en la que se fusiona un fragmento de 102 residuos de p85 conocido como región inter-SH2 (iSH2) a través de una región de ligador con el extremo N-terminal de p110 murina. El dominio iSH2 de p85 aparentemente puede activar la actividad de PI3K de una manera comparable a p85 intacta (Klippel *et al.*, Mol Cell Biol, 14:2675-85 (1994)).

Por tanto, las PI3-cinasas pueden definirse por su identidad de aminoácidos o por su actividad. Los miembros adicionales de esta familia génica en crecimiento incluyen lípido y proteína cinasas relacionadas de manera más distante incluyendo Vps34 TOR1 y TOR2 de *Saccharomyces cerevisiae* (y sus homólogos de mamíferos tales como FRAP y mTOR), el producto génico de ataxia telangiectasia (ATR) y la subunidad catalítica de proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK). Véase generalmente, Hunter, Cell, 83:1-4 (1995).

PI3-cinasa también está implicada en varios aspectos de la activación de leucocitos. Se ha mostrado que la actividad de PI3-cinasa asociada a p85 se asocia físicamente con el dominio citoplasmático de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de células T en respuesta a un antígeno (Pages *et al.*, Nature, 369:327-29 (1994); Rudd, Immunity, 4:527-34 (1996)). La activación de células T a través de CD28 reduce el umbral para la activación por el antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están vinculados con aumentos en la transcripción de varios genes incluyendo interleucina-2 (IL2), un factor de crecimiento de células T importante (Fraser *et al.*, Science, 251:313-16 (1991)). La mutación de CD28 de manera que ya no pueda interactuar con PI3-cinasa conduce a una incapacidad para iniciar la producción de IL2, lo que sugiere un papel crítico para PI3-cinasa en la activación de células T.

Inhibidores específicos frente a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas inestimables para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina, se han usado ampliamente como inhibidores de PI3-cinasa. Sin embargo, estos compuestos son inhibidores de PI3K no específicos, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de PI3-cinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de CI₅₀ de la wortmanina frente a cada una de las diversas clases de PI3-cinasas de clase I están en el intervalo de 1-10 nM. De manera similar, los valores de CI₅₀ para LY294002 frente a cada una de estas PI3-cinasas son de aproximadamente 1 μ M (Fruman *et al.*, Ann Rev Biochem, 67:481-507 (1998)). Por tanto, la utilidad de estos

compuestos en el estudio de los papeles de PI3-cinasas de clase I individuales es limitada.

Basándose en estudios que usan wortmanina, hay pruebas de que la función de PI3-cinasa se requiere también para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteínas G (Thelen *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 91: 4960-64 (1994)). Además, se ha mostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido. Sin embargo, puesto que estos compuestos no distinguen entre las diversas isoformas de PI3K, sigue estando poco claro a partir de estos estudios qué isoforma o isoformas de PI3K particulares están implicadas en estos fenómenos y qué funciones realizan las diferentes enzimas PI3K de clase I en tejidos tanto normales como enfermos en general. La expresión conjunta de varias isoformas de PI3K en la mayoría de los tejidos ha confundido los esfuerzos por segregar las actividades de cada enzima hasta hace poco.

La separación de las actividades de las diversas isozimas de PI3K ha avanzado recientemente con el desarrollo de ratones manipulados genéticamente que permitieron el estudio de ratones con activación de cinasa inactiva y deficientes en isoforma específica y el desarrollo de inhibidores más selectivos para algunas de las diferentes isoformas. Se han generado ratones deficientes en P110 α y p110 β y ambos mueren en la fase embrionaria y puede obtenerse poca información de estos ratones referente a la expresión y función de p110 alfa y beta (Bi *et al.* Mamm. Genome, 13:169-172 (2002); Bi *et al.* J. Biol. Chem. 274:10963-10968 (1999)). Más recientemente, se generaron ratones con activación de cinasa p110 α inactiva con una única mutación puntual en el motivo DFG del bolsillo de unión a ATP (p110 α D^{933A}) que altera la actividad cinasa pero preserva la expresión de la cinasa p110 α mutante. En contraposición a los ratones deficientes, el enfoque de activación preserva la estequiometría del complejo de señalización, las funciones de almacén e imita enfoques de molécula pequeña de manera más realista que los ratones deficientes. De manera similar a los ratones deficientes en p110 α , los ratones homocigotos para p110 α D^{933A} mueren en la fase embrionaria. Sin embargo, los ratones heterocigotos son viables y fértiles pero presentan una señalización gravemente alterada por medio de proteínas de sustrato de receptor de insulina (IRS), mediadores clave de la acción de insulina, factor de crecimiento similar a la insulina-1 y leptinas. La capacidad de respuesta defectuosa a estas hormonas conduce a hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hiperfagia, aumento de la adiposidad y crecimiento global reducido en heterocigotos (Foukas, *et al.* Nature, 441: 366-370 (2006)). Estos estudios revelaron un papel definido, no redundante para p110 α como producto intermedio en la señalización por IGF-1, insulina y leptina que no sustituyen otras isoformas. Se tendrá que esperar a la descripción de los ratones con activación de cinasa p110 β inactiva para entender adicionalmente la función de esta isoforma (se han producido ratones pero aún no se ha publicado; Vanhaesebroeck).

Se han generado ratones tanto con activación de cinasa inactiva como deficientes en p110 γ y muestran globalmente fenotipos similares y leves con defectos primarios en la migración de células del sistema inmunitario innato y un defecto en el desarrollo tímico de células T (Li *et al.* Science, 287: 1046-1049 (2000), Sasaki *et al.* Science, 287: 1040-1046 (2000), Patrucco *et al.* Cell, 118: 375-387 (2004)).

De manera similar a p110 γ , se han producido ratones con activación de cinasa inactiva y deficientes en PI3K delta y son viables con fenotipos leves y similares. Los ratones con activación de p110 δ D^{910A} mutantes demostraron un papel importante de delta en el desarrollo y la función de células B, con células CD5⁺ B1 y células B de zona marginal casi indetectables, y señalización mediante el receptor de antígenos de células T y B (Clayton *et al.* J. Exp. Med. 196:753-763 (2002); Okkenhaug *et al.* Science, 297: 1031-1034 (2002)). Los ratones p110 δ D^{910A} se han estudiado extensamente y se ha dilucidado el papel diverso que desempeña delta en el sistema inmunitario. Las respuestas inmunitarias independientes de células T y dependientes de células T están gravemente atenuadas en p110 δ D^{910A} y la secreción de las citocinas TH1 (INF- γ) y TH2 (IL-4, IL-5) está alterada (Okkenhaug *et al.* J. Immunol. 177: 5122-5128 (2006)). Se ha descrito también recientemente un paciente humano con una mutación en p110 δ . Un niño taiwanés con una inmunodeficiencia de células B primaria y una gamma-hipoglobulinemia de etiología previamente desconocida presentaba una sustitución de un único par de bases, m.3256G a A en el codón 1021 en el exón 24 de p110 δ . Esta mutación dio como resultado una sustitución de aminoácidos de cambio de sentido (E a K) en el codón 1021, que se ubica en el dominio catalítico altamente conservado de la proteína p110 δ . El paciente no tiene otras mutaciones identificadas y su fenotipo concuerda con la deficiencia en p110 δ en ratones hasta donde se ha estudiado. (Jou *et al.* Int. J. Immunogenet. 33: 361-369 (2006)).

Se han desarrollado compuestos de molécula pequeña selectivos de isoforma con éxito variable para todas las isoformas de PI3 cinasa de clase I (Ito *et al.* J. Pharm. Exp. Therapeut, 321: 1-8 (2007)). Son deseables inhibidores para alfa porque se han identificado mutaciones en p110 α en varios tumores sólidos; por ejemplo, una mutación de amplificación de alfa está asociada con el 50% de los cánceres de ovario, de cuello uterino, de pulmón y de mama y se ha descrito una mutación de activación en más del 50% de los cánceres de intestino y el 25% de los cánceres de mama (Hennessy *et al.* Nature Reviews, 4: 988-1004 (2005)). Yamanouchi ha desarrollado un compuesto, YM-024, que inhibe alfa y delta de manera equipotente y es 8 y 28 veces selectivo con respecto a beta y gamma respectivamente (Ito *et al.* J. Pharm. Exp. Therapeut., 321: 1-8 (2007)).

P110 β está implicada en la formación de trombos (Jackson *et al.* Nature Med. 11: 507-514 (2005)) y se pensaron después inhibidores de molécula pequeña específicos para esta isoforma para la indicación que implica trastornos de la coagulación (TGX-221: 0,007 uM sobre beta; 14 veces selectivo con respecto a delta, y más de 500 veces selectivo con respecto a gamma y alfa) (Ito *et al.* J. Pharm. Exp. Therapeut., 321:1-8 (2007)).

Están desarrollándose compuestos selectivos para p110 γ por varios grupos como agentes inmunosupresores para enfermedad autoinmunitaria (Rueckle *et al.* Nature Reviews, 5: 903-918 (2006)). De interés, se ha mostrado que AS 605240 es eficaz en un modelo de ratón de artritis reumatoide (Camps *et al.* Nature Medicine, 11: 936-943 2005)) y para retrasar la aparición de la enfermedad en un modelo de lupus eritematoso sistémico (Barber *et al.* Nature Medicine, 11: 933-935 (2005)).

También se han descrito recientemente inhibidores selectivos de delta. Los compuestos más selectivos incluyen los inhibidores de quinazolinona-purina (PIK39 e IC87114). IC87114 inhibe p110 δ en el intervalo nanomolar alto (triple dígito) y tiene una selectividad de más de 100 veces frente a p110 α , es 52 veces selectivo frente a p110 β pero carece de selectividad frente a p110 γ (aproximadamente 8 veces). No muestra actividad frente a ninguna de las proteína cinasas sometidas a prueba (Knight *et al.* Cell, 125: 733-747 (2006)). Usando compuestos selectivos para delta o ratones manipulados genéticamente (p110 δ^{D910A}) se ha mostrado que además de desempeñar un papel clave en la activación de células T y B, delta también está parcialmente implicada en la migración de neutrófilos y el estallido respiratorio de neutrófilos sensibilizados y conduce a un bloqueo parcial de la desgranulación de mastocitos mediada por antígeno-IgE (Condliffe *et al.* Blood, 106: 1432-1440 (2005); Ali *et al.* Nature, 431: 1007-1011 (2002)). Por tanto, p110 δ se está revelando como un mediador importante de muchas respuestas inflamatorias clave que también se sabe que participan en estados inflamatorios aberrantes, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad autoinmunitaria y alergia. Para apoyar esta noción, hay un conjunto creciente de datos de validación de la diana p110 δ derivados de estudios usando tanto herramientas genéticas como agentes farmacológicos. Por tanto, usando el compuesto selectivo para delta IC87114 y los ratones p110 δ^{D910A} , Ali *et al.* (Nature, 431: 1007-1011 (2002)) han demostrado que delta desempeña un papel crítico en un modelo murino de enfermedad alérgica. En ausencia de delta funcional, la anafilaxia cutánea pasiva (PCA) se reduce significativamente y puede atribuirse a una reducción en la activación y desgranulación de mastocitos inducida por alérgenos-IgE. Además, se ha mostrado que la inhibición de delta con IC87114 mejora significativamente la inflamación y la enfermedad en un modelo murino de asma usando inflamación de las vías respiratorias inducida por ovoalbúmina (Lee *et al.* FASEB, 20: 455-465 (2006)). Estos datos utilizando el compuesto se corroboraron en ratones mutantes p110 δ^{D910A} usando el mismo modelo de inflamación alérgica de las vías respiratorias por un grupo diferente (Nashed *et al.* Eur. J. Immunol. 37:416-424 (2007)).

El documento US 2005/1053989 da a conocer composiciones para modificar la actividad cinasa que implican una fórmula estructural diferente de la de los compuestos de la presente invención.

El documento WO 2006/114180 da a conocer inhibidores de cinasas de una fórmula estructural diferente de la de la presente invención.

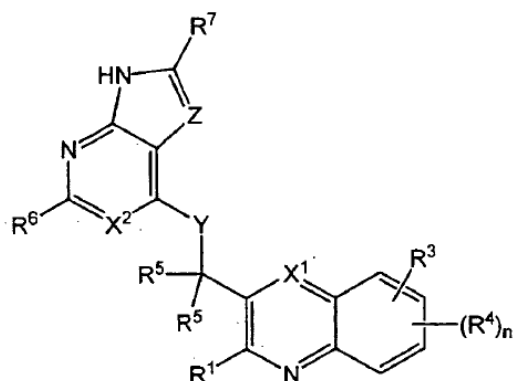
El documento WO 2005/117909 da a conocer moduladores de cinasas diferentes de los de la presente invención.

Show *et al.* da a conocer la síntesis de purinas 2,6,9-sustituidas.

Existe una necesidad de una caracterización adicional de la función de PI3K δ en entornos inflamatorios y autoinmunitarios. Además, la comprensión de PI3K δ requiere una elaboración adicional de las interacciones estructurales de p110 δ , tanto con su subunidad reguladora como con otras proteínas en la célula. Sigue habiendo también una necesidad de inhibidores más potentes y selectivos o específicos de PI3K delta, con el fin de evitar la posible toxicología asociada con la actividad de isozimas p110 alfa (señalización de insulina) y beta (activación de plaquetas). En particular, son deseables inhibidores selectivos o específicos de PI3K δ para explorar el papel de esta isozima adicionalmente y para el desarrollo de productos farmacéuticos superiores para modular la actividad de la isozima.

Sumario

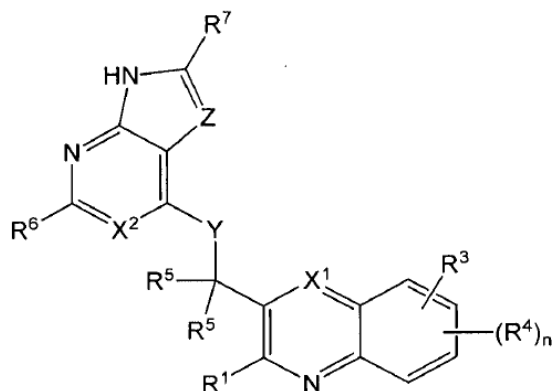
La presente invención comprende una nueva clase de compuestos que tienen la fórmula general



que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3K δ humana. Otro aspecto de la invención es proporcionar compuestos que inhiben PI3K δ selectivamente mientras que tienen una potencia inhibidora relativamente baja frente a las otras isoformas de PI3K. Otro aspecto de la invención es proporcionar métodos de caracterización de la función de PI3K δ humana. Otro aspecto de la invención es proporcionar métodos de modulación selectiva de la actividad de PI3K δ humana, y promoviendo de ese modo el tratamiento médico de enfermedades mediadas por disfunción de PI3K δ . Otros aspectos y ventajas de la invención resultarán fácilmente evidentes para el experto con experiencia habitual en la técnica.

Son realizaciones de la invención:

1. Compuesto que tiene la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X^1 es $C(R^9)$;

X^2 es N;

Y es $N(R^{11})$, O o S;

Z es CR^8 o N;

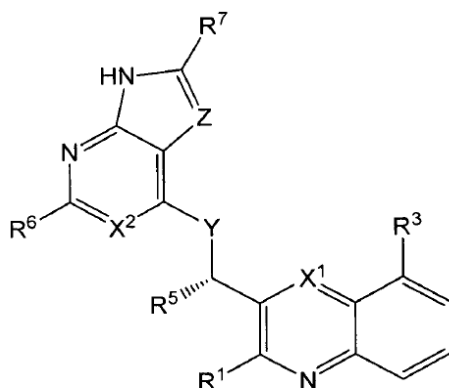
n es 0, 1, 2 ó 3;

R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

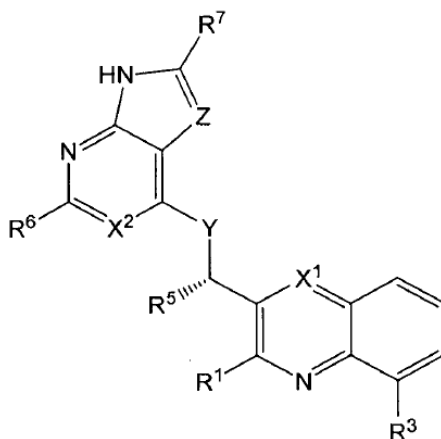
R^2 se selecciona de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,

- 5 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, $-(alquil\ C_{1-3})$ heteroarilo, $-(alquil\ C_{1-3})$ heterociclo, $-O(alquil\ C_{1-3})$ heteroarilo, $-O(alquil\ C_{1-3})$ heterociclo, $-NR^a(alquil\ C_{1-3})$ heteroarilo, $-NR^a(alquil\ C_{1-3})$ heterociclo, $-(alquil\ C_{1-3})$ fenilo, $-O(alquil\ C_{1-3})$ fenilo y $-NR^a(alquil\ C_{1-3})$ fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-4} ;
- 10 R^3 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;
- 15 R^4 es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;
- 20 R^5 es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ; o ambos grupos R^5 forman juntos un espiroalquilo C_{3-6} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ;
- 25 R^6 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;
- 30 R^7 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;
- 35 R^8 se selecciona de H, haloalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I, OR^a , $-NR^aR^a$, alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;
- 40 R^9 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;
- 45 R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;
- 50 R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y
- 55 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo C_{1-6} sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} .

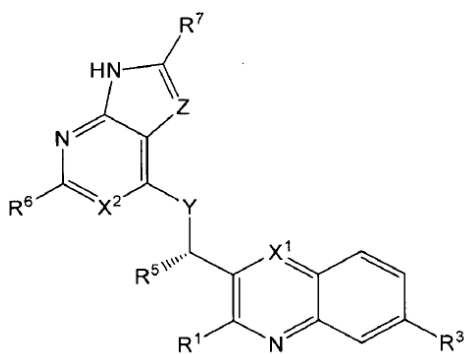
2. Compuesto según la realización 1, que tiene la estructura:



3. Compuesto según la realización 1, que tiene la estructura:



4. Compuesto según la realización 1, que tiene la estructura:



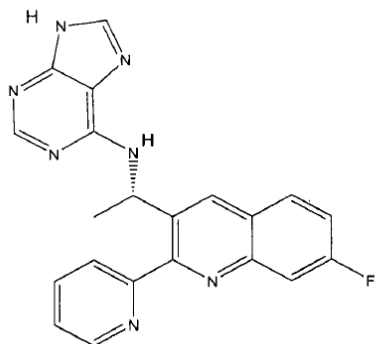
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es F, Cl o Br; y n es O.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el fenilo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

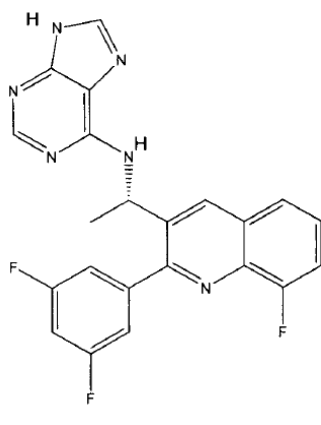
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

8. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

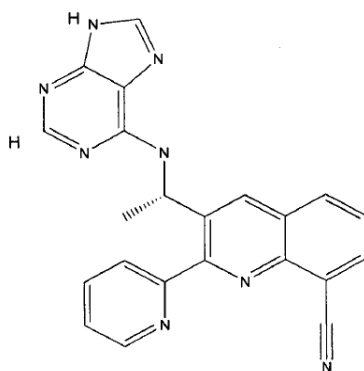
a)



b)



c)



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de a) a c).

9. Compuesto según la reivindicación 8, como base libre.

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

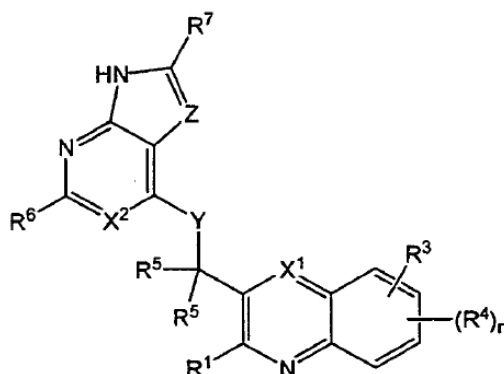
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos de vejiga inestable o inflamatoria, afecciones cutáneas con componentes inflamatorias, estados inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunitarias, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia grave, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren y anemia hemolítica autoinmunitaria, estados alérgicos e hipersensibilidad.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de cánceres, que están mediados, son dependientes de o están asociados con la actividad de p110δ.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de cáncer de colon, glioblastoma, carcinoma endometrial, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides, linfoma celular, trastornos linfoproliferativos, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino, leucemia, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, tumores sólidos.

Descripción detallada

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X^1 es $C(R^9)$

X^2 es N;

5 Y es $N(R^{11})$, O o S;

Z es CR^8 o N;

n es 0, 1, 2 ó 3;

10 R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

15 R^2 se selecciona de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a ; o R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, $-(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-O(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-O(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-(alquilo C_{1-3})$ fenilo, $-O(alquilo C_{1-3})$ fenilo y $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-4} ;

25 R^3 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

30 R^4 es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;

35 R^5 es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ; o ambos grupos R^5 forman juntos un espiroalquilo C_{3-6} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ;

40 R^6 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^7 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^8 se selecciona de H, haloalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I, OR^a , $-NR^aR^a$, alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

R^9 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;

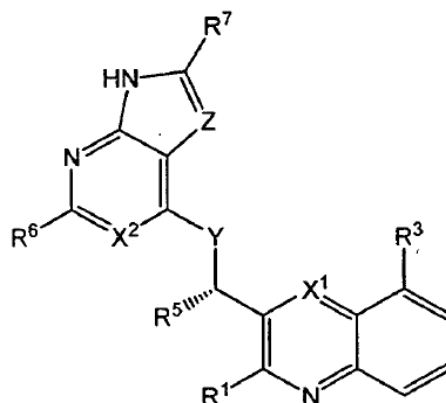
R^{10} es H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo C_{1-6} sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} .

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X^1 es $C(R^9)$;

X^2 es N;

Y es $N(R^{11})$, O o S;

Z es CR⁸ o N;

n es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -O(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)fenilo, -O(alquilo C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquilo C₁₋₃)fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄; o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R⁷ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R⁸ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo

están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

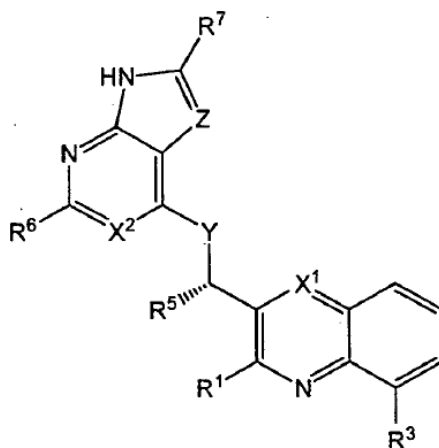
R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, CO₂R^a, C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, S(=O)R^b, S(=O)₂R^b o S(=O)₂NR^aR^a;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b; y

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alquilo C₁₋₆ sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X¹ es C(R⁹);

X² es N;

Y es N(R¹¹), O o S;

Z es CR⁸ o N;

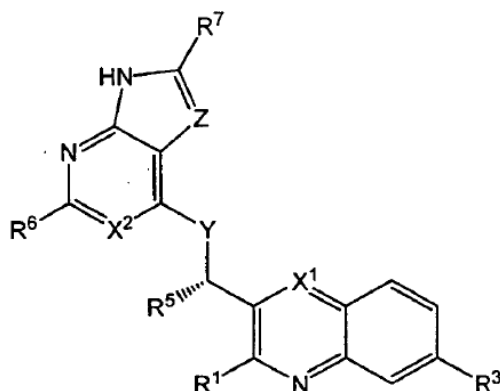
n es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -O(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)fenilo, -O(alquilo C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquilo C₁₋₃)fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

- 5 R^3 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O -alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;
- 10 R^4 es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O -alquilo C_{1-4} , O -haloalquilo C_{1-4} , NH -alquilo C_{1-4} , N (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;
- 15 R^5 es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O -alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH -alquilo C_{1-4} , N (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ; o ambos grupos R^5 forman juntos un espiroalquilo C_{3-6} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O -alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH -alquilo C_{1-4} , N (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ;
- 20 R^6 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;
- 25 R^7 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;
- 30 R^8 se selecciona de H, haloalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I, OR^a , NR^aR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O -alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;
- 35 R^9 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;
- 40 R^{10} es H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$;
- 45 R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;
- 50 R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y
- R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo C_{1-6} sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, NH -alquilo C_{1-4} , N (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} .

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X^1 es $C(R^9)$;

X^2 es N;

5 Y es $N(R^{11})$, O o S;

Z es CR^8 o N;

n es 0, 1, 2 ó 3;

10 R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

15 R^2 se selecciona de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a ; o R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, $-(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-O(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-O(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-(alquilo C_{1-3})$ fenilo, $-O(alquilo C_{1-3})$ fenilo y $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-4} ;

25 R^3 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

30 R^4 es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;

35 R^5 es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ; o ambos grupos R^5 forman juntos un espiroalquilo C_{3-6} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ;

40 R^6 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^7 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^8 se selecciona de H, haloalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I, OR^a , NR^aR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

R^9 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;

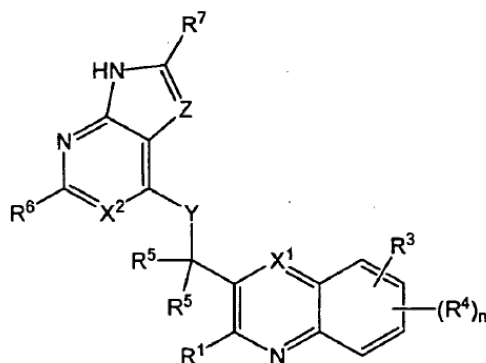
R^{10} es H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo C_{1-6} sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} .

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos que tienen la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X^1 es $C(R^9)$;

X^2 es N;

Y es $N(R^{11})$, O o S;

Z es CR^8 o N;

n es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄; o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R⁷ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R⁸ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a;

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a$ -alquil $_{2-6}$ - NR^aR^a y $-\text{NR}^a$ -alquil $_{2-6}$ - OR^a ;

R^{10} es H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ o
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$;

R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo
 C_{1-6} sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , -O-alquilo
 C_{1-4} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{N}$ (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} .

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, X^1 es $\text{C}(\text{R}^9)$ y X^2 es N.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, X^1 es $\text{C}(\text{R}^9)$ y X^2 es $\text{C}(\text{R}^{10})$.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 es fenilo sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el fenilo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 es fenilo.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 es fenilo sustituido con R^2 , y el fenilo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 se selecciona de 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxifenilo.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^1 se selecciona de piridilo y pirimidinilo.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^3 se selecciona de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{O}$ -alquil $_{2-6}$ - NR^aR^a , $-\text{O}$ -alquil $_{2-6}$ - OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a$ -alquil $_{2-6}$ - NR^aR^a , $-\text{NR}^a$ -alquil $_{2-6}$ - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de

haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R³ es H.

5 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R³ se selecciona de F, Cl, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆.

10 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄; o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁵ es H.

15 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, un R⁵ es S-metilo, el otro es H.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, al menos un R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁶ es H.

20 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁶ es F, Cl, ciano o nitro.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁷ es H.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁷ es F, Cl, ciano o nitro.

25 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁸ se selecciona de H, CF₃, alquilo C₁₋₃, Br, Cl y F.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁸ se selecciona de H.

30 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁸ se selecciona de CF₃, alquilo C₁₋₃, Br, Cl y F.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁹ es H.

35 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁹ se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a.

45 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^{10} es H.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^{10} es ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$.

5 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^{11} es H.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de estados o trastornos mediados por PI3K.

10 En determinadas realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias. En otras realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolia, embolia pulmonar, enfermedades trombotíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombotíticas periféricas y arteriopatía coronaria. Todavía en otras realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de cáncer, cáncer de colon, glioblastoma, carcinoma endometrial, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides, linfoma celular, trastornos linfoproliferativos, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino y leucemia. Aún en otra realización, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de diabetes tipo II. Todavía en otras realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de enfermedades respiratorias, bronquitis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias o enfermedades autoinmunitarias.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos de vejiga inestable o inflamatoria, afecciones cutáneas con componentes inflamatorias, estados inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunitarias, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia grave, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren y anemia hemolítica autoinmunitaria, estados alérgicos e hipersensibilidad.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de cánceres que están mediados, son dependientes de o están asociados con actividad de p110δ.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de cánceres que se seleccionan de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, tumores sólidos y cáncer de mama.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

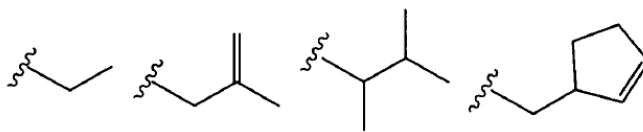
40 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores para preparar un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias.

45 Los compuestos de esta invención pueden tener en general varios centros asimétricos y se representan normalmente en forma de mezclas racémicas. Esta invención pretende abarcar mezclas racémicas, mezclas parcialmente racémicas y enantiómeros y diastereómeros separados.

A menos que se especifique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

50 "Alquilo $C_{\alpha-\beta}$ " significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de α y un máximo de β átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres, en el que α y β representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección también pueden contener uno o dos dobles o triples enlaces. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen los siguientes:



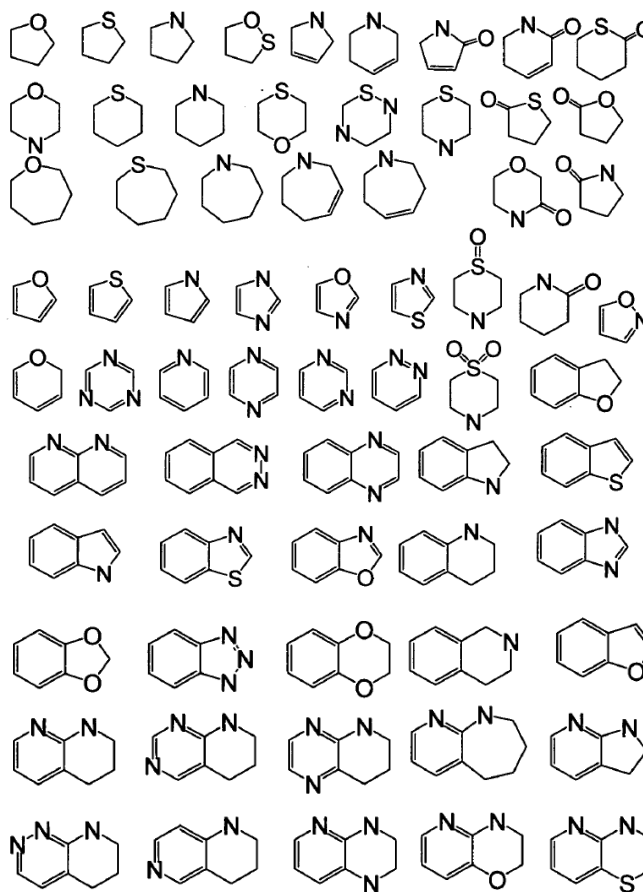
“Grupo benzo”, solo o en combinación, significa el radical divalente $C_6H_4=$, una representación del cual es $-CH=CH-CH=CH-$, que cuando se une de manera vecinal a otro anillo forma un anillo similar a benceno, por ejemplo tetrahidronaftileno, indol y similares.

- 5 Los términos “oxo” y “tioxo” representan los grupos $=O$ (como en carbonilo) y $=S$ (como en tiocarbonilo), respectivamente.

“Halo” o “halógeno” significa un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I.

“Haloalquilo Cv-w” significa un grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que cualquier número (al menos uno) de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena de alquilo se reemplazan por F, Cl, Br o I.

- 10 “Heterociclo” significa un anillo que comprende al menos un átomo de carbono y al menos otro átomo seleccionado de N, O y S. Los ejemplos de heterociclos que pueden encontrarse en las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



- 15 y .
- “Átomos de nitrógeno disponibles” son los átomos de nitrógeno que forman parte de un heterociclo y están unidos por dos enlaces sencillos (por ejemplo piperidina), dejando un enlace externo disponible para la sustitución, por ejemplo, con H o CH_3 .

- 20 “Sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal preparada por medios convencionales, y se conocen bien por los expertos en la técnica. Las “sales farmacológicamente aceptables” incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, incluyendo pero sin limitarse a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico,

ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxilo, entonces los expertos en la técnica conocen bien los pares de cationes farmacéuticamente aceptables adecuados para el grupo carboxilo e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio, de amonio cuaternario y similares. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables", véase a continuación y Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

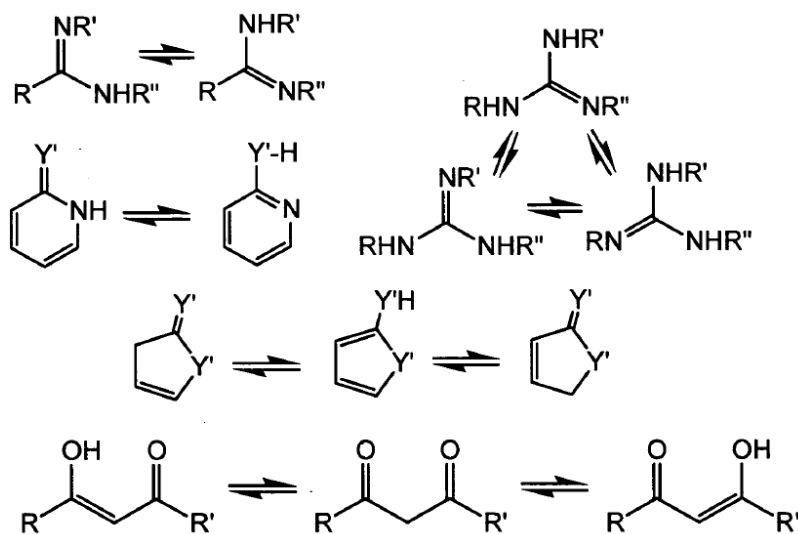
"Saturado, parcialmente saturado o insaturado" incluye sustituyentes saturados con hidrógenos, sustituyentes completamente insaturados con hidrógenos y sustituyentes parcialmente saturados con hidrógenos.

"Grupo saliente" se refiere generalmente a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como un nucleófilo de amina, de tiol o de alcohol. Tales grupos salientes se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de tales grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosilatos y similares. Se indican grupos salientes preferidos en el presente documento cuando sea apropiado. "Grupo protector" se refiere generalmente a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para impedir que grupos reactivos seleccionados, tales como carboxilo, amino, hidroxilo, mercapto y similares, experimenten reacciones no deseadas, tales como nucleófilas, electrófilas, de oxidación, de reducción y similares. Se indican grupos protectores preferidos en el presente documento cuando sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenilalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcocixarbonilo, aralcocixarbonilo, sililo y similares. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrido, que pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo, alcóxido, hidroxilo, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antraceno, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo, durenilo y similares. Los ejemplos de radicales cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, que tienen preferiblemente 6-10 átomos de carbono, incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilmetilo y similares. Los grupos acilo, alcocixarbonilo y aralcocixarbonilo adecuados incluyen benciloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, iso-butoxycarbonilo, benzoilo, benzoilo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo y similares. Puede usarse una mezcla de grupos protectores para proteger el mismo grupo amino, de manera que un grupo amino primario puede protegerse mediante tanto un grupo aralquilo como un grupo aralcocixarbonilo. Los grupos protectores de amino también pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos, por ejemplo, 1, 2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares y en el que estos grupos heterocíclicos pueden incluir además anillos de arilo y cicloalquilo adjuntos. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono, di o trisustituidos, tales como nitroftalimidilo. También pueden protegerse grupos amino frente a reacciones no deseadas, tales como oxidación, a través de la formación de una sal de adición, tal como clorhidrato, de ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de estos grupos protectores de amino también son adecuados para proteger grupos carboxilo, hidroxilo y mercapto. Por ejemplo, grupos aralquilo. Grupos alquilo también son grupos adecuados para proteger grupos hidroxilo y mercapto, tales como terc-butilo.

Grupos protectores de sililo son átomos de silicio opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Los grupos protectores de sililo adecuados incluyen, pero no se limitan a, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenildimetilsililo. La sililación de un grupo amino proporciona grupos mono o disililamino. La sililación de compuestos de aminoalcohol puede conducir a un derivado de N,N,O-trisililo. La eliminación de la función sililo de una función silil éter se logra fácilmente mediante tratamiento con, por ejemplo, un reactivo de hidróxido de metal o fluoruro de amonio, o bien como una etapa de reacción diferenciada o bien *in situ* durante una reacción con el grupo alcohol. Agentes de sililación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenildimetilsililo o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Los expertos en la técnica conocen bien métodos para la sililación de aminas y la eliminación de grupos protectores de sililo. Los expertos en la técnica de la química orgánica también conocen bien métodos de preparación de estos derivados de amina a partir de los correspondientes aminoácidos, amidas de aminoácido o ésteres de aminoácido incluyendo química de aminoácido/éster de aminoácido o de aminoalcohol.

Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afectarán a la parte restante de la molécula. Estos métodos se conocen bien en la técnica e incluyen hidrólisis ácida e hidrogenólisis. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloxycarbonilo mediante hidrogenólisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema de disolventes adecuado tal como un alcohol, ácido acético, y similares o mezclas de los mismos. Un grupo protector de t-butoxycarbonilo puede eliminarse utilizando un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano o cloruro de metileno. La sal de amino resultante puede neutralizarse fácilmente para producir la amina libre. Puede eliminarse un grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo, 4-metoxifenilmetilo y similares, en condiciones de hidrólisis e hidrogenólisis bien conocidas por los expertos en la técnica.

Debe indicarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos amidina y guanidina cíclicos y acíclicos y grupos heteroarilo sustituidos con heteroátomos (Y' = O, S, NR) que se ilustran en los siguientes ejemplos:



y aunque se nombre, describa, presente y/o reivindique una forma en el presente documento, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas de manera inherente en tal nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

- 5 También se contemplan por esta invención profármacos de los compuestos de esta invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, para dar un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un paciente. Los expertos en la técnica conocen bien la idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y el uso de profármacos. Para un comentario general de profármacos que implican ésteres, véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquílicos (por ejemplo, metílico, etílico), cicloalquílicos (por ejemplo, ciclohexílico), aralquílicos (por ejemplo, bencílico, p-metoxibencílico) y alquilcarboniloxialquílicos (por ejemplo, pivaloiloximetílico). Las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 11/4/81) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso.

- 20 La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen listas de especies que usan la expresión “seleccionado de... y...” y “es... o...” (denominados algunas veces grupos de Markush). Cuando se usa esta expresión en la solicitud, a menos que se establezca lo contrario pretende incluir el grupo en su totalidad, o cualquier miembro individual del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de esta expresión es meramente para fines de abreviatura y no pretende limitar de ningún modo la eliminación de subgrupos o elementos individuales según sea necesario.

Parte experimental

- 25 Se usan las siguientes abreviaturas:

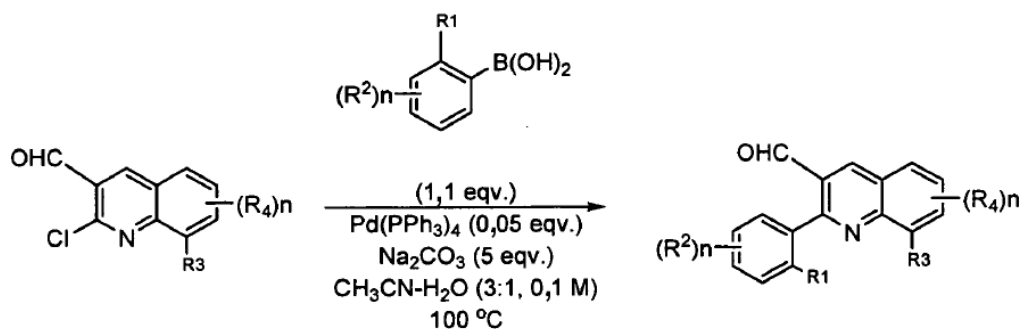
ac. -	acuoso
BINAP -	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
conc. -	concentrado
DCM	DCM
30 DMF -	DMF
Et ₂ O -	dietil éter
EtOAc -	acetato de etilo
EtOH -	alcohol etílico
h -	hora(s)
35 min -	minutos

MeOH -	alcohol metílico
t.a.	temperatura ambiente
sat. -	saturado
THF -	tetrahidrofurano

5 General

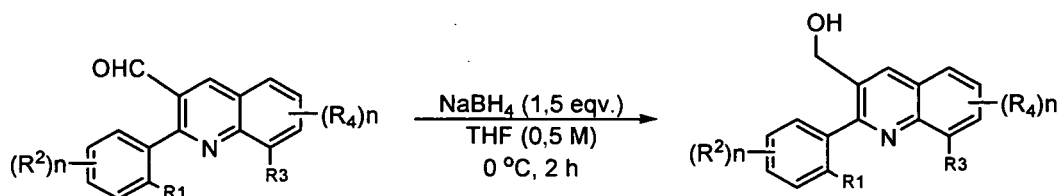
Pueden obtenerse reactivos y disolventes usados a continuación a partir de fuentes comerciales. Se registraron espectros de ^1H -RMN en un espectrómetro de RMN Bruker 400 MHz y 500 MHz. Se tabulan picos significativos en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho), constante(s) de acoplamiento en hercios (Hz) y número de protones. Se notifican los resultados de espectrometría de masas como la razón de la masa con respecto a la carga, seguida por la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis), se realizó un análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) en un espectrómetro de masas de electropulverización CL/EMD de Agilent serie 1100. Pudieron analizarse todos los compuestos en el modo ESI positivo usando acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1% como disolvente de suministro. Se llevó a cabo HPLC analítica de fase inversa usando un instrumento Agilent serie 1200 en una columna Eclipse XDB-C18 de 5 μm (4,6 x 150 mm) de Agilent como fase estacionaria y eluyendo con acetonitrilo:H₂O con TFA al 0,1%. Se llevó a cabo HPLC semi-preparativa de fase inversa usando un instrumento Agilent serie 1100 en una columna C18 de 10 μm (250 x 21,20 mm) Gemini™ de Phenomenex como fase estacionaria y eluyendo con acetonitrilo:H₂O con TFA al 0,1%.

Procedimiento A



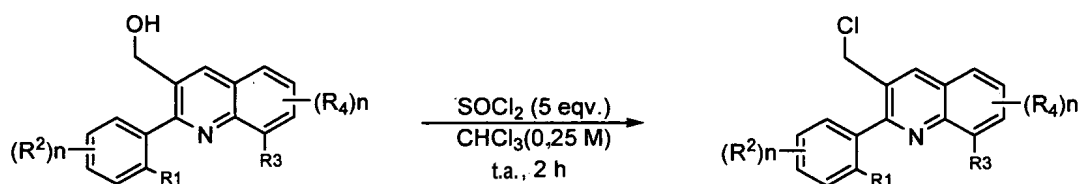
Se calentó una mezcla de 2-cloro-quinolin-3-carbaldehído (1 eq.), ácido arilborónico (1,1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5% molar) y carbonato de sodio (disol. ac. 2 M, 5,0 eq.) en CH₃CN-agua (3:1, 0,1 M) a 100°C bajo N₂ durante varias horas. Se repartió la mezcla entre EtOAc y H₂O, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc del 0% al 25% en hexano para proporcionar 2-arilquinolin-3-carbaldehídos.

Procedimiento B



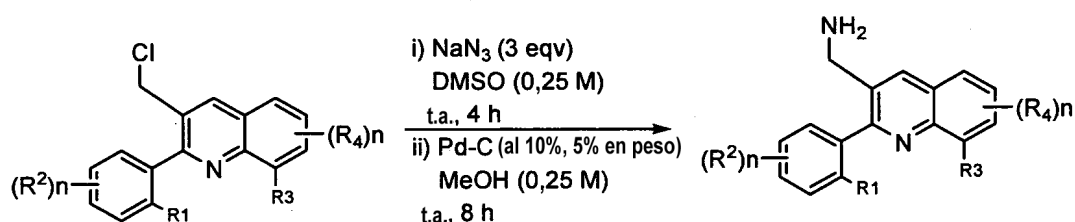
Se añadió borohidruro de sodio sólido (1,5 eq.) a una disolución de 2-arilquinolin-3-carbaldehído (1 eq.) en THF (0,5 M) a 0°C y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Se extinguió la reacción mediante adición de agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 veces). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el 50% de EtOAc en hexano para proporcionar (2-arilquinolin-3-il)metanoles.

Procedimiento C



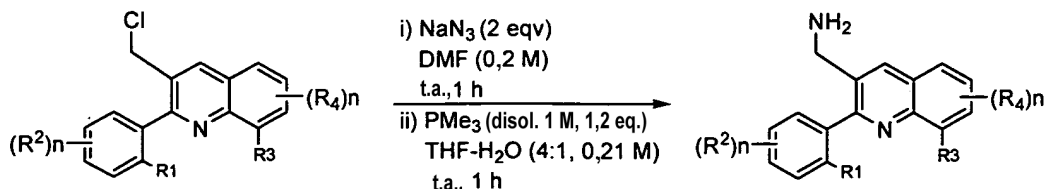
Se trató (2-arylquinolin-3-il) metanol (1 eq.) en CHCl_3 (0,25 M) con SOCl_2 (5 eq.) a t.a. durante 2 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc y disolución ac. saturada de NaHCO_3 . Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM usando un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano para proporcionar 3-(clorometil)-2-arylquinolinas.

Procedimiento D



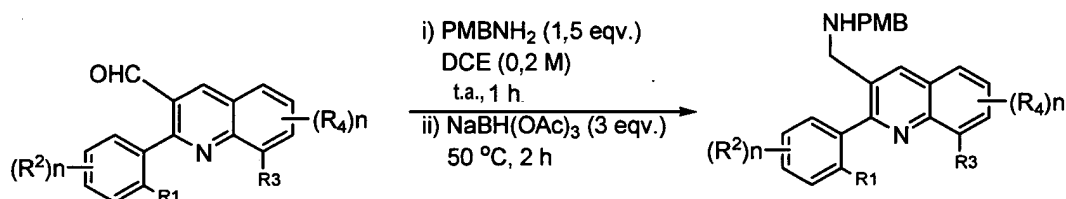
A una disolución de 3-(clorometil)-2-arylquinolina (1 eq.) en DMSO (0,25 M) se le añadió NaN_3 (3 eq.) a t.a. y se agitó la mezcla durante 4 h a t.a. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc (2 veces) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 veces), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH y se trató con Pd-C al 10% (5% en peso) y entonces se agitó la mezcla bajo un globo de H_2 durante la noche. Se filtró la mezcla a través de un lecho de CeliteTM seguido por eliminación de disolventes para dar (2-arylquinolin-3-il)metanaminas.

Procedimiento E



A una disolución con agitación de 3-(clorometil)-2-arylquinolina (1 eq.) en 16 ml de DMF se le añadió NaN_3 (2 eq.) a t.a. Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc y H_2O . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(azidometil)-2-arylquinolinas. Se siguió con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa. A una disolución con agitación de 3-(azidometil)-2-arylquinolina en $\text{THF-H}_2\text{O}$ (4:1, 0,21 M) se le añadió gota a gota PMe_3 (disolución 1,0 M en THF, 1,2 eq.) a t.a. y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. A la mezcla se le añadió EtOAc y se extrajo la mezcla con HCl 1 N (2 veces). Se neutralizaron los extractos combinados con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajeron con EtOAc (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un jarabe oscuro. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM usando un gradiente del 0 al 100% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (89:9:1) en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar (2-arylquinolin-3-il)metanaminas.

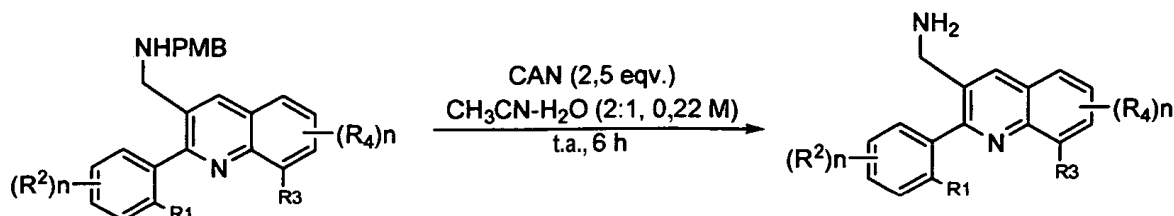
Procedimiento F



Se agitó una mezcla de 2-arylquinolin-3-carbaldehído (1 eq.), DCE (0,2 M) y PMBNH_2 (1,5 eq.) a t.a. Tras 1 h, a la

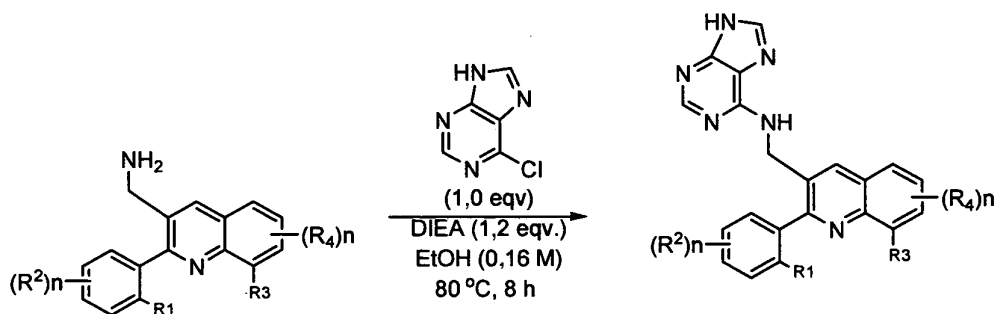
mezcla se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 eq.) y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 h. A la mezcla se le añadió NaHCO_3 ac. saturado y se agitó la mezcla durante 15 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna RediSep™ usando un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano para proporcionar N-(4-metoxibencil)(2-
 5 arilquinolin-3-il)metanaminas.

Procedimiento G



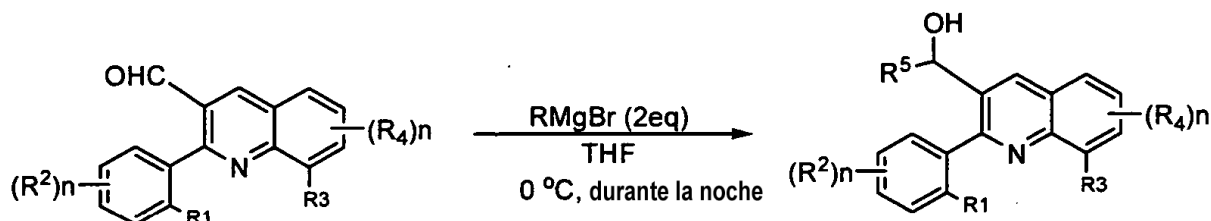
Se agitó una mezcla de N-(4-metoxibencil)(2-
 10 arilquinolin-3-il)metanamina (1 eq.) y nitrato de amonio-cerio (IV) (3,5 eq.) en $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 0,22 M) a t.a. durante 24 h. A la mezcla se le añadió HCl 0,5 M (12 eq.) y se lavó la mezcla con CH_2Cl_2 (3 veces) para eliminar el 4-metoxibenzaldehído producido. Entonces se extrajo la fracción orgánica con HCl 0,5 M (2 veces). Se basificó la fase acuosa ácida combinada hasta pH 9,0 con NaOH 2 N. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía columna en una columna Redi-Sep™ usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 como
 15 eluyente para proporcionar (2-
 arilquinolin-3-il)metanaminas.

Procedimiento H



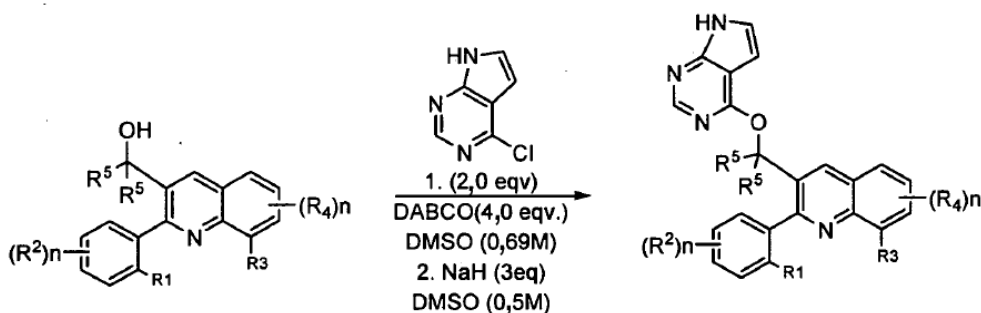
Se trató una mezcla de (2-
 20 arilquinolin-3-il)metanamina (1 eq.) en EtOH (0,16 M) con $i\text{Pr}_2\text{Net}$ (1,2 eq.) seguido por 6-cloropurina (1 eq.) a 80°C durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar N-((2-
 arilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-aminas.

Procedimiento K



A una mezcla de 2-fenilquinolin-3-carbaldehído (1,0 eq) en THF (0,28 M) a 0°C se le añadió gota a gota una
 25 disolución de un reactivo de Grignard (3 M, 2 eq.) y se agitó la reacción durante la noche antes de extinguirse con disolución saturada de NH_4Cl . Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano, 1/1) para proporcionar 1-(2-fenilquinolin-3-il) alcoholes.

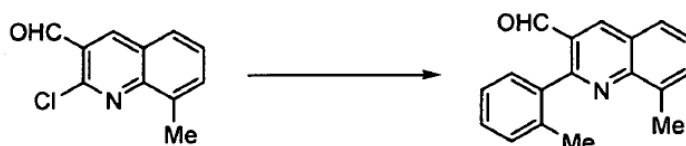
Procedimiento L



Se agitó una mezcla de 4-cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (2,0 eq.) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (4,0 eq.) en DMSO anhidro (0,69 M) a t.a. durante 5 h y luego se añadió a través de una cánula a una mezcla de 1-(2-fenilquinolin-3-il)alcohol (1 eq.) e hidruro de sodio, una dispersión al 60% en aceite mineral (3 eq.) en DMSO (0,5 M) que se había agitado durante 30 min a t.a. y 30 min a 50°C antes de la adición. Se agitó la mezcla a t.a. durante 6 h antes de la adición de agua, y se extrajo la mezcla con EtOAc (4x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 50/1) para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 1: Preparación de N-((8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina

8-Metil-2-o-tolilquinolin-3-carbaldehído



Preparado según el procedimiento A usando 2-cloro-8-metilquinolin-3-carbaldehído (2,1 g, 10 mmol), ácido o-tolilborónico (1,5 g, 1,1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (575 mg, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (5,5 g, 5 eq.) en MeCN (75 ml) y agua (25 ml). Tras purificación, se obtuvo 8-metil-2-o-tolilquinolin-3-carbaldehído como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) 9,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,46 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), δ 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 262 (M + 1).

(8-Metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metanol



Preparado según el procedimiento B usando 8-metil-2-o-tolilquinolin-3-carbaldehído (1,28 g, 4,9 mmol) y NaBH₄ sólido (278 mg, 1,5 eq.) en THF (10 ml). Tras purificación, se obtuvo (8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il) metanol como un sólido blanco.

3-(Clorometil)-8-metil-2-o-tolilquinolina

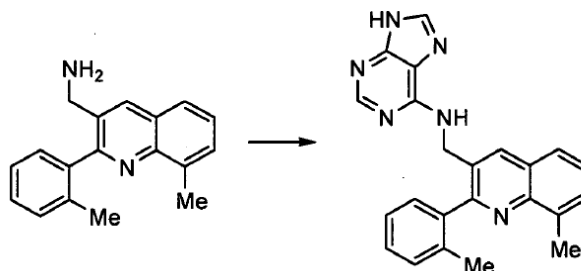


Preparado según el procedimiento C usando (8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)-metanol (670 mg, 2,5 mmol) y SOCl₂ (0,91 ml, 5 eq.) en CHCl₃ (10 ml). Tras aislamiento, se continuó con el aceite resultante en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

(8-Metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metanamina



Preparado según el procedimiento D usando 3-(clorometil)-8-metil-2-o-tolil-quinolina (667 mg, 2,4 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió NaN_3 (500 mg, 3 eq.). Tras purificación, se obtuvo (8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metanamina como un aceite de color amarillo pálido.



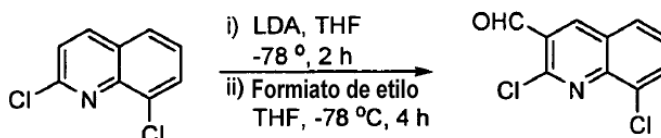
5

Preparado según el procedimiento H. Se trató una mezcla de (8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metanamina (80 mg, 0,31 mmol) en EtOH (2 ml) con $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (65 μl , 1,2 eq.) seguido por 6-cloropurina (46,4 mg, 0,3 mmol) a 80°C durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH, 25/1) para proporcionar un sólido blanco [Cl_{50} de $\text{PI3K}\delta = 84 \text{ nM}$]. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39- 7,42 (m, 4H), 4,62 (s, a, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 381 (M + 1).

10

Ejemplo 2: Preparación de N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)-metil)-9H-purin-6-amina

2,8-Dicloroquinolin-3-carbaldehído

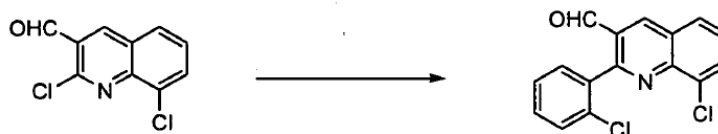


15

Se agitó una disolución de LDA (14,8 ml, 1,5 M en ciclohexeno, 22,2 mmol, 1,1 eq.) en THF (30 ml) a -78°C a medida que se añadía gota a gota una disolución de 2,8-dicloroquinolina (4,0 g, 20,2 mmol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla durante dos horas, momento en el cual se le añadió lentamente una disolución de formiato de etilo (6,5 ml, 80,8 mmol, 4 eq.) en THF (10 ml), y se continuó agitando la mezcla a -78°C durante cuatro horas. Se añadió THF húmedo (1 ml de H_2O en 5 ml d THF) para extinguir la reacción y se calentó hasta temperatura ambiente. Tras reparto entre Et_2O y agua, se extrajo adicionalmente la fase acuosa con Et_2O , y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se condensaron a presión reducida. Se cromatografió el residuo en una columna de sílice usando un gradiente del 0-50% de EtOAc en hexano. Se obtuvo 2,3-dicloroquinolin-3-carbaldehído como un sólido amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,25 (1 H, s), 8,93 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J=8,6 Hz), 8,03 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,55 - 7,64 (1 H, t, J=8,0 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 226,0 y 227,9 (M+1)

20

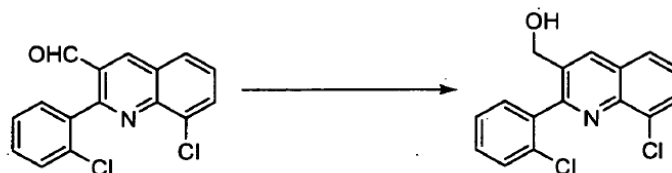
8-Cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-carbaldehído



30

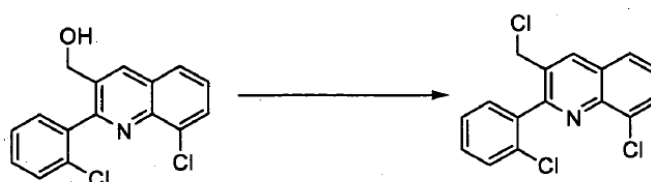
Preparado según el procedimiento A usando 2,8-dicloroquinolin-3-carbaldehído (1,70 g, 7,5 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (1,29 g, 8,25 mmol, 1,1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,430 g, 0,375 mmol, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (3,97 g, 37,5 mmol, 5 eq.) en acetonitrilo (57 ml) y agua (19 ml). Tras purificación, se obtuvo 8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-carbaldehído como un sólido amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,25 (1 H, s), 8,93 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J=8,6 Hz), 8,03 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,55 - 7,64 (1 H, t, J=8,0 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 302,0 y 304,0 (M+1)

(8-Cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanol



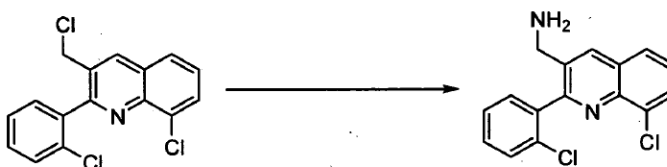
- 5 Preparado según el procedimiento B usando 2-(2-clorofenil)-8-cloroquinolin-3-carbaldehído (1,18 g, 3,9 mmol) y borohidruro de sodio (0,222 g, 5,86 mmol, 1,5 eq.) en THF (20 ml). Se obtuvo (2-(2-clorofenil)-8-cloroquinolin-3-il)metanol como un sólido amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,56 (1 H, s), 8,10 (1 H, dd, $J=8,2$, 1,2 Hz), 7,94 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,4 Hz), 7,63 (2 H, t, $J=7,8$ Hz), 7,44 - 7,59 (3 H, m), 5,54 (1 H, t, $J=5,3$ Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 304,0 y 306,1 ($M+1$)

8-Cloro-3-(clorometil)-2-(2-clorofenil)quinolina



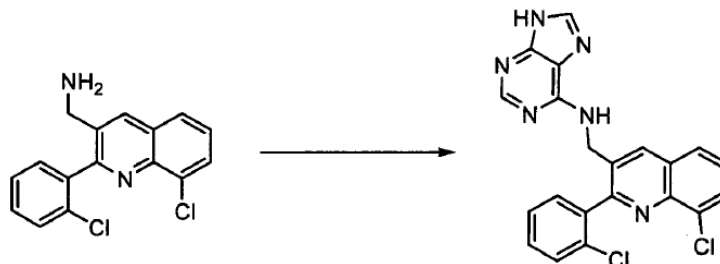
- 10 Preparado según el procedimiento C usando (2-(2-clorofenil)-8-cloroquinolin-3-il)metanol (0,675 g, 2,22 mmol) y SOCl_2 (0,81 ml). Se obtuvo 8-cloro-3-(cloro-metil)-2-(2-clorofenil)quinolina como una espuma de color amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,53 (1 H, s), 7,88 (1 H, dd, $J=8,2$, 1,2 Hz), 7,81 (1 H, dd, $J=7,4$, 1,2 Hz), 7,48 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 7,42 - 7,46 (1 H, m), 7,27 - 7,41 (3 H, m), 4,63 (1 H, d, $J=9,8$ Hz), 4,33 - 4,45 (1 H, m). Espectro de masas (ESI) m/e = 322,0 y 324,0 ($M+1$)

- 15 (8-Cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanamina



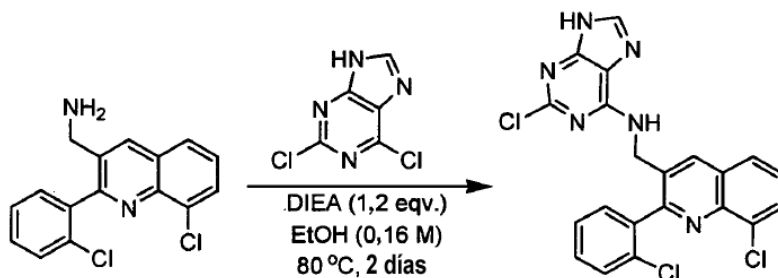
- 20 Preparado según el procedimiento E usando 8-cloro-3-(clorometil)-2-(2-cloro-fenil)quinolina (0,685 g, 2,12 mmol) y azida de sodio (1,10 g, 17 mmol, 8 eq.) en DMF (10 ml). Se sometió el producto intermedio resultante a trimetilfosfina (1,0 M) en THF (2,5 ml, 2,5 mmol, 1,2 eq.) en THF (8 ml) y agua (2 ml). Se obtuvo (8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanamina como un sólido de color amarillo claro. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,62 (1 H, s), 8,05 (1 H, dd, $J=8,6$, 1,2 Hz), 8,00 (1 H, dd, $J=7,4$, 1,2 Hz), 7,63 - 7,73 (2 H, m), 7,47 - 7,62 (3 H, m), 3,90 (1 H, s), 3,75 (1 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 303,1 y 305,0 ($M+1$)

N-((8-Cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



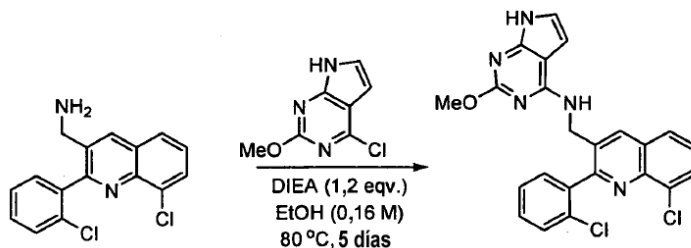
- 25 Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanamina (0,100 g, 0,33 mmol), 6-cloropurina (0,051 g, 0,33 mmol, 1 eq.) y DIEA (0,07 ml, 0,4 mmol, 1,2 eq.) en etanol (3 ml). Se obtuvo N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 68 nM], tras purificación, como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,37 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,00 (1 H, dd, $J=8,2$, 1,2 Hz), 7,93 (1 H, dd, $J=7,4$, 1,2 Hz), 7,42 - 7,67 (5 H, m). Espectro de masas (ESI) m/e = 421,0 y 423,1 ($M+1$)

Ejemplo 3: Preparación de 2-cloro-N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)-quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanamina (0,100 g, 0,33 mmol), 2,6-dicloropurina (0,062 g, 0,33 mmol, 1 eq.) y DIEA (0,07 ml, 0,4 mmol, 1,2 eq.) en etanol (5 ml). Se obtuvo 2-cloro-N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 615 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 7,96 (1 H, d, J=6,7 Hz), 7,60 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,61 (1 H, t, J=7,9 Hz), 7,54 (1 H, d, J=6,7 Hz), 7,50 (1 H, t, J=6,7 Hz), 7,44 (1 H, t, J=7,3 Hz), 4,62 (2 H, d, J=26,9 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 455,0 y 457,0 (M+1)

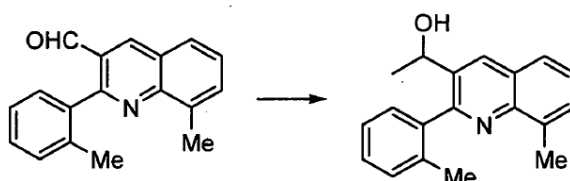
Ejemplo 4: Preparación de N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)-metil)-2-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanamina (0,100 g, 0,33 mmol), 4-cloro-2-metoxi-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,061 g, 0,33 mmol, 1 eq.) y DIEA (0,07 ml, 0,4 mmol, 1,2 eq.) en etanol (3 ml). Se obtuvo N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-2-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 5420 nM], tras purificación, como un sólido de color tostado. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,28 (1 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, J=8,4, 1,0 Hz), 7,94 - 7,99 (1 H, m), 7,94 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,40 - 7,65 (5 H, m), 6,88 (1 H, dd, J=3,3, 2,2 Hz), 6,47 (1 H, s), 4,59 (2 H, s), 3,67 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 450,1 y 452,0 (M+1)

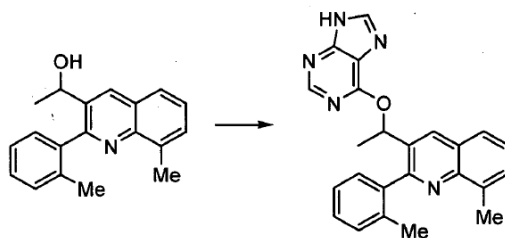
Ejemplo 5: Preparación de 3-(1-(9H-purin-6-iloxi)etil)-8-metil-2-o-tolilquinolina

1-(8-Metil-2-o-tolilquinolin-3-il)etanol



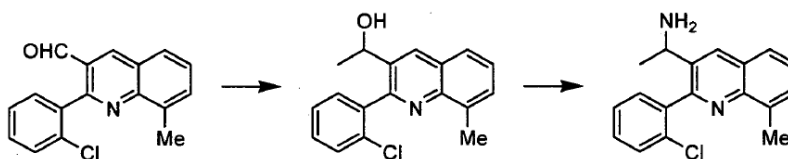
Preparado según el procedimiento K. A una mezcla de 8-metil-2-o-tolilquinolin-3-carbaldehído (434 mg, 1,7 mmol) en THF (6 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de MeMgCl (3 M, 2 eq., 1,1 ml) y se agitó la reacción durante la noche antes de extinguirse con disolución saturada de NH_4Cl . Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano, 1/1) para proporcionar 1-(8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)etanol como un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm 8,34 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,30 (m, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 278 (M + 1).

3-(1-(9H-Purin-6-iloxi)etil)-8-metil-2-o-tolilquinolina



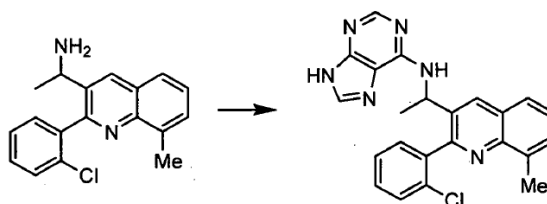
Preparado según el procedimiento K usando 1-(8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)-etanol, 3-(1-(9H-purin-6-iloxi)etil)-8-metil-2-o-tolilquinolina [Cl_{50} de PI3K δ = 12 nM]. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 13,3 (s, 1H), 8,60 (s, a, 1H), 8,36 (s, a, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02-7,21 (m, 4H), 6,28-6,41 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74 (s, a, 3H, mayoritario), 1,62 (s, a, 3H, minoritario). Espectro de masas (ESI) m/e = 396 (M + 1).

Ejemplo 6: Preparación de N-(1-(2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)-etil)-9H-purin-6-amina



Preparado mediante los procedimientos K, C y E: 1-(2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)etanamina. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 8,47 (s, mayoritario, 1H), 8,38 (s, minoritario, 1H), 7,40-7,74 (m, 7H), 4,19-4,21 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, minoritario, 3H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, mayoritario, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 297 (M + 1).

N-(1-(2-(2-Clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)-etil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H [Cl_{50} de PI3K δ = 31 nM]. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 10,21-10,32 (m, 1H), 8,40-8,78 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,19-7,56 (m, 6H), 5,46-5,58 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,6 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 415 (M + 1).

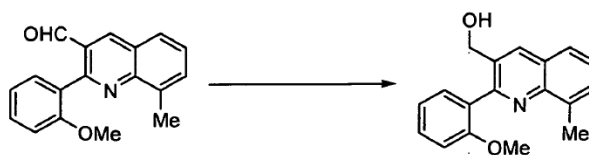
Ejemplo 7: Preparación de 3-((9H-purin-6-iloxi)metil)-2-(2-metoxi-fenil)-8-metilquinolina

2-(2-Metoxifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído



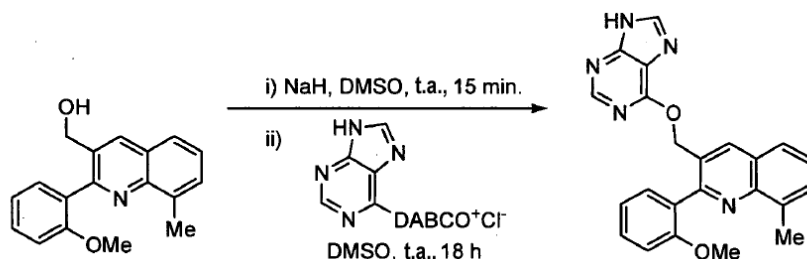
Preparado según el procedimiento A usando 2-cloro-8-metilquinolin-3-carbaldehído (0,206 g, 1 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (0,167 g, 1,1 mmol, 1,1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,058 g, 0,05 mmol, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (0,530 g, 5 mmol, 5 eq.) en acetonitrilo (7,5 ml) y agua (2,5 ml). Tras purificación, se obtuvo 2-(2-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído (0,250 g, 90%) como un sólido blanco. 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,86 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,85 (1 H, d, 3=7,1 Hz), 7,56 - 7,74 (3 H, m), 7,22 - 7,30 (2 H, m), 3,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 278,0 (M+1)

(2-(2-Metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metanol



Preparado según el procedimiento B usando 2-(2-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído (0,250 g, 0,9 mmol) y borohidruro de sodio (0,0378 g, 1,35 mmol, 1,5 eq.), en THF (5 ml). Se obtuvo 2-(2-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)-metanol como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,41 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J=7,0$ Hz), 7,50 - 7,59 (2 H, m), 7,33 (1 H, dd, $J=7,4$, 1,6 Hz), 7,22 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,16 (1 H, t, $J=7,2$ Hz), 5,37 (1 H, t, $J=5,5$ Hz), 3,79 (3 H, s), 2,72 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 280,1$ ($M+1$)

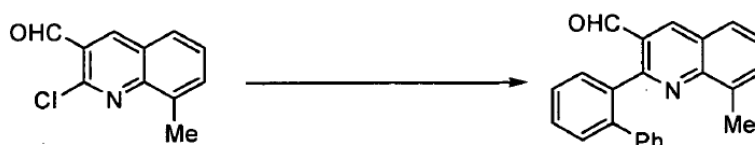
3-((9H-Purin-6-iloxi)metil)-2-(2-metoxifenil)-8-metilquinolina



Preparado según el procedimiento L modificado. Se agitaron 6-cloropurina (0,077 g, 0,5 mmol, 2 eq.) y DABCO (0,112 g, 1 mmol, 4 eq.) en DMSO (0,7 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. En un matraz independiente, se le añadió hidruro de sodio (0,040 g, 1 mmol, 4 eq.) en porciones a una disolución con agitación de 2-(2-metoxifenil)-8-metil-quinolin-3-il)metanol (0,070 g, 0,25 mmol) en DMSO (0,5 ml) y tras 30 minutos, se le añadió la sal de purina-DABCO a esta mezcla. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se aisló 3-((9H-purin-6-iloxi)metil)-2-(2-metoxifenil)-8-metilquinolina [Cl_{50} de $\text{PI3K}\delta = 38$ nM] como un sólido blanco, tras purificación, en una columna de sílice. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,41 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,65 (1 H, d, $J=7,0$ Hz), 7,49 - 7,56 (1 H, m), 7,34 - 7,46 (2 H, m), 7,12 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,03 (1 H, t, $J=7,2$ Hz), 5,58 (2 H, s), 3,72 (3 H, s), 2,69 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 398,2$ ($M+1$)

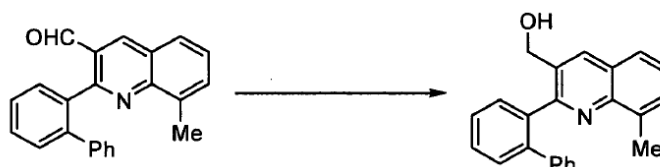
Ejemplo 8: Preparación de 3-((9H-Purin-6-iloxi)metil)-2-(bifenil)-8-metilquinolina:

2-(Bifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído



Preparado según el procedimiento A usando 2-cloro-8-metilquinolin-3-carbaldehído (0,206 g, 1 mmol), ácido 2-fenilbencenoborónico (0,218 g, 1,1 mmol, 1,1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,058 g, 0,05 mmol, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (0,530 g, 5 mmol, 5 eq.) en acetonitrilo (7,5 ml) y agua (2,5 ml). Tras purificación, se obtuvo 2-(2-bifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído (0,312 g, 97%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,71 (1 H, s), 8,66 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, $J=8,1$ Hz), 7,79 (1 H, d, $J=6,8$ Hz), 7,65 - 7,72 (2 H, m), 7,53 - 7,65 (3 H, m), 7,11 - 7,19 (3 H, m), 7,00 - 7,09 (2 H, m), 2,66 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 324,1$ ($M+1$)

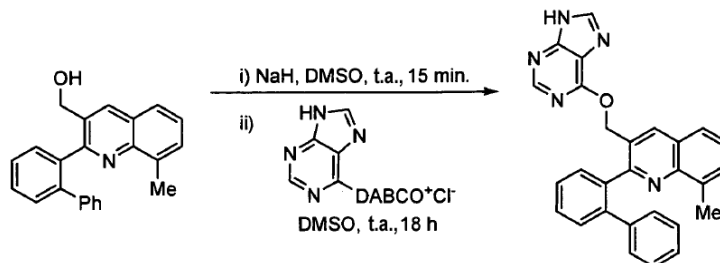
(2-(Bifenil)-8-metilquinolin-3-il)metanol



Preparado según el procedimiento B usando 2-(bifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído (0,312 g, 0,96 mmol) y borohidruro de sodio (0,055 g, 1,44 mmol, 1,5 eq.) en THF (5 ml). Se obtuvo (2-(bifenil)-8-metilquinolin-3-il)metanol

como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,55 - 7,62 (1 H, m), 7,48 - 7,55 (3 H, m), 7,44 (2 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,11 (5 H, s), 5,24 (1 H, t, $J=5,3$ Hz), 2,57 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 326,2$ ($M+1$)

3-((9H-Purin-6-iloxi)metil)-2-(bifenil)-8-metilquinolina



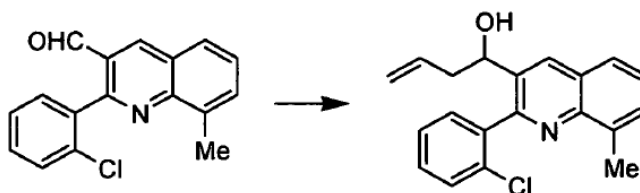
5

Preparado según el procedimiento L modificado: 6-Cloropurina (0,077 g, 0,5 mmol, 2 eq.) y DABCO (0,112 g, 1 mmol, 4 eq.) Se agitaron en DMSO (0,7 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. En un matraz independiente, se añadió en porciones hidruro de sodio (0,040 g, 1 mmol, 4 eq.) a una disolución con agitación de 2-(bifenil)-8-metilquinolin-3-il)metanol (0,081 g, 0,25 mmol) en DMSO (0,5 ml) y tras 30 minutos, se añadió a esta mezcla la sal de purina-DABCO. Se agitó la reacción a temperatura ambiente 18 h. Se aisló 3-((9H-Purin-6-iloxi)metil)-2-(bifenil)-8-metilquinolina [Cl_{50} de PI3K $\delta = 22$ nM] como un sólido blanco, tras purificación, en una columna de sílice. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,39 (1 H, s), 8,37 (2 H, d, $J=9,8$ Hz), 7,77 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,54 - 7,63 (2 H, m), 7,37 - 7,54 (4 H, m), 7,14 - 7,21 (2 H, m), 7,07 - 7,14 (3 H, m), 5,51 (1 H, d, $J=12,5$ Hz), 5,29 (1 H, d, $J=9,4$ Hz), 2,54 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 444,2$ ($M+1$)

10

15 Ejemplo 9: Preparación de 3-(1-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)but-3-enil)-2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina

1-(2-(2-Clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)but-3-en-1-ol

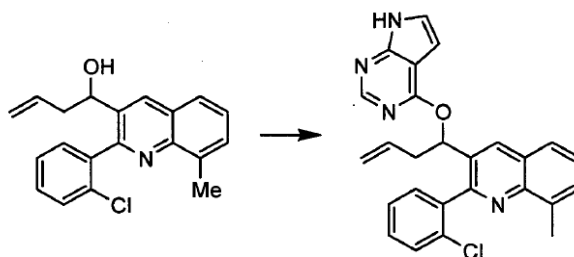


Preparado según el procedimiento K: A una disolución de 2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído (1,4 g, 5 mmol) en THF (20 ml) a 0°C bajo N_2 se le añadió gota a gota una disolución de bromuro de alil magnesio (1 M, 1,1 eq., 5,5 ml) en THF y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc (50 ml) y H_2O (30 ml), se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc a del 0% al 25%/hexano) para proporcionar 1-(2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)but-3-en-1-ol como un aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,45 (s, mayoritario, 1H), 8,40 (s, minoritario, 1H), 7,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43-7,60 (m, 6H), 5,56-5,73 (m, 1H), 4,96-5,17 (m, 2H), 4,80-4,84 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,34-2,59 (m, 2H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 324$ ($M + 1$).

20

25

3-(1-(7H-Pirroló[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)but-3-enil)-2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina

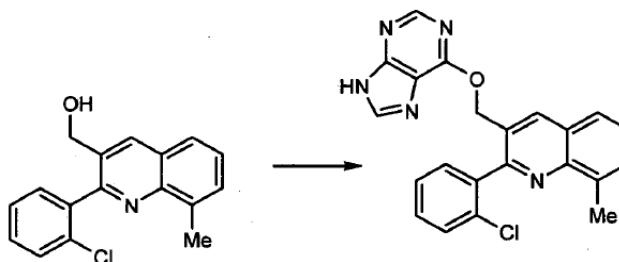


Preparado según el procedimiento L. Se agitó una mezcla de 4-cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (474 mg, 3,1 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (694 mg, 6,2 mmol) en DMSO anhidro (4,5 ml) a t.a. durante 5 h y luego se añadió mediante una cánula a una mezcla de 1-(2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)but-3-en-1-ol (500 mg, 1,5 mmol) e hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (180 mg, 4,5 mmol) en DMSO (3 ml) que se había agitado durante 30 min a t.a. y 30 min a 50°C antes de la adición. Se agitó la mezcla a t.a. durante 6 h antes de la adición de

30

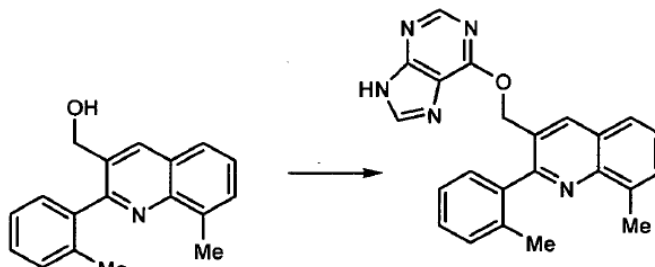
agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (4 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH, 50/1) para proporcionar 3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)but-3-enil)-2-(2-clorofenil)-8-metil-quinolina [Cl_{50} de PI3K δ = 28 nM] como un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 10,20 (s, a, 1H), 8,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15-7,64 (m, 8H), 6,59-6,62 (m, 1H), 6,34-6,37 (m, 1H), 5,64-5,79 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 2,74 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 441 (M + 1).

Ejemplo 10: 3-((9H-Purin-6-iloxi)metil)-2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina



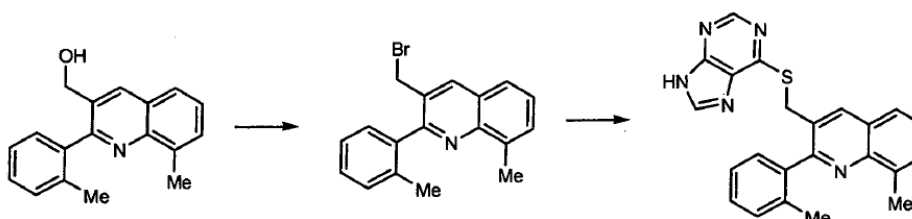
Preparado según el procedimiento L. Se agitó una mezcla de 6-cloropurina (75 mg, 0,49 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (109 mg, 0,97 mmol) en DMSO (0,5 ml) a t.a. durante 5 h y luego se añadió mediante una cánula a una mezcla de (2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metanol (69 mg, 0,24 mmol) e hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (39 mg, 0,97 mmol) en DMSO (0,5 ml) que se había agitado a t.a. durante 15 min antes de la adición. Se agitó la mezcla a t.a. durante 3,5 h, se enfrió hasta 0°C, y se le añadió H_2O (5 ml) cuidadosamente. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el aceite de color amarillo resultante en CH_2Cl_2 , se evaporó sobre gel de sílice (desactivada con NH_3 2 M en MeOH) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Si 25+M) eluyendo con NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2 (5%) para proporcionar un sólido blanco [Cl_{50} de PI3K δ = 25 nM]. EM (ESI+) m/z = 402,0 (M+1).

Ejemplo 11: 3-((9H-Purin-6-iloxi)metil)-8-metil-2-o-tolilquinolina



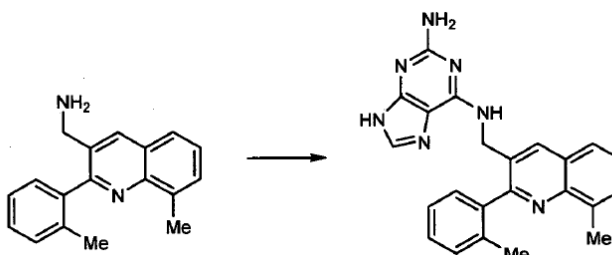
Preparado según el procedimiento L. Se agitó una mezcla de 6-cloropurina (110 mg, 0,71 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (160 mg, 1,43 mmol) en DMSO (0,7 ml) a t.a. durante 4 h y luego se añadió mediante una cánula a una mezcla de (8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metanol (94 mg, 0,36 mmol) e hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (57 mg, 1,43 mmol) en DMSO (1 ml) que se había agitado a t.a. durante 15 min antes de la adición. Se agitó la mezcla a t.a. durante 3,5 h, se neutralizó mediante la adición de ácido acético glacial, se diluyó con salmuera (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el aceite de color amarillo resultante en CH_2Cl_2 , se evaporó sobre gel de sílice (desactivada con NH_3 2 M en MeOH) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Si 25+M) eluyendo con NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2 (5%) para proporcionar un sólido blanco [Cl_{50} de PI3K δ = 27 nM]. EM (APCI+) m/z = 282,3 (M+1).

Ejemplo 12: 3-((9H-Purin-6-iltio)metil)-8-metil-2-o-tolilquinolina



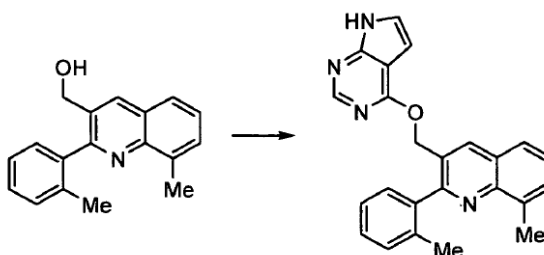
Se le añadió tetrabromuro de carbono sólido (429 mg, 1,29 mmol) a una mezcla de (8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metanol (227 mg, 0,86 mmol) y trifenilfosfina (339 mg, 1,29 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C , y se agitó la mezcla a 0°C durante 0,5 h. Se concentró la mezcla en bruto a presión reducida, se evaporó sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Si 25+M) eluyendo con EtOAc/hexano (a del 0% al 10%) para proporcionar un sólido blanquecino; se usó sin purificación adicional, EM (ESI+) $m/z = 326,0$ (M). Se le añadió una disolución acuosa 2,0 M de hidróxido de sodio (0,86 ml, 1,72 mmol) a una mezcla de 3-(bromometil)-8-metil-2-o-tolilquinolina (140 mg, 0,43 mmol) y 6-mercaptapurina monohidratada (146 mg, 0,86 mmol) en THF (1,6 ml) y se calentó la mezcla bifásica a reflujo durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C , se neutralizó mediante la adición de HCl acuoso 1 N, se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con THF (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el sólido de color amarillo resultante en THF/DMSO, se evaporó sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Si 25+M) eluyendo con acetona/hexano (a del 20% al 50%). Se recrystalizó el sólido blanquecino resultante en THF/MeOH para proporcionar un sólido blanco [Cl_{50} de PI3K $\delta = 889$ nM]. EM (ESI+) $m/z = 398,1$ (M+1).

Ejemplo 13: N6-((8-Metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-2,6-diamina.



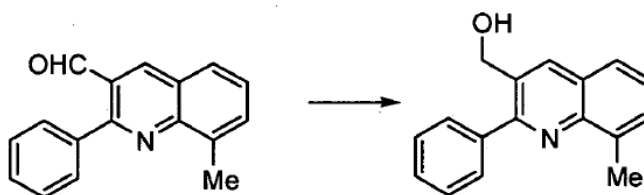
Se calentó una mezcla de (8-metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metanamina (40 mg, 0,15 mmol), 2-amino-6-cloropurina (52 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (42 μl , 0,30 mmol) en i-PrOH (0,8 ml) en un reactor de microondas a 150°C cuatro veces durante 20 min. Se repartió la mezcla entre NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml) y EtOAc (15 ml), se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el aceite de color amarillo resultante en CH_2Cl_2 , se evaporó sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Si 25+M) eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (a del 5% al 10%) para proporcionar un sólido blanco. Se purificó el compuesto adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (Gilson) eluyendo con $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{TFA}$ para proporcionar un sólido blanco [Cl_{50} de PI3K $\delta = 82$ nM]. EM (ESI+) $m/z = 396,2$ (M+1).

Ejemplo 14: Preparación de 3-(1-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)but-3-enil)-2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina



Preparado según el procedimiento L [Cl_{50} de PI3K $\delta = 56$ nM]. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,0 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,22-7,37 (m, 5H), 6,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 381$ (M + 1).

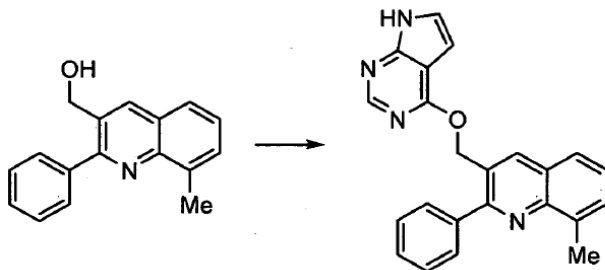
Ejemplo 15: Preparación de 3-((7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)metil)-8-metil-2-fenilquinolina
(8-Metil-2-fenilquinolin-3-il)metanol



Preparado según los procedimientos A y B. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,45 (s, 1H), 7,86-7,88 (d, 1H), 7,71-7,72 (m, 2H),

7,61-7,62 (d, 1H), 7,49-7,53 (m, 4H), 5,47- 5,48 (t, 1H), 4,64-4,65 (d, J=5 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e- 250 (M+1).

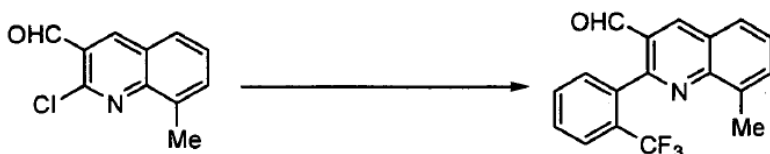
3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)metil)-8-metil-2-fenilquinolina



Preparado según el procedimiento L [Cl₅₀ de PI3Kδ = 68 nM]. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89-7,01 (d, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 7,67-7,68 (d, 1H), 7,47-7,55 (m, 5H), 7,37-7,38 (d, J=5 Hz, 1H), 6,53-6,54 (d, J=5 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 2,74 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e= 367 (M+1).

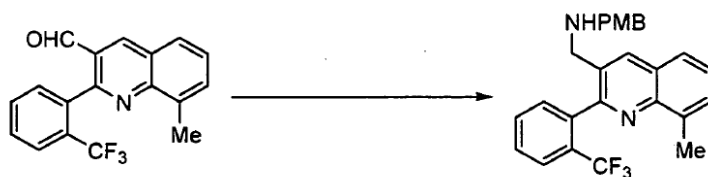
Ejemplo 16: Preparación de N-((8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)-quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina:

8-Metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-carbaldehído



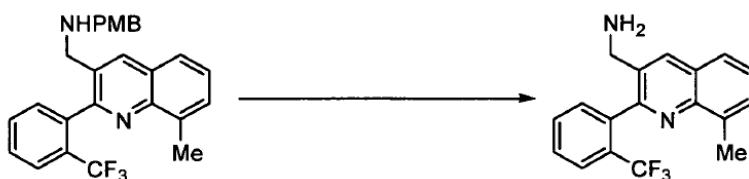
Preparado según el procedimiento A usando 2-cloro-8-metilquinolin-3-carbaldehído (2,0 g, 9,73 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (2,032 g, 10,7 mmol, 1,1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (562 mg, 5% mmol) y carbonato de sodio (5,15 g, 48,6 mol, 5 eq.) en MeCN (75 ml) y agua (25 ml). Tras purificación, se obtuvo 8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-carbaldehído como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 9,93 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,93 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,85 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,72 - 7,82 (2 H, m), 7,64 - 7,71 (1 H, m), 7,59 (1 H, d, J=7,3 Hz), 2,67 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 316,1 (M + 1).

N-(4-Metoxibencil)(8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)-metanamina



Preparado según el procedimiento F usando 8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)-quinolin-3-carbaldehído (1 g, 3,17 mmol), DCE (16 ml), PMBNH₂ (0,62 ml, 4,75 mmol, 1,5 eq.) y NaBH(OAc)₃ (2,0166 g, 9,52 mmol, 3 eq.). Tras purificación, se obtuvo N-(4-metoxibencil)(8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)-quinolin-3-il)metanamina como un jarabe de color amarillo claro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (1 H, s), 7,87 (2 H, t, J=7,2 Hz), 7,64 - 7,77 (2 H, m), 7,48 - 7,62 (3 H, m), 7,14 (2 H, d, J=8,6 Hz), 6,81 (2 H, d, J=8,6 Hz), 3,71 (3 H, s), 3,44 - 3,62 (4 H, m), 2,61 (3 H, s), 2,54 (1 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 437,2 (M + 1).

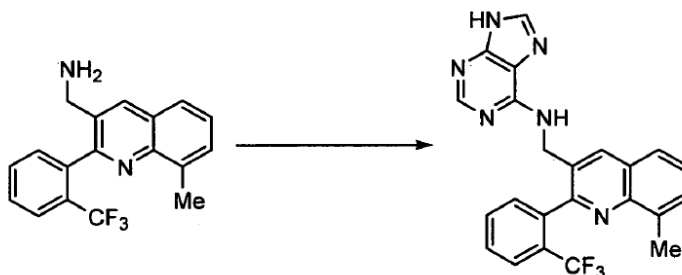
(8-Metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanamina



Preparado según el procedimiento G usando N-(4-metoxibencil)(8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanamina (1,1427 g, 2,62 mmol, 1 eq.) y nitrato de amonio-cerio (IV) (3,59 g, 6,55 mmol, 2,5 eq.) en CH₃CN-

H₂O (2:1, 12 ml). Tras purificación, se obtuvo (8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanamina como un jarabe de color marrón. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,84 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,67 - 7,81 (2 H, m), 7,47 - 7,62 (3 H, m), 3,46 - 3,70 (2 H, m), 2,61 (3 H, s), 1,86 (2 H, s. a.). Espectro de masas (ESI) m/e = 317,0 (M + 1)

5 N-((8-Metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanamina (0,1 g, 0,316 mmol, 1 eq.) en EtOH (2 ml) que se trató con ¹Pr₂NEt (0,07 ml, 0,4 mmol, 1,2 eq.) seguido por 6-cloropurina (0,049 g, 0,317 mmol, 1 eq.). Tras purificación, N-((8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un jarabe de color amarillo. Se trituró el jarabe de color amarillo con CH₂Cl₂ y se filtró para proporcionar N-((8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl₅₀ de PI3Kδ = 91 nM] como un jarabe de color amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 12,93 (1 H, s), 7,98 - 8,31 (4 H, m), 7,90 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,74 - 7,82 (2 H, m), 7,69 (2 H, t, J=6,5 Hz), 7,59 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,42 - 7,52 (1 H, m), 4,42 - 4,77 (2 H, m), 2,62 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 435,1 (M + 1).

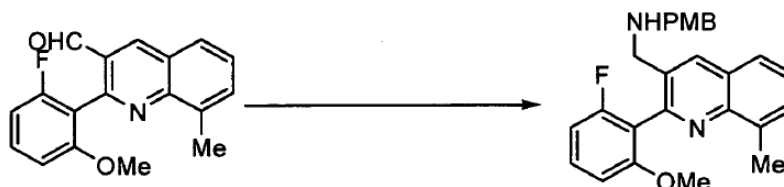
15 Ejemplo 17: Preparación de N-((2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina:

2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído



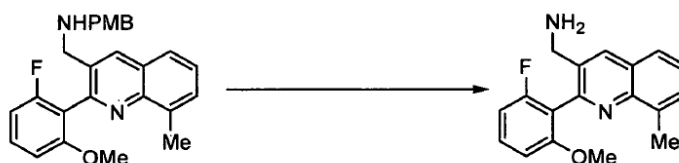
Preparado según el procedimiento A usando 2-cloro-8-metilquinolin-3-carbaldehído (1,07 g, 5,21 mmol), ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (0,9738 g, 5,73 mmol, 1,1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,3011 g, 5% en mmol) y carbonato de sodio (2,76 g, 26,1 mmol, 5 eq.) en MeCN (37,5 ml) y agua (12,5 ml). Tras purificación, se obtuvo 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 9,88 (1 H, s), 8,95 (1 H, s), 8,10 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,82 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,62 - 7,69 (1 H, m), 7,49 - 7,59 (1 H, m), 6,96 - 7,10 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 2,70 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 296,0 (M + 1).

N-(4-Metoxibencil)(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)-metanamina



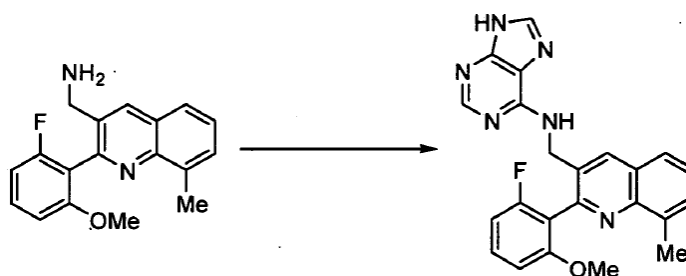
Preparado según el procedimiento F usando 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-carbaldehído (1,086 g, 3,68 mmol), DCE (18 ml), PMBNH₂ (0,95 ml, 7,36 mmol, 2,0 eq.) y NaBH(OAc)₃ (2,3387 g, 11,03 mmol, 3 eq.) Tras purificación, se obtuvo N-(4-metoxibencil)(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)-metanamina como un jarabe de color amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 8,42 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,55 - 7,62 (1 H, m), 7,43 - 7,54 (2 H, m), 7,13 (2 H, d, J=8,6 Hz), 6,90 - 7,01 (2 H, m), 6,77 - 6,85 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,47 - 3,62 (4 H, m), 2,64 (3 H, s), 2,43 (1 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 417,3 (M + 1).

(2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metanamina



Preparado según el procedimiento G usando N-(4-metoxibencil)(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metanamina (1,1795 g, 2,8320 mmol, 1 eq.) y nitrato de amonio-cerio (IV) (5,434 g, 9,912 mmol, 3,5 eq.) en $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 13 ml). Tras purificación, se obtuvo 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metanamina como un sólido pegajoso de color amarillo. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,41 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 7,55 - 7,60 (1 H, m), 7,45 - 7,54 (2 H, m), 7,03 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 6,92 - 7,00 (1 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,59 (2 H, q, $J=16,6$ Hz), 2,64 (3 H, s), 1,88 (2 H, s. a.). Espectro de masas (ESI) $m/e = 297,1$ ($M + 1$).

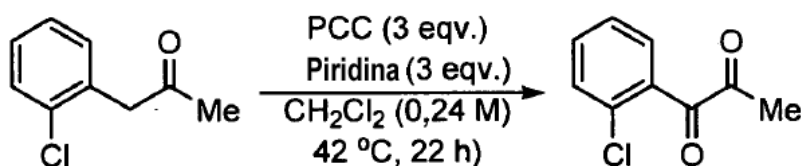
N-((2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metanamina (0,1000 g, 0,337 mmol, 1 eq.) en EtOH (2 ml) que se trató con $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,0764 ml, 0,439 mmol, 1,3 eq.) seguido por 6-cloropurina (0,0522 g, 0,337 mmol, 1 eq.). Tras purificación, se obtuvo N-((8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un jarabe de color amarillo. Se trituró el jarabe de color amarillo con CH_2Cl_2 y se filtró para proporcionar N-((2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un jarabe de color amarillo. Se trituró el jarabe de color amarillo con CH_2Cl_2 y se filtró el sólido resultante para proporcionar N-((2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de $\text{PI3K}\delta = 651$ nM] como un sólido blanco. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,58 (1 H, d, $J=7,0$ Hz), 7,40 $\leftrightarrow$ 7,51 (2 H, m), 6,87 - 7,02 (2 H, m), 4,64 (2 H, s. a.), 3,74 (3 H, s), 2,64 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 415,1$ ($M + 1$).

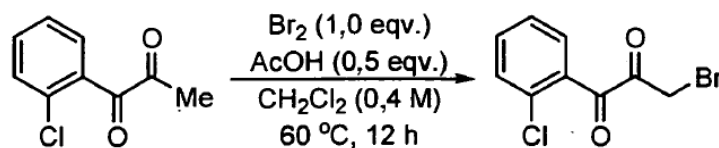
Ejemplos 18 y 19: N-((3-(2-clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)-metil)-9H-purin-6-amina y N-((3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)-metil)-9H-purin-6-amina:

1-(2-Clorofenil)propano-1,2-diona



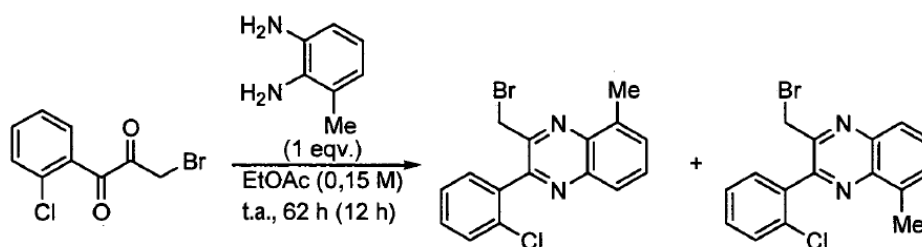
A una disolución de 2-clorofenilacetona (7,14 g, 42 mmol) en CH_2Cl_2 (184 ml), se le añadieron PCC (27 g, 127 mmol, 3 eq.) y piridina (10 ml, 127 mmol, 3 eq.) en tres porciones a lo largo de cinco horas a reflujo con agitación vigorosa. Tras completarse la adición, se puso la mezcla a reflujo adicionalmente con agitación vigorosa durante 21,5 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de gel de sílice, se lavó el lecho con CH_2Cl_2 , y se concentró a presión reducida para proporcionar un jarabe de color rojo oscuro. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 120 g usando un gradiente del 0-15% de EtOAc en hexano a lo largo de 40 min como eluyente para proporcionar 1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona como un líquido de color amarillo. ^1H -RMN (cloroformo- d) δ ppm 7,66 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,8 Hz), 7,48 - 7,54 (1 H, m), 7,37 - 7,46 (2 H, m), 2,58 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 182,9$ ($M + 1$).

3-Bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona



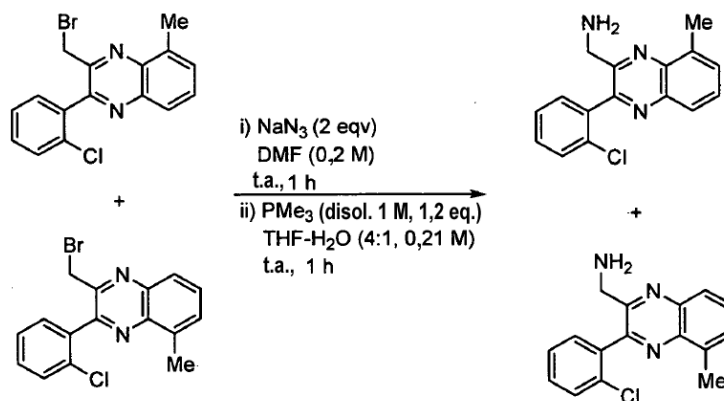
Se calentó una mezcla de 1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona (1,2592 g, 6,9 mmol), ácido acético glacial (0,20 ml, 3,4 mmol, 0,5 eq.) y bromo (0,35 ml, 6,8 mmol, 1 eq.) en CHCl_3 (17 ml) a 60°C durante 12 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar 3-bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona como un líquido de color amarillo. Se continuó con el líquido de color amarillo en bruto sin purificación para la siguiente etapa. ^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm 7,71 (1 H, dd, $J=7,8, 1,6$ Hz), 7,53 - 7,59 (1 H, m), 7,40 - 7,49 (2 H, m), 4,52 (2 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 261,0$ [$\text{M}+1$ (^{79}Br)] y 262,9 [$\text{M}+1$ (^{81}Br)].

3-(Bromometil)-2-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalina



A una disolución de 3-bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona (1,8030 g, 6,895 mmol) en EtOAc (46 ml) se le añadió 2,3-diaminotolueno (0,8423 g, 6,895 mmol, 1,0 eq.) como un sólido y la mezcla estuvo a t.a. durante 62 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar una mezcla de 3-(bromometil)-2-(2-cloro-fenil)-5-metilquinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-metil-quinoxalina como un jarabe de color rojo (2,3845 g, 99,48%). Se continuó con el jarabe de color rojo en bruto sin purificación para la siguiente etapa. Espectro de masas (ESI) $m/e = 347,0$ [$\text{M}+1$ (^{79}Br)] y 349,0 [$\text{M}+1$ (^{81}Br)].

(3-(2-Clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metanamina y (3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metanamina

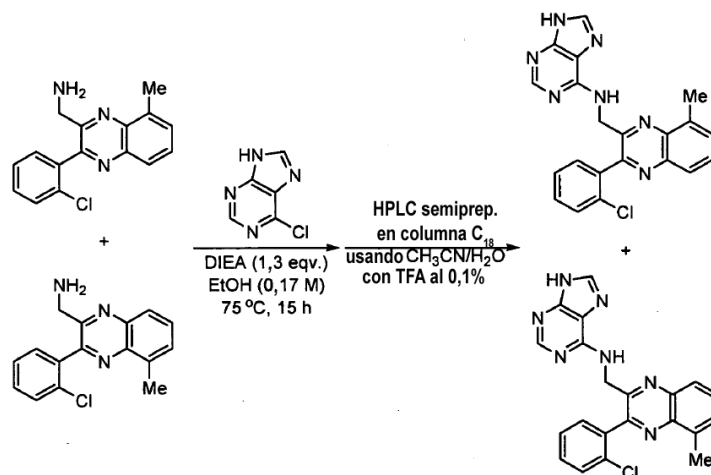


A una disolución con agitación de 3-(bromometil)-2-(2-clorofenil)-5-metil-quinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalina (1,1204 g, 3,223 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió azida de sodio (0,4190 g, 6,446 mmol, 2 eq.) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de 3-(azidometil)-2-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalina y 2-(azidometil)-3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalina. Se continuó en bruto con la mezcla en bruto sin purificación para la siguiente etapa. Espectro de masas (ESI) $m/e = 310,0$ ($\text{M}+1$).

A una disolución con agitación de 3-(azidometil)-2-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalina y 2-(azidometil)-3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalina (0,9983 g, 3,22 mmol) en THF- H_2O (4: 1, 15 ml) se le añadió gota a gota trimetilfosfina, disolución 1,0 M en THF (3,8700 ml, 3,87 mmol, 1,2 eq.) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. A la mezcla se le añadió EtOAc (100 ml) y se extrajo la mezcla con HCl 1 N (2 x 50 ml). Se neutralizaron los extractos combinados con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un jarabe oscuro. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna una columna Redi-Sep de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min como eluyente para proporcionar una mezcla de (3-(2-

clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metanamina y (3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metanamina. Espectro de masas (ESI) $m/e = 284,0$ ($M+1$).

N-((3-(2-Clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina y N-((3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó una mezcla de la 6-cloropurina (0,126 g, 0,813 mmol, 1 eq.), (3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metanamina (0,2308 g, 0,813 mmol, 1 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (0,184 ml, 1,06 mmol, 1,3 eq.) en EtOH (5 ml) a 75°C durante 15 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar un jarabe de color verde. Se purificó el jarabe de color verde mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min como eluyente para proporcionar una mezcla de N-((3-(2-clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina y N-((3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color naranja. Se suspendió el sólido de color naranja en CH_2Cl_2 y se filtró para proporcionar una mezcla de N-((3-(2-clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina y N-((3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino. Se disolvió el sólido blanco en DMSO (3 ml) y se purificó mediante HPLC semiprep. en una columna C18 usando un gradiente del 20-70% de CH_3CN (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 40 min como eluyente para proporcionar N-((3-(2-clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de $\text{PI3K}\delta = 325$ nM] como un sólido blanquecino como una sal de TFA y N-((3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de $\text{PI3K}\delta = 66$ nM] como un sólido blanquecino como una sal de TFA. Ejemplo 18: ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,50 (1 H, s), 8,27 (2 H, s), 7,95 (1 H, d, $J=7,9$ Hz), 7,75 - 7,80 (1 H, m), 7,72 - 7,75 (1 H, m), 7,61 - 7,66 (2 H, m), 7,53 - 7,58 (1 H, m), 7,47 - 7,53 (1 H, m), 4,89 (2 H, s), 3,17 (1 H, s), 2,61 (3 H, s); Espectro de masas (ESI) $m/e = 402,1$ ($M+1$); HPLC: un pico a 6,439 min. Ejemplo 19: ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,42 (1 H, s. a.), 8,18 - 8,31 (2 H, m), 7,94 (1 H, d, $J=7,9$ Hz), 7,76 - 7,82 (1 H, m), 7,71 - 7,75 (1 H, m), 7,67 (1 H, dd, $J=7,3$, 1,8 Hz), 7,63 (1 H, d, $J=7,9$ Hz), 7,52 - 7,57 (1 H, m), 7,48 - 7,52 (1 H, m), 4,87 (2 H, s. a.), 2,70 (3 H, s); Espectro de masas (ESI) $m/e = 402,1$ ($M+1$); HPLC: un pico a 6,758 min.

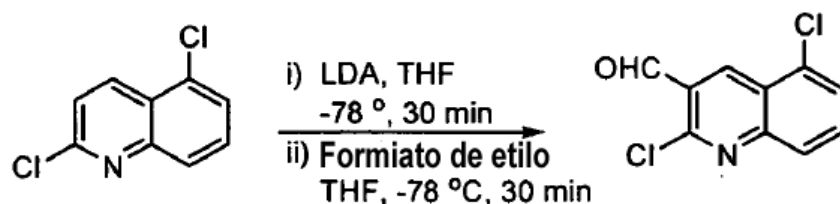
Ejemplo 20: 4-((8-Metil-2-o-tolilquinolin-3-il)metoxi)-5H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona



A una disolución de 3-((7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)metil)-8-metil-2-o-tolilquinolina (120 mg, 0,316 mmol) en AcOH (4 ml) y t-BuOH (2,43 ml) bajo N_2 se le añadió bromuro-perbromuro de piridinio (303 mg, 0,947 mmol) en una porción. Tras agitación a temperatura ambiente durante 5 h se eliminaron los disolventes, y se suspendieron los sólidos restantes en H_2O y se extrajo con acetato de etilo, tras secar con salmuera y MgSO_4 , se disolvió el sólido seco en bruto en THF (8 ml) seguido por 5 ml de una disolución saturada de NH_4Cl , esto estuvo seguido a su vez por polvo de Zn (528 mg, 26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se cromatografió {elución en gradiente con DCM/(DCM/MeOH/ NH_4OH) 89:9:1}. Se recrystalizó el sólido en DCM para proporcionar el producto puro [Cl_{50} de $\text{PI3K}\delta = 349$ nM]. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,29 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,65 (1 H, d, $J=7,0$ Hz), 7,51 - 7,57 (1 H, m), 7,30 - 7,35 (3 H, m), 7,22 - 7,29 (1 H, m), 3,47 (2 H, s), 2,67 (3 H, s), 2,09 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 397,1$ [$M+1$].

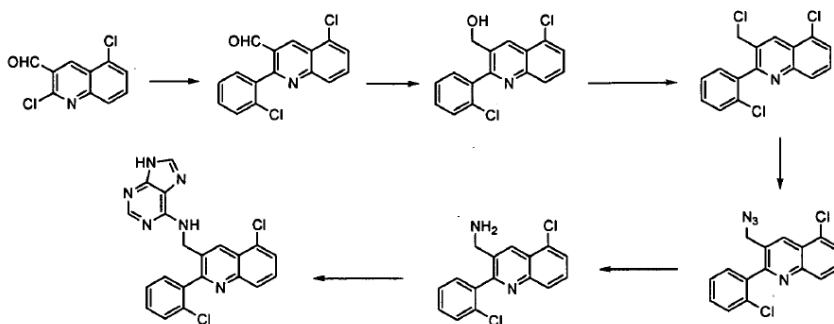
Ejemplo 21:

2,5-Dicloroquinolin-3-carbaldehído (1)



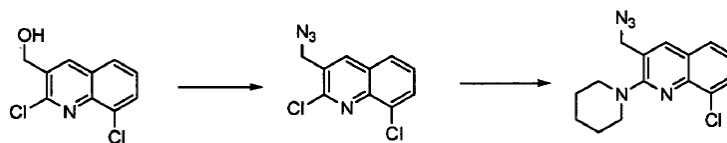
A una disolución fría de diisopropilamina (6,6 ml, 1,1 eq.) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota una disolución de BuⁿLi (1,1 eq., 2,5 M, 18,7 ml) en hexano a -20°C. Se mantuvo la disolución de LDA resultante en 0°C durante 30 min y se enfrió hasta -78°C antes de la adición de una disolución de 1 (8,4 g, 42,4 mmol) en THF (44 ml) gota a gota. Se controló la temperatura por debajo de -72°C mediante el ajuste de la velocidad de adición (15 min). La reacción era una disolución transparente al comienzo pero se convirtió en una suspensión tras 25 min. Tras otros 5 min, se añadió DMF (5,0 ml) gota a gota. Tras 30 min, se extinguió la reacción con NH₄Cl y se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente dio un sólido blanco que se lavó con hexano (3 x 50 ml). Se obtuvo un sólido blanco (7,47 g). Se concentraron los lavados de hexano combinados y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/hexano, 3/2) para dar 500 mg adicionales. En global, 7,97 g, 83%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,60 (1 H, s), 9,17 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,82 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 226,0 y 228 (M+1).

N-((5-Cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina (2)



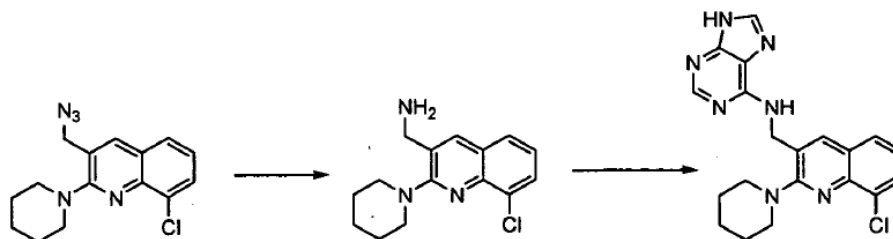
Se preparó el compuesto 2 a partir de 1 según los procedimientos A, B, C, D, E, y H. ¹H-RMN (400 Hz, DMSO-d⁶) δ 9,68 (s, a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,28 (m, 5H), 4,91 (s, 2H). Espectro de masas (ESI) m/e = 422 (M + 1).

3-(Azidometil)-8-cloro-2-(piperidin-1-il)quinolina



Se trató una disolución de (2,8-dicloroquinolin-3-il)metanol (228 mg, 1 mmol) en CHCl₃ (4 ml) con SOCl₂ (0,36 ml, 5 eq.) gota a gota, y se agitó la reacción a t.a. durante 2 h antes de la eliminación de los disolventes y se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO₃. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se secó el residuo a vacío. Se disolvió el residuo en DMSO (2 ml) y se trató con NaN₃ (72 mg, 1,1 eq.) a t.a. CL-EM mostró que se completó tras 4 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (2 ml) y agua (1 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (5 ml) una vez y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un sólido de color amarillo pálido como 3-(azidometil)-2,8-dicloroquinolina (215 mg, 85%, 2 etapas). Este sólido (50 mg, 0,2 mmol) en DCM (2 ml) se trató con piperidina (143 µl, 7,3 eq.) en EtOH (2 ml) a reflujo durante la noche. Se sometió la reacción a tratamiento final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano, 1/5) para dar un sólido de color amarillo (30 mg, 50%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,01 (1 H, s), 7,62 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,53 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,02 (2H, s), 3,26-3,23 (m, 4H), 1,74-1,58 (m, 6H). Espectro de masas (ESI) m/e = 302 (M+1).

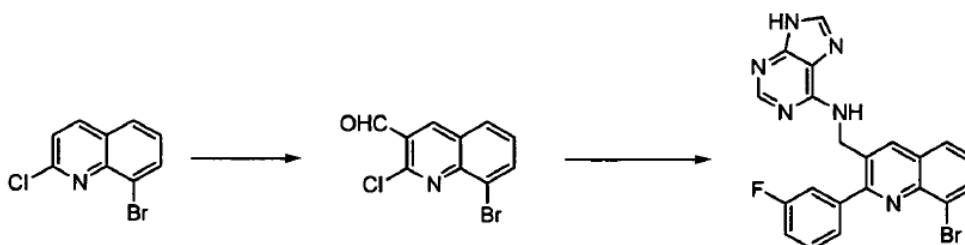
N-((8-Cloro-2-(piperidin-1-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



5

Se disolvió 3-(azidometil)-8-cloro-2-(piperidin-1-il)quinolina (30 mg, 0,1 mmol) en MeOH (1 ml) y se trató con Pd-C al 10% (5% en peso) y entonces se agitó la mezcla bajo globo de H₂ durante la noche. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite™ seguido por la eliminación de los disolventes para dar (8-cloro-2-(piperidin-1-il)-quinolin-3-il)metanamina como un aceite incoloro. Se preparó N-((8-cloro-2-(piperidin-1-il)-quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina según el procedimiento H. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 5,43 (2H, s), 3,90 (m, 4H), 2,23 (m, 4H), 1,84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI) m/e = 394 (M+1).

N-((8-Bromo-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



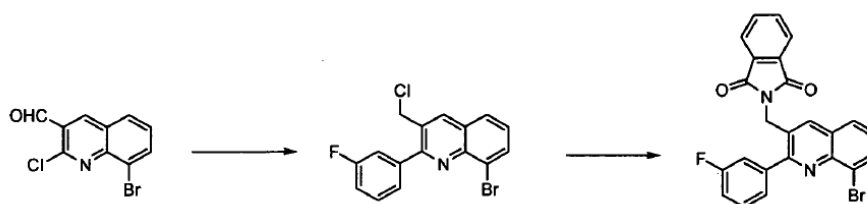
10

Se preparó 8-bromo-2-cloroquinolin-3-carbaldehído de manera similar a 1 a partir de 8-bromo-2-cloroquinolina. Se preparó N-((8-bromo-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina según los procedimientos A, B, C, D, E y H. ¹H-RMN (400 Hz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, a, 2H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 3H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 4,95 (s, 2H). Espectro de masas (ESI) m/e = 449, 451 (M + 1).

15

Ejemplo 22:

2-((8-Bromo-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)isindolin-1,3-diona

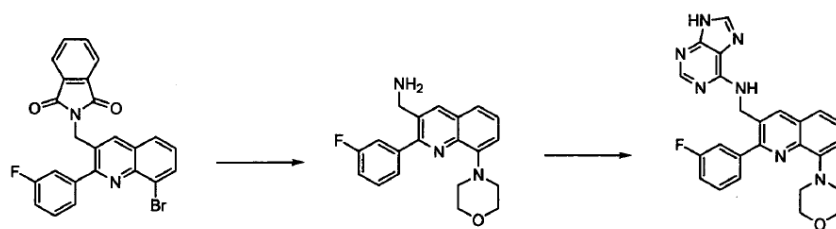


20

Se preparó 8-Bromo-3-(clorometil)-2-(3-fluorofenil)quinolina según los procedimientos A, B y C. Se trató una disolución de 8-bromo-3-(clorometil)-2-(3-fluoro-fenil)-quinolina (1,15 g, 3,3 mmol) en DMF (10 ml) con sal de potasio de ftalimida (1,52 g, 2,5 eq.) a t.a. Tras pasar la noche, se diluyó la reacción con agua. La filtración dio un sólido que se lavó con agua y MeOH caliente y se secó para dar un sólido blanco. ¹H-RMN (400 Hz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,15-7,84 (m, 7H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,39-7,35 (m, 1H), 4,98 (s, 2H). Espectro de masas (ESI) m/e = 461, 463 (M + 1).

25

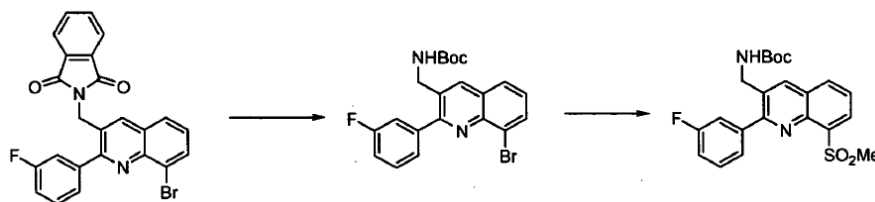
N-((2-(3-Fluorofenil)-8-morfolinoquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se calentó hasta 120°C una mezcla de 2-((8-bromo-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona (100 mg, 0,22 mmol), BINAP racémico (16,2 mg, 0,12 eq.), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,05 eq.), NaOBu^t (29,2 mg, 1,4 eq.) y morfolina (38 mg, 2 eq.) en dioxano (2 ml) bajo N₂ durante 8 h. CL-EM mostró una mezcla de material de partida y producto. A la reacción se le añadieron los reactantes de nuevo. Se calentó adicionalmente la reacción durante 2 h antes de repartirse entre agua y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa una vez con EtOAc y se acidificó hasta pH 2 mediante HCl 3 N y se extrajo con DCM (5 ml x 3). La eliminación del disolvente dio una espuma, que se trató con NH₂NH₂ (0,5 ml) en EtOH (2 ml) a reflujo. Se eliminaron los disolventes y se sometió el residuo a tratamiento final y se purificó mediante el sistema Combiflash (DCM/MeOH/Et₃N, 20/1/0,1). Se obtuvo un sólido blanco como (2-(3-fluorofenil)-8-morfolinoquinolin-3-il)metanamina. Se preparó N-((2-(3-fluorofenil)-8-morfolinoquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina según los procedimientos H. ¹H-RMN (400 Hz, CD₃OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,02 (s, 4H). Espectro de masas (ESI) m/e = 456 (M + 1).

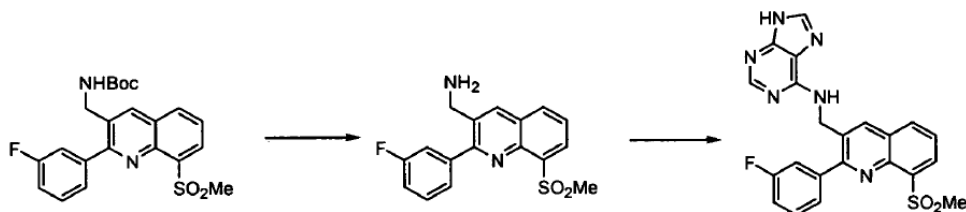
Ejemplo 23:

(2-(3-Fluorofenil)-8-(metilsulfonil)quinolin-3-il)metil-carbamato de terc-butilo



Se trató 2-((8-Bromo-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona (1,1 g, 2,4 mmol) en EtOH (10 ml) con NH₂NH₂ (0,75 ml, 10 eq.) a reflujo durante 30 min. Tras enfriar hasta t.a., se filtró el subproducto y se lavó con MeOH. Se concentró el filtrado y se purificó mediante el sistema Combiflash (DCM/MeOH, 20/1) para dar un sólido blanquecino como amina (720 mg, 91%). Se calentó hasta 80°C una mezcla de amina (500 mg, 1,5 mmol), BoC₂O (362 mg, 1,1 eq.) y Et₃N (0,25 ml, 1,2 eq.) en THF (10 ml) durante 2 h antes de enfriar hasta t.a. y se separó mediante el sistema Combiflash (EtOAc/hexano, 1/4). Se obtuvo un sólido blanco como (8-bromo-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (640 mg, 98%). Se purgó con N₂ una mezcla de (8-bromo-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (184 mg, 0,43 mmol), MeSNa (29 mg, 1 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 5% en mmol) en BuOH (3 ml) durante 5 min antes de calentar hasta 110°C. Tras pasar la noche, se purificó la mezcla de reacción mediante el sistema Combiflash para dar un sulfuro impuro (65 mg) que se trató con Oxone (200 mg, 2 eq.) en THF (1 ml) y agua (1 ml) a t.a. durante 8 h. Tratamiento final, se purificó el residuo en columna (EtOAc/hexano, de 1/9 a 9/1) para dar (2-(3-fluorofenil)-8-(metilsulfonil)quinolin-3-il)-metilcarbamato de terc-butilo como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 431 (M+1).

N-((2-(3-Fluorofenil)-8-(metilsulfonil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina

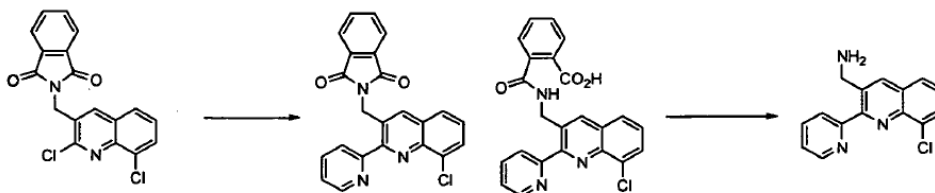


Se trató (2-(3-fluorofenil)-8-(metilsulfonil)quinolin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (18 mg, 0,042 mmol) con TFA al 50% en DCM (1 ml) durante 30 min a t.a. y se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. Se trató el sólido que resultó con 6-cloropurina (7,1 mg, 1,1 eq.) y base de Hunig (0,04 ml, 4 eq.) en BuⁿOH (1 ml) a 90°C. HPLC de fase inversa dio un sólido blanco. ¹H-RMN (400 Hz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 8,24 (s,

1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,45 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 449 (M + 1).

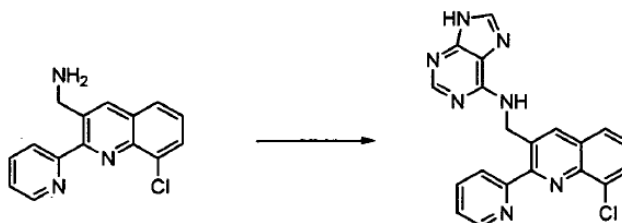
Ejemplo 24:

(8-Cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)metanamina



Se preparó 2-((2,8-Dicloroquinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona de manera similar a 2-((8-bromo-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona a partir de 2,8-dicloroquinolin-3-carbaldehído. Se purgó con N₂ una mezcla de 2-((2,8-dicloroquinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona (71 mg, 0,2 mmol), bromuro de 2-piridilzinc (0,5 M, 0,8 ml, 2,0 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (11 mg, 5%) en dioxano (3 ml) y se calentó hasta 65°C. Tras 12 h, se enfrió la reacción hasta t.a. y se extinguió con disolución de NH₄Cl. Tras el tratamiento final, se trató el residuo que contenía una mezcla de 2-((8-cloro-2-(piridin-2-il)-quinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona y ácido 2-(((8-cloro-2-(piridin-2-il)-quinolin-3-il)metil)carbamoil)benzoico con NH₂NH₂ (31 µl) en EtOH (1 ml) a reflujo. Tras el tratamiento final habitual, se purificó el residuo en cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH/Et₃N, 20/1/0,1) para dar un sólido de color amarillo pálido como (8-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)metanamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,3 l(d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 270 (M+ 1).

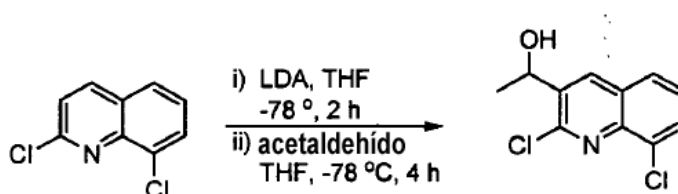
2-((8-Cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona



Se trató (8-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)metanamina (20 mg, 0,074 mmol) con 6-cloropurina (13 mg, 1,1 eq.) y base de Hunig (0,053 ml, 4 eq.) en BuⁿOH (1 ml) a 120°C. (Modificación del procedimiento H), HPLC de fase inversa dio un sólido blanco. ¹H-RMN (400 Hz, CD₃OD) δ 8,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,54 - 8,28 (m, 4H), 8,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 5,27 (s, a, 2H). Espectro de masas (ESI) m/e = 388 (M+1).

Ejemplo 25:

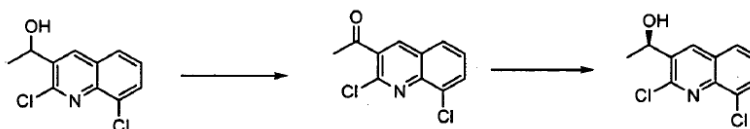
1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etanol



A una disolución fría de diisopropilamina (6,6 ml, 1,1 eq.) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota una disolución de BuⁿLi (1,1 eq., 2,5 M, 18,7 ml) en hexano a -20°C. Se mantuvo la disolución de LDA resultante en 0°C durante 30 min y se enfrió hasta -78°C antes de la adición de una disolución de 2,8-dicloroquinolina (8,4 g, 42,4 mmol) en THF (44 ml) gota a gota. Se controló la temperatura por debajo de -72°C mediante el ajuste de la velocidad de adición (15 min). Tras 45 min, se le añadió MeCHO (3,6 ml, 1,5 eq.) gota a gota. Tras 30 min, se extinguió la reacción con NH₄Cl y se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente dio un aceite incoloro que se purificó mediante

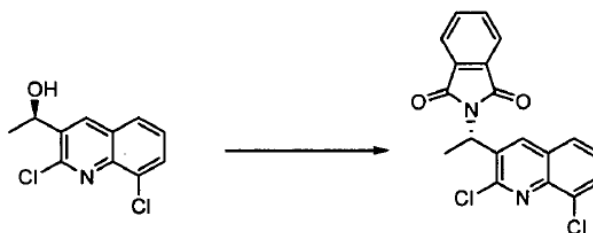
cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/hexano, 3/2) para dar un aceite. Se añadió hexano (80 ml) y se dejó la mezcla durante la noche. La filtración dio un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,43 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,40 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J=8,0$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 242$ ($M+1$).

5 (R)-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etanol



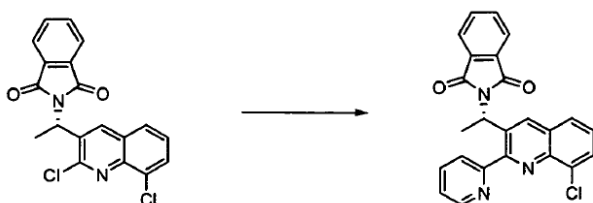
Se calentaron una mezcla de 1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etanol (5,0 g, 21 mmol) y MnO_2 (18 g, 10 eq.) en tolueno (200 ml) hasta reflujo durante 2 h. La filtración seguida por la eliminación del disolvente dio un sólido blanco como 1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)-etanol (4,5 g, 91%). Se le añadió una disolución de este sólido (5,0 g, 21 mmol) en THF (50 ml) a una disolución de (+)-DIP-Cl (14,7 g, 2,2 eq.) en THF (150 ml) a -78°C gota a gota. Se calentó lentamente la reacción hasta t.a. durante la noche. Entonces se extinguió la reacción con acetona (23 ml) y se agitó a 0°C durante 1 h antes de la adición de EtOAc. Se calentó la reacción hasta t.a. y se lavó con Na_2CO_3 al 10% y agua. HPLC quiral en columna IA (isopropanol en hexano, al 10%) mostró una razón de 19:1 para los dos enantiómeros. E concentraron los productos en bruto combinados a alto vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 1/3) para dar un sólido blanco que se recrystaliza en una mezcla de EtOAc (30 ml) y hexano (210 ml). Se obtuvo una aguja blanca. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,43 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,40 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J=8,0$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 242$ ($M+1$).

(S)-2-(1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



A una disolución de (R)-1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etanol (22,00 g, 91 mmol) en THF (500 ml) se le añadieron PPh_3 (28,60 g, 1,2 eq.), ftalimida (16,04 g, 1,2 eq.) y DIAD (21,47 ml, 1,2 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 6 h y CCF (EtOAc/hexano, 1/4) mostró una pequeña cantidad de 1. A la mezcla de reacción se le añadieron PPh_3 (2,86 g, 0,12 eq.), ftalimida (1,60 g, 0,12 eq.) y DIAD (2,15 ml, 0,12 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 1/4) para dar unos ~ 50 g de producto semisólido. Al producto sólido se le añadió hexano y EtOAc (10/1, 200 ml), se lavó el sólido que resultó con hexano. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/hexano, 2/1) para dar una espuma blanca. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 4H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,43 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,89 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 1,91 (d, $J=8,0$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 372$ ($M+1$).

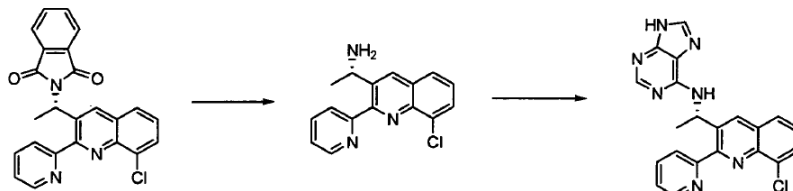
2-((S)-1-(8-Cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



Se calentó hasta 100°C una mezcla de (S)-2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (22,7 g, 61 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,53 g, 0,05 eq.) y 2-(tributylestannil)piridina (33,8 g, 80%, 1,2 eq.) en dioxano (840 ml) bajo N_2 . Tras pasar la noche, CL-EM mostró que quedaba aproximadamente el 50% de material de partida. Se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C durante 2 días adicionales. CL-EM mostró que quedaba menos del 10% material de partida. Se calentó la reacción hasta 120°C durante 5 h antes de enfriar hasta t.a. La eliminación del disolvente seguida por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 0/1 to 1/3) dio una espuma blanquecina, 14,2 g y se combinaron las porciones impuras y se purificaron de manera similar para dar una espuma blanca. ^1H -

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 4H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,58 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 8,0 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 414 (M+1).

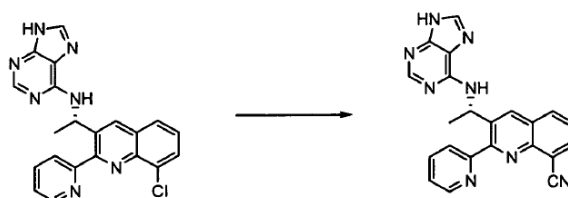
N-((S)-1-(8-Cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Se trató una disolución de 2-((S)-1-(8-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (16,8 g, 41 mmol) en EtOH (350 ml) con NH₂NH₂ (29 ml) gota a gota a t.a. (formación de un sólido blanco tras la adición) antes de calentar a 90°C durante 30 min (la reacción se volvió homogénea durante 5 min y se formó un nuevo sólido blanco) y enfriar hasta t.a. Se filtró la mezcla de reacción. Se lavó la torta de filtración con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se repartieron entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite de color amarillo (16 g). Se calentó el material en bruto hasta 90°C/2 mmHg para retirar un subproducto líquido incoloro para dar un aceite de color tostado pesado. Se calentó hasta 130°C una mezcla de este aceite (11 g, 38,8 mmol), 6-cloro-9H-purina (6,6 g, 1,1 eq.) y base de Hunig (8,2 ml, 1,2 eq.) en n-BuOH (200 ml). Tras pasar la noche, se repartió la mezcla de reacción concentrada entre EtOAc (500 ml) y agua (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (200 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron en columna (DCM/MeOH, 15/1) para dar una espuma de color amarillo (15,7 g, 96%) con una pureza del 96%. Se purificó la espuma adicionalmente mediante cromatografía en columna cuidadosa sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 1/0 to 20/1) y se comprobaron las fracciones del frente mediante HPLC inversa (15 min, MeCN/agua). Se combinaron las fracciones posteriores y se concentraron para dar una espuma blanca, que se trató con hexano caliente para dar un polvo fino. ¹H-RMN (400 Hz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s, a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 1,48 (d, J = 4,0 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 402 (M + 1).

Ejemplo 26:

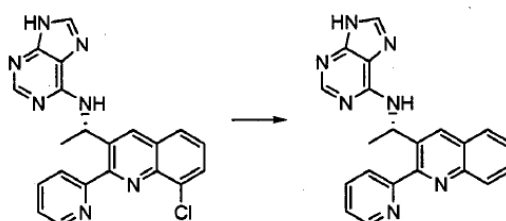
3-((S)-1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-2-(piridin-2-il)quinolin-8-carbonitrilo



Se purgó con N₂ una mezcla de N-((S)-1-(8-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina (80 mg, 0,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,1 eq.) y Zn(CN)₂ (117 mg, 5,0 eq.) en DMF (5 ml) durante 5 min antes de calentar hasta 130°C. Tras 3 h, CL-EM mostró formación de cantidades traza de 2. Entonces se calentó la reacción hasta 165°C durante la noche. Tras enfriar hasta t.a., se filtró la reacción a través de CeliteTM y se purificó mediante HPLC inversa (MeCN/H₂O, TFA al 0,1%) para dar un sólido blanco. ¹H-RMN (400 Hz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 3H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 1,72 (d, J = 8,0 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 393 (M + 1).

Ejemplo 27:

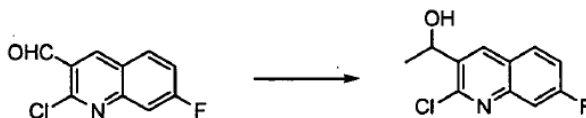
N-((S)-1-(2-(Piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Se trató una mezcla de 1 (53 mg, 0,13 mmol) en EtOH (1 ml) con PdVC (al 10%, 10 mg) y NH_2NH_2 (21 μl , 5,0 eq.) durante 2 h a reflujo. Tras enfriar hasta t.a., se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido blanco. ^1H -RMN (400 Hz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,55-8,47 (m, 4H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1), 5,56-5,55 (m, 1H), 1,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). EM (ESI) $m/e = 368$ ($M+1$).

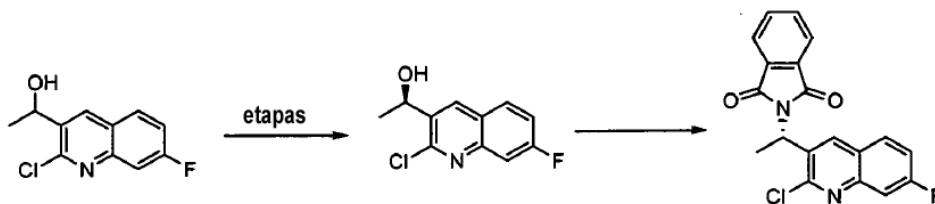
Ejemplo 28:

1-(2-Cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etanol



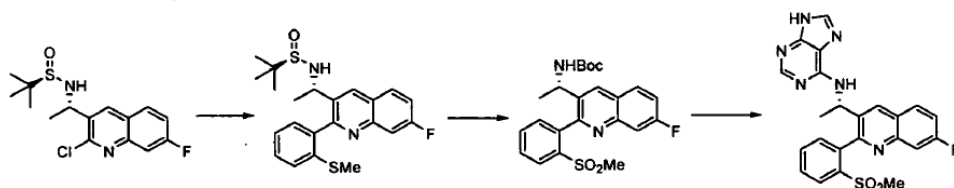
A una suspensión de 2-cloro-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído (44,7 g, 213 mmol) en THF (600 ml) se trató con MeMgBr (78 ml, 1,1 eq.) gota a gota a -20°C . Tras pasar la noche, se extinguió la reacción con disolución de NH_4Cl y se extrajo con éter (300 ml y 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se recrystalizaron en EtOAc (100 ml) y hexano (1 l). Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (41 g, 85%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=8,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (td, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,38 (q, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 226$ ($M+1$).

(S)-2-(1-(2-Cloro-7-fluoroquinolino-il)etil)isoindolin-1,3-diona



Se preparó (S)-2-(1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona según el análogo de 8-Cl correspondiente. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=8,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,55 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (td, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 5,88 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 355$ ($M+1$).

N-((S)-1-(7-Fluoro-2-(2-(metilsulfonil)fenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina

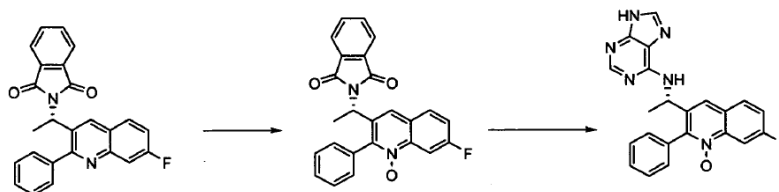


Se calentó hasta 85°C una mezcla de (R)-N-((S)-1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (164 mg, 0,4 mmol), ácido 2-(metiltio)fenilborónico (92 mg, 1,1 eq.), Na_2CO_3 (214 mg, 5,0 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 mg, 5%), MeCN (3 ml) y agua (1 ml) bajo N_2 durante la noche. Tras enfriar hasta t.a., se repartió la reacción entre EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar un sólido blanco. Se trató una disolución de este sólido (140 mg, 0,34 mmol) en MeOH (2 ml) con HCl 4 N en dioxano (1 ml) durante 2 h a t.a. antes de la eliminación de los disolventes. Se disolvió el residuo en THF (3 ml) y se trató con Et_3N (2 eq., 93 μl) seguido por Boc₂O (1,1 eq., 81 mg) a 70°C . Tras pasar la noche, se sometió la mezcla de reacción a tratamiento final y se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 1/9) para dar una espuma blanca (100 mg, 72%) como (S)-1-(7-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)-fenil)-quinolin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo. Este material (100 mg, 0,24 mmol) en CHCl_3 (3 ml) se trató con mCPBA (174 mg, 72%, 3,0 eq.) a t.a. durante 2 h. CL-EM mostró el MW + 16 deseado. Tratamiento final. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 1/1) para dar dos fracciones, 1^a (50 mg) y 2^a (20 mg) con la misma $M + 1 = 461$ en CL-EM. Se disolvieron los compuestos en MeOH (2 ml) y agua (1 ml) y se trataron con TiCl_3 en agua (30%, 10 gotas) a t.a. durante 2 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido blanco (83 mg), que se trató con TFA (1 ml) en DCM (1 ml) a t.a. durante 2 h. El residuo tras la eliminación de los disolventes se trató con 6-cloro-9H-purina (32 mg, 1,1 eq.) y base de Hunig (104 μl , 1,2 eq.) en

BuOH (2 ml) a 130°C durante la noche. Tras enfriar hasta t.a., se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC inversa (MeCN/agua/TFA al 0,1, a del 10% al 60%) para dar un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 Hz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,53-8,47 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,98-7,76 (m, 6H), 5,85 (s, a, 0,4 H), 5,58-5,56 (m, 0,6H), 3,19 (s, 3H), 1,88-1,81 (m, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 463$ ($M + 1$).

5 Ejemplo 29:

(S)-N-(1-(7-Fluoro-1-[0]-2-fenilquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina

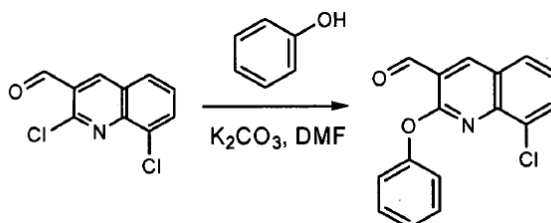


Se agitó a t.a. una mezcla de (S)-2-(1-(7-fluoro-2-fenilquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (33 mg, 83 μmol) y mCPBA (19 mg, 1,3 eq.) en CHCl_3 (1 ml) durante 2 h. Se repartió la reacción entre CHCl_3 y NaHCO_3 . Se aisló la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 3/1) para dar un sólido blanco, que se trató con hidrazina (0,1 ml) en EtOH (1 ml) a 35°C durante 2 h. El tratamiento final habitual dio un aceite incoloro (25 mg). Este aceite se trató con 6-cloro-9H-purina (15 mg, 1,1 eq.) y base de Hunig (49 μl , 1,2 eq.) en BuOH (1 ml) a 130°C durante la noche. Tras enfriar hasta t.a., se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC inversa (MeCN/agua/TFA al 0,1, a del 10% al 60%) para dar un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 Hz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,30-8,28 (m, 2H), 7,75-7,41 (m, 7H), 5,42 (q, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,71 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 401$ ($M + 1$).

Ejemplo 30:

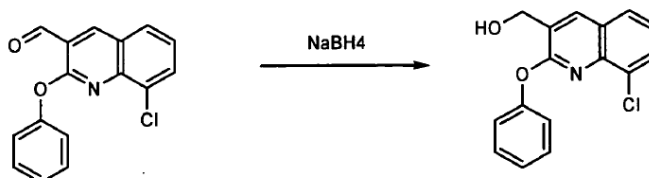
Preparación de N-((8-cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina

8-Cloro-2-fenoxiquinolin-3-carbaldehído



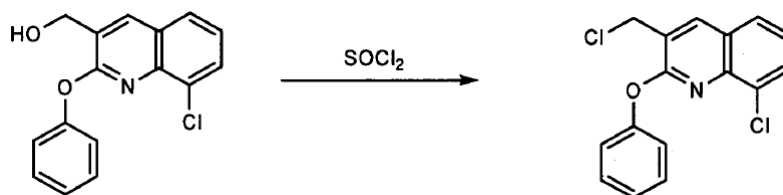
A una disolución de 2,8-dicloroquinolin-3-carbaldehído (1 eq.) en DMF (0,25 M) se le añadió fenol (1,5 eq.) y K_2CO_3 (2,0 eq.) a t.a. y se agitó la mezcla durante 3 h a t.a. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc (2 veces) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 veces), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM usando un gradiente del 0 al 40% de EtOAc en hexano para proporcionar 8-cloro-2-fenoxiquinolin-3-carbaldehído.

(8-Cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)metanol



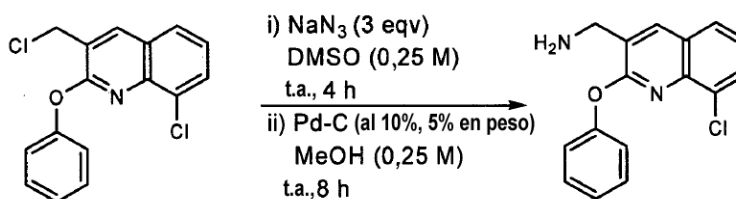
Preparado según el procedimiento B usando 8-cloro-2-fenoxiquinolin-3-carbaldehído (1,0 eq.) y borohidruro de sodio sólido (1,5 eq.) en THF (0,5 M) a 0°C. Se obtuvo (8-cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)metanol, tras purificación, como un sólido amarillo.

8-Cloro-3-(clorometil)-2-fenoxiquinolina



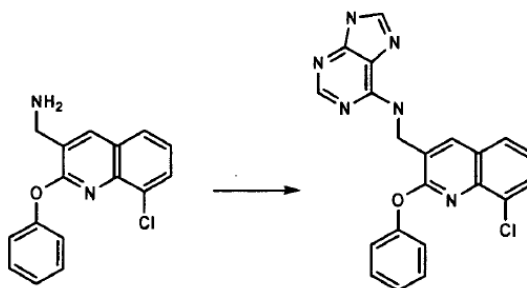
Preparado según el procedimiento C usando (8-cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)-metanol (1,0 eq.) y SOCl_2 (5 eq.) en CHCl_3 (0,25 M) a t.a. Se obtuvo 8-cloro-3-(clorometil)-2-fenoxiquinolona, tras purificación, como un aceite de color amarillo.

5 (8-Cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)metanamina



10 A una disolución de 8-cloro-3-(clorometil)-2-fenoxiquinolona (1 eq.) en DMSO (0,25 M) se le añadió NaN_3 (3 eq.) a t.a. y se agitó la mezcla durante 4 h a t.a. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc (2 veces) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 veces), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH y se trató con Pd-C al 10% (5% en peso) y entonces se agitó la mezcla bajo globo de H_2 durante la noche. Se filtró la mezcla a través de un lecho de CeliteTM seguido por la eliminación de los disolventes para dar (8-cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)metanamina.

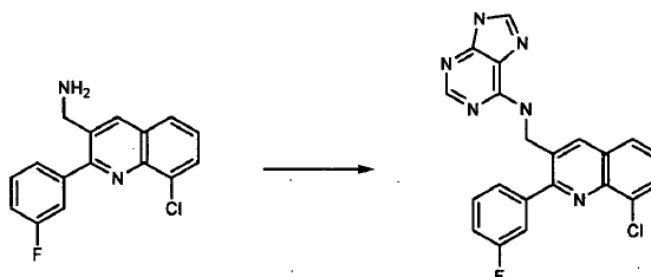
N-((8-Cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



15 Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)-metanamina (0,110 g, 0,360 mmol), 6-cloropurina (0,072 g, 0,46 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,72 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((8-cloro-2-fenoxiquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de $\text{PI3K}\delta$ = 125 nM], tras purificación, como un sólido blanco. ^1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,18 - 8,24 (s, 1 H), 8,14 - 8,20 (s, 1 H), 7,85 - 7,91 (d, J = 7,58, 1 H), 7,72 - 7,79 (d, J = 7,34, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 3 H), 7,42 - 7,47 (m, 3 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 4,01 - 4,14 (m, 2 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 403 ($M + 1$)

Ejemplo 31:

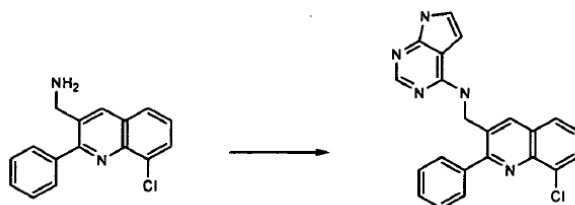
N-((8-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metanamina (0,030 g, 0,11 mmol), 6-cloropurina (0,019 g, 0,13 mmol, 1,2 eq.) y DIEA en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [PI3K δ IC₅₀ = 74 nM], tras purificación, como un sólido blanco. ¹H-RMN (MeOD) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,88 - 8,02 (m, 4 H), 7,59 (dd, J=4,40, 2,20 Hz, 4 H), 4,80 - 4,98 (m, 2 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 405 (M + 1).

Ejemplo 32:

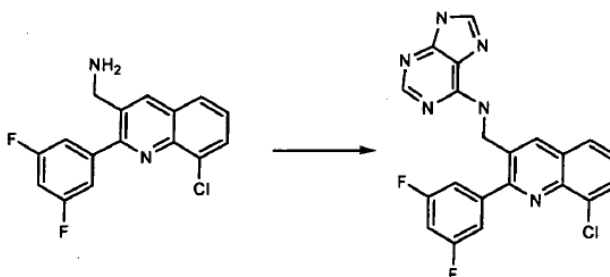
N-((8-Cloro-2-fenilquinolin-3-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-fenilquinolin-3-il)metanamina (0,050 g, 0,186 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,034 g, 0,22 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,38 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((8-cloro-2-fenilquinolin-3-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina [Cl₅₀ de PI3K δ = 270 nM], tras purificación, como un sólido blanco. ¹H-RMN (MeOD) δ ppm 8,65 - 8,76 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,11 - 8,20 (m, 4 H), 8,07 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,91 - 8,00 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 4,73 - 4,85 (m, 2 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 386 (M + 1).

Ejemplo 33:

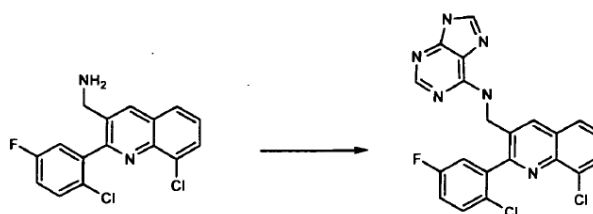
N-((8-Cloro-2-(3,5-difluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-(3,5-difluorofenil)-quinolin-3-il)metanamina (0,105 g, 0,345 mmol), 6-cloropurina (0,064 g, 0,41 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,70 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). N-((8-cloro-2-(3,5-difluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl₅₀ de PI3K δ = 76 nM] Se obtuvo, tras purificación, como un sólido blanco. ¹H-RMN (MeOD) δ ppm 8,48 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 2 H), 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 6,96 - 7,06 (m, 1 H), 4,73 (d, J=5,71, 2 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 423 (M + 1).

Ejemplo 34:

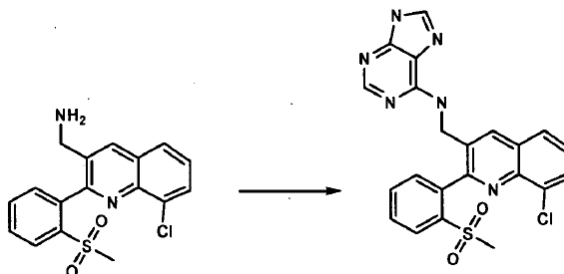
N-((8-Cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenil)-quinolin-3-il)metanamina (0,050 g, 0,156 mmol), 6-cloropurina (0,027 g, 0,17 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,70 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((8-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl₅₀ de PI3K δ = 71 nM], tras purificación, como un sólido blanco. ¹H-RMN (MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,80 (dd, J=7,58, 0,49 Hz, 2 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,42 - 7,47 (m, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 4,90-497. (m, 2 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 440 (M + 1)

Ejemplo 35:

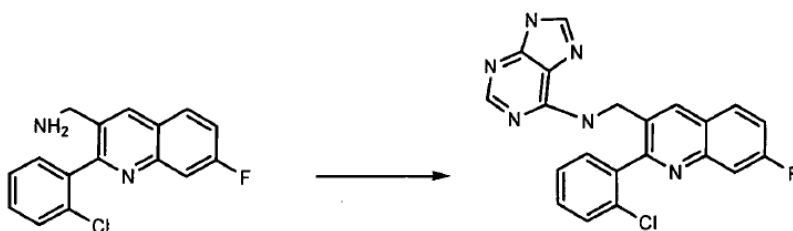
N-((8-cloro-2-(2-(metilsulfonil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (8-cloro-2-(2-(metilsulfonil)fenil)quinolin-3-il)metanamina (0,060 g, 0,173 mmol), 6-cloropurina (0,032 g, 0,21 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,34 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((8-cloro-2-(2-(metilsulfonil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 222 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,01 - 8,09 (m, 2 H), 7,78 - 7,81 (m, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,46 (d, J=7,83 Hz, 2 H), 4,87 - 4,98 (m, 2 H), 3,28 (s, 3H), Espectro de masas (ESI) m/e = 465 (M + 1).

Ejemplo 36

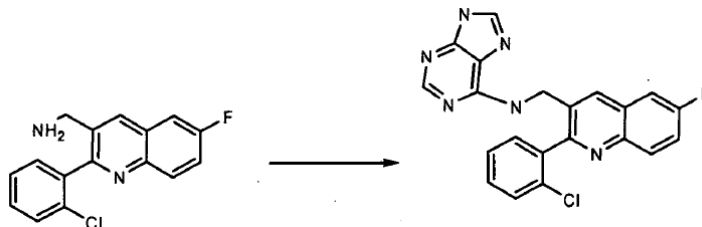
N-((2-(2-Clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)metanamina (0,080 g, 0,279 mmol), 6-cloropurina (0,065 g, 0,42 mmol, 1,5 eq.) y DIEA (0,56 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 225 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,49 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 2 H), 7,66 - 7,73 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,43 - 7,44 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 405 (M + 1).

Ejemplo 37

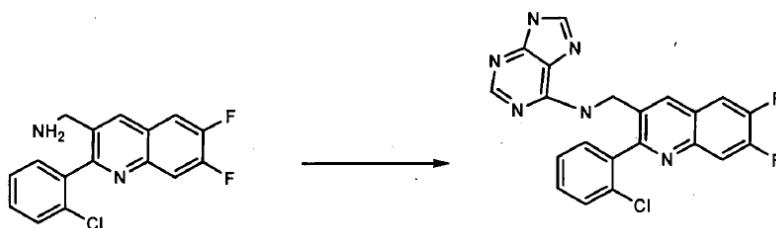
N-((2-(2-Clorofenil)-6-fluoroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (2-(2-clorofenil)-6-fluoroquinolin-3-il)metanamina (0,080 g, 0,279 mmol), 6-cloropurina (0,065 g, 0,42 mmol, 1,5 eq.) y DIEA (0,56 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((2-(2-clorofenil)-6-fluoroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 1683 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,44 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,07 - 8,11 (m, 2 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 4,05 - 4,17 (m, 2 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 405 (M + 1).

Ejemplo 38

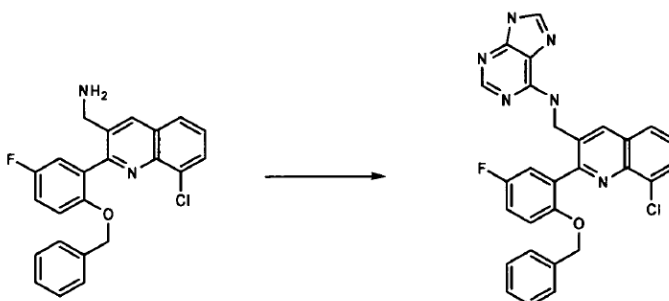
N-((2-(2-Clorofenil)-6,7-difluoroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (2-(2-clorofenil)-6,7-difluoroquinolin-3-il)metanamina (0,080 g, 0,279 mmol), 6-cloropurina (0,065 g, 0,42 mmol, 1,5 eq.) y DIEA (0,56 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((2-(2-clorofenil)-6,7-difluoroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 551 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,83 - 7,94 (m, 3 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 4,89-4,85 (m, 2H), Espectro de masas (ESI) m/e = 423 (M + 1).

Ejemplo 39

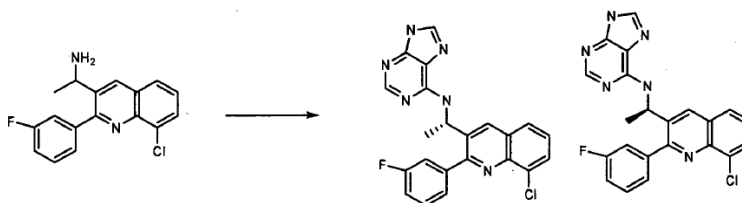
N-((2-(2-(Benciloxi)-5-fluorofenil)-8-cloroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (2-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-8-cloroquinolin-3-il)metanamina (0,021 g, 0,053 mmol), 6-cloropurina (0,012 g, 0,06 mmol, 1,5 eq.) y DIEA (0,1 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((2-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-8-cloroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 31 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,38 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,52 - 7,59 (t, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 2 H), 7,19 (m, 4 H), 7,06 - 7,12 (m, 2 H), 5,05-5,10 (m, 2H), 4,90-4,96 (s, 2H), Espectro de masas (ESI) m/e = 511 (M + 1).

Ejemplo 40

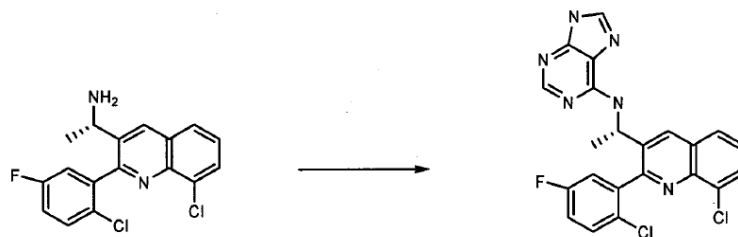
N-((S)-1-(8-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Se trató una mezcla de (2-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-8-cloroquinolin-3-il)-metanamina (0,120 g, 0,40 mmol) en n-butanol (5 ml) con DIEA (0,80 mmol, 2,0 eq.) seguido por 6-cloropurina (0,075 g, 0,48 mmol, 1,2 eq.) a 100°C durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar la mezcla de N-((S)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina. La separación adicional mediante HPLC quiral con columna IA a IPA/hexano (al 10%) proporciona N-((S)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 6 nM] como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,43 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,73 - 7,80 (m, 2 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 1,44-1,47 (d, 3H), Espectro de masas (ESI) m/e = 419 (M + 1) y N-((R)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 424 nM] como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,56 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 2 H), 7,45 - 7,66 (m, 4 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 1,57- 1,60 (d, 3H) Espectro de masas (ESI) m/e = 419 (M + 1).

Ejemplo 41

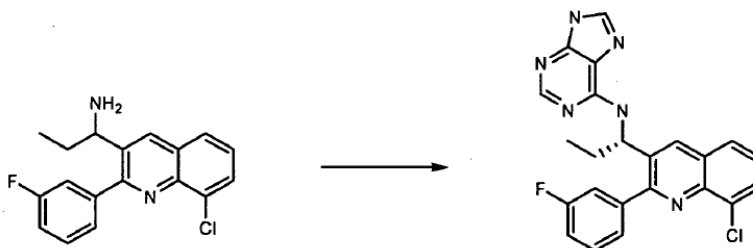
N-((S)-1-(8-Cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (1S)-1-(8-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)quinolin-3-il)etanamina (0,072 g, 0,215 mmol), 6-cloropurina (0,040 g, 0,26 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,42 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((S)-1-(8-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 8 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,02 - 8,10 (m, 2 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=8,80, 4,89 Hz, 1 H), 7,07 (td, J=8,61, 3,13 Hz, 1 H), 5,48-5,65 (m, 1H), 1,71 (d, J= 7,04 Hz, 3H), Espectro de masas (ESI) m/e = 454 (M + 1).

Ejemplo 42

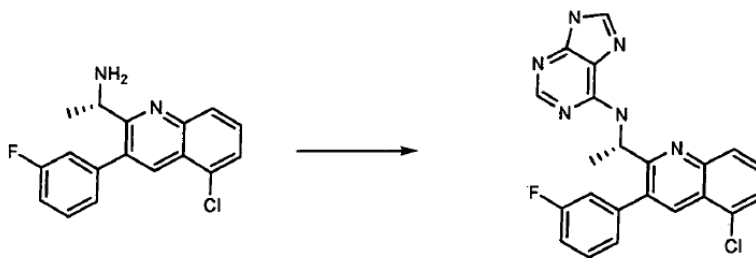
N-((S)-1-(8-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)propil)-9H-purin-6-amina



Se trató una mezcla de 1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)propan-1-amina (0,060 g, 0,19 mmol) en n-butanol (5 ml) con DIEA (0,38 mmol, 2,0 eq.) seguido por 6-cloropurina (0,029 g, 0,19 mmol, 1,0 eq.) a 100°C durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar la mezcla de N-((S)-1-(8-cloro-2-(3-fluoro-fenil)quinolin-3-il)propil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)propil)-9H-purin-6-amina. La separación adicional mediante HPLC quiral con columna IA a IPA/hexano (al 10%) proporciona N-((S)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)propil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 13 nM] como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,39 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 2 H), 7,51 - 7,60 (m, 2 H), 7,38 - 7,47 (m, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 3,82 (m, 1H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H), 1,03 - 1,11 (t, 3 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 433 (M + 1)

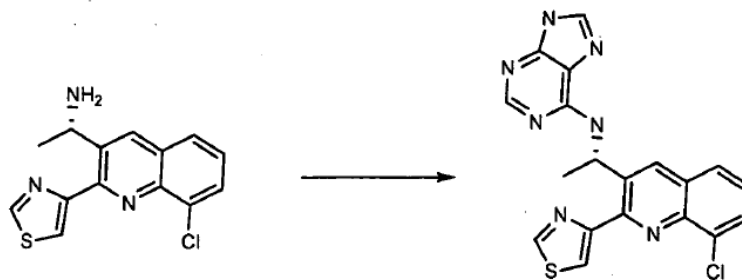
Ejemplo 43

N-((S)-1-(5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinolin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (1S)-1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-quinolin-2-il)etanamina (0,050 g, 0,166 mmol), 6-cloropurina (0,031 g, 0,20 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,33 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((S)-1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinolin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina [PI3K δ IC₅₀ = 5 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,44 - 8,47 (m, 3 H), 8,42 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 2 H), 7,56 (t, 1 H), 1,79 (d, 3H), Espectro de masas (ESI) m/e = 419 (M + 1).

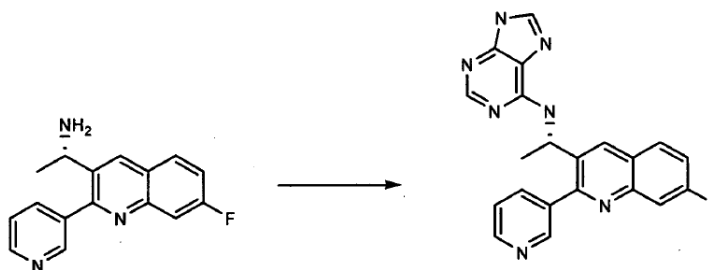
Ejemplo 44 N-((S)-1-(8-Cloro-2-(tiazol-4-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (1S)-1-(8-cloro-2-(tiazol-4-il)-quinolin-3-il)etanamina (0,045 g, 0,155 mmol), 6-cloropurina (0,029 g, 0,19 mmol; 1,2 eq.) y DIEA (0,33 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((S)-1-(8-cloro-2-(tiazol-4-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 16 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,44 - 8,46 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,88 7,93 (m, 2 H), 7,56 (t, 1 H), 1,77 (d, 3H), Espectro de masas (ESI) m/e = 408 (M + 1).

Ejemplo 45

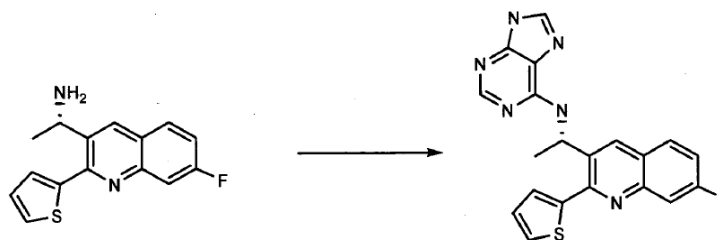
N-((S)-1-(7-Fluoro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (1S)-1-(7-fluoro-2-(piridin-3-il)-quinolin-3-il)etanamina (0,067 g, 0,236 mmol), 6-cloropurina (0,044 g, 0,283 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,48 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((S)-1-(7-fluoro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 23 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,99 (s, 1 H), 8,57 - 8,65 (m, 2 H), 8,33 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,85 - 7,96 (m, 2 H), 1,62 (d, 3 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 402 (M + 1).

Ejemplo 46

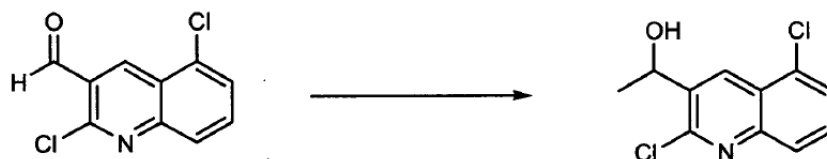
N-((S)-1-(7-Fluoro-2-(tiofen-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Preparado según el procedimiento H usando (1S)-1-(7-fluoro-2-(tiofen-2-il)-quinolin-3-il)etanamina (0,078 g, 0,286 mmol), 6-cloropurina (0,053 g, 0,344 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (0,58 mmol, 2,0 eq.) en n-butanol (3 ml). Se obtuvo N-((S)-1-(7-fluoro-2-(tiofen-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina [Cl_{50} de PI3K δ = 8 nM], tras purificación, como un sólido blanco. 1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,62 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,00 - 8,07 (m, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 3 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,18 (m 1H), 1,78 (d, J=7,04 Hz, 3 H), 1 H), Espectro de masas (ESI) m/e = 391 (M + 1).

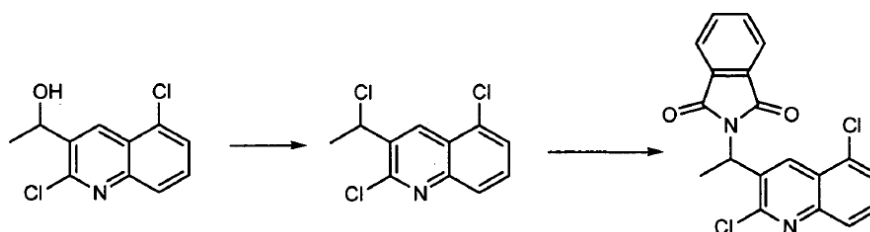
Ejemplo 47

1-(2,5-Dicloroquinolin-3-il)etanol.



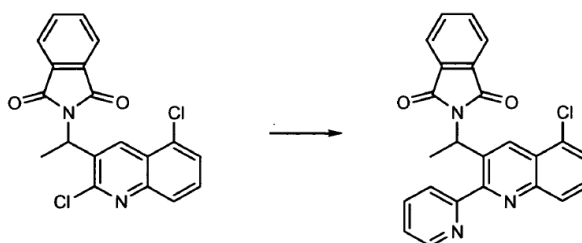
Se disolvió 2,5-dicloroquinolin-3-carbaldehído (2,46 g, 11 mmol) en THF (70 ml) y se sumergió en un baño de hielo. Se añadió bromuro de metilmagnesio (5,4 ml, 16 mmol) y se retiró el baño de hielo. Tras 10 min. Se vertió la mezcla de reacción en HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo en una columna de 80 g de gel de sílice con el 0-40% de EtOAc:Hex. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para producir un sólido blanquecino, cristalino. ¹H-RMN (400 MHz, DCM-d₂) δ ppm 1,60 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 2,35 (s. a., 1 H) 5,36 (q, J=6,39 Hz, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,87 - 7,94 (m, 1 H) 8,75 (s, 1 H). CL-EM (+esi, M+H⁺=242,1).

2-(1-(2,5-Dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona.



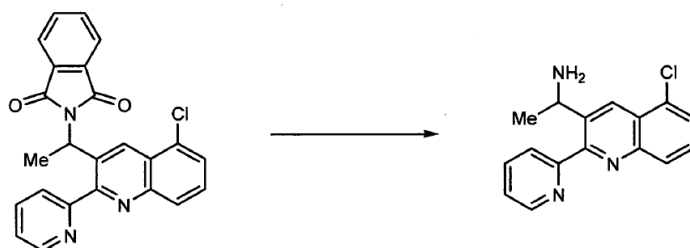
Se añadió DCM (2 ml) a 1-(2,5-dicloroquinolin-3-il)etanol (200 mg, 826 μmol). Se añadió cloruro de tionilo (301 μl, 4131 μmol). Se obtuvo una disolución incolora transparente en el plazo de minutos. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad en el rotavapor para obtener un aceite, que se usó sin purificación adicional. CL-EM (+esi, M+H⁺=260,0). Se disolvió 2,5-dicloro-3-(1-cloroetil)quinolina (215 mg, 825 μmol) en DMF (2 ml) y se añadió ftalimida (127 mg, 866 μmol) y K₂CO₃ (228 mg, 1650 μmol). Se sumergió en un baño de aceite y se comenzó a calentar hasta 55°C. Tras 10 min, se elevó la temperatura del baño de aceite hasta 80°C. Tras 30 minutos más, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc:H₂O. Se lavó la fase orgánica con agua (3X), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se cromatografió el sólido en bruto en una columna de 12 g de gel de sílice con el 0-20% de EtOAc:Hex. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para producir un sólido blanco cristalino. ¹H-RMN (400 MHz, diclorometano-d₂) δ ppm 1,99 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 5,93 (q, J=7,17 Hz, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 7,77 - 7,83 (m, 2 H) 7,88 - 7,93 (m, 1 H) 8,95 (s, 1 H). CL-EM (+esi, M+H⁺=371,0).

2(1-(5-Cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona.



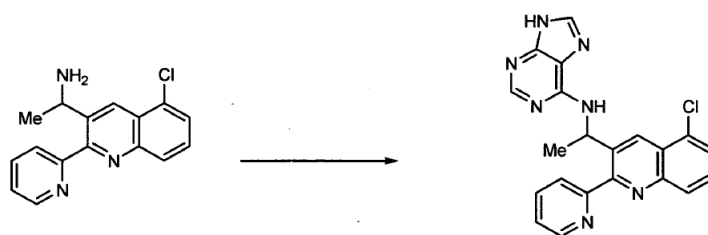
Se transfirió 2-(1-(2,5-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (197 mg, 531 μmol) desde un matraz de 100 ml a un matraz de 10 ml mediante disolución/formación de suspensión espesa en tolueno y concentración. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (61 mg, 53 μmol) y 2-tri-n-butilestannilpiridina (955 μl, 2653 μmol). Se burbujó argón a través de la mezcla durante 30 s. Se equipó con condensador y entrada de nitrógeno. Se calentó a 110°C durante ~ 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y se cromatografió en una columna de 12 g de gel de sílice con el 0-60% de EtOAc. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para producir un aceite. RMN indica EtOAc residual. CL. ¹H-RMN (400 MHz, diclorometano-d₂) δ ppm 1,98 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 6,38 (q, J=7,04 Hz, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 1 H) 7,62 - 7,76 (m, 8 H) 8,01 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 8,56 - 8,66 (m, 1 H) 9,02 (s, 1 H). -EM (+esi, M+H⁺=414,1).

1-(5-Cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etanamina.



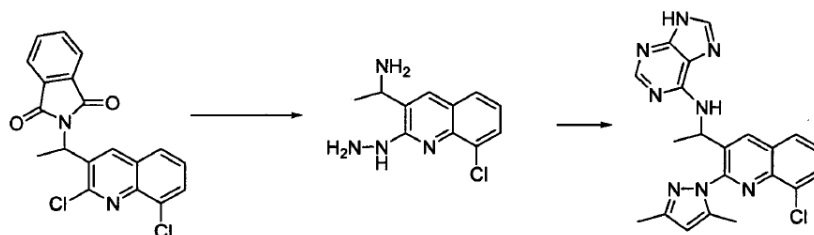
Se le añadió 2-(1-(5-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (220 mg, 532 μmol) a EtOH. A la suspensión espesa resultante se le añadió hidrato de hidrazina (133 μl , 2658 μmol) y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 80°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se enjuagó con EtOH (~10 ml). Se acidificó el filtrado con 1,0 N HCl (~5 ml) y se concentró en el rotavapor para eliminar el etanol. Precipitó una cantidad minoritaria de sólido y se retiró mediante filtración. Se neutralizó el filtrado con carbonato de sodio sólido y se extrajo (2X) con DCM:IPA (4:1). Se secaron los extractos orgánicos con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 103 mg (68%) de un sólido/película. CL-EM (+esi, $M+H^+=284,0$). ^1H -RMN (400 MHz, diclorometano- d_2) δ ppm 1,42 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 4,71 (q, $J=6,65$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,42 (m, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,88 - 7,97 (m, 2 H) 8,02 (dq, $J=7,78$, 0,80 Hz, 1 H) 8,68 - 8,71 (m, 1 H) 8,82 (t, $J=0,78$ Hz, 1 H). CL-EM (+esi, $M+H^+=284,0$).

N-(1-(5-Cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina.



Se añadió 1-(5-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etanamina (103 mg, 363 μmol), 6-bromopurina (72 mg, 363 μmol), n-butanol (2 ml) y DIPEA (190 μl , 1089 μmol) a un matraz de 10 ml. Se sumergió en un baño de aceite y se calentó a 110°C durante 40 h. Se concentró la mezcla de reacción en el rotavapor hasta ~0,5 ml de disolvente, se diluyó con DCM, y se cromatografió con el 0-15% de MeOH:DCM en una columna de 12 g de gel de sílice. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar un aceite que se disolvió en ACN:H₂O y se liofilizó para obtener 100 mg (69%) de un sólido de color tostado claro. CL-EM (+esi, $M+H^+=402,1$).

N-(1-(8-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



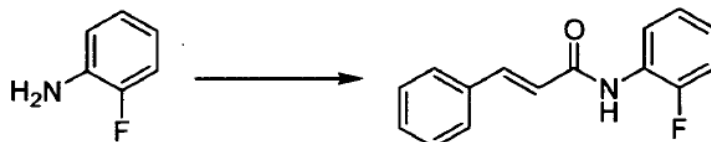
Se le añadió hidrato de hidrazina (1,37 g, 27,4 mmol, 10 eq.) a una suspensión espesa de 2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (1,02 g, 2,74 mmol) en etanol (30 ml) a 70°C para formar una disolución transparente. En un corto tiempo, comienza a formarse un precipitado. Se añadió etanol adicional (20 ml) para facilitar la agitación. Se aumentó la temperatura hasta reflujo y se continuó durante la noche. Se retiraron los sólidos mediante filtración. Se concentró el filtrado para minimizar la cantidad de etanol y se redisolvió en DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, luego se secó sobre MgSO₄, y se concentró para proporcionar la arilhidrazina como un sólido amarillo, p.f. 133°C, ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,2 (1H, s a), 7,854 (1H, s), 7,635 (1 H, dd, $J=8$, 1,5 Hz), 7,620 (1 H, dd, $J=8$, 1,5 Hz), 7,139 (1 H, t, $J=8$ Hz), 4,635 (2 H, s a), 4,164 (1 H, q, $J=6,5$ Hz), 2,167 (2 H, s a), 1,359 (3 H, d, $J=6,5$ Hz) CL-EM-ESI (POS), M/Z, $M+1$: Hallado 237,1

Se trató la arilhidrazina intermedia (0,067 g, 0,66 mmol) con 2,4-pentanodiona (0,046 ml, 2 eq.) en etanol a una temperatura del baño de 75°C durante la noche. Se eliminó el disolvente residual a vacío para dar un aceite de color naranja (~0,1 g). Se añadió 6-bromopurina (66 mg, 1,5 eq.) junto con etanol (3 ml) y trietilamina (3 eq.). Se calentó la suspensión a 80°C durante la noche. La reacción era incompleta de modo que se substituyó el disolvente por n-pentanol y trietilamina (3 eq.) y se calentó a 130°C durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el

residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con DCM y cantidades crecientes de metanol hasta el 5%. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado para proporcionar N-(1-(8-cloro-2-(3,5-dimetil-1 H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina. ^1H -RMN a 125°C (500 MHz, DMSO- d_6), δ ppm 12,5 (1H, s a), 8,721 (1H, s), 8,046 (1H, s), 7,975 (1H, s a), 7,935 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,892 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,62 (1H, s a), 7,561 (1 H, t, J=7,5 Hz), 6,124 (1H, s), 5,860 (1H, a m), 2,453 (3 H, s), 2,264 (3 H, s), 1,619 (3 H, d, J=7 Hz) CL-EM-ESI (POS), M/Z, M+1: Hallado 419,1

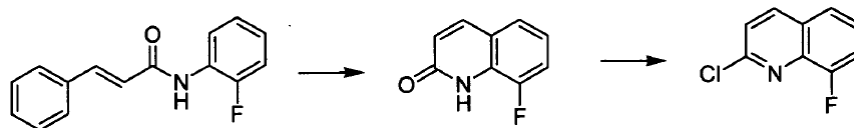
Ejemplo 48

N-(2-Fluorofenil)cinamamida



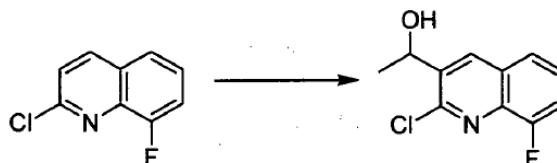
A una disolución de 2-fluoroanilina (25,0 g, 225 mmol) y carbonato de potasio (47 g, 337 mmol) en agua (112 ml) y acetona (45 ml) a 0°C se le añadió cloruro de cinamoilo (37 g, 225 mmol, 1 eq.) en acetona (45 ml) a lo largo de 2 h. Se agitó la reacción durante 1 h a 0°C, luego se extinguió en 200 ml de hielo-agua. Se filtró el sólido blanco cristalino y se lavó con agua. Se secó el sólido al aire durante 2 h, luego se lavó con 400 ml de hexanos. Se secó el sólido a vacío durante la noche para proporcionar el producto. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,49 (a t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 6,61 (d, J = 15,6 Hz, 1H). Espectro de masas (ESI) m/e = 242,1 (M + 1).

2-Cloro-8-fluoroquinolina



Se disolvió N-(2-fluorofenil)cinamamida (10,5 g, 44 mmol) en clorobenceno (60 ml) y se le añadió tricloruro de aluminio (29 g, 218 mmol, 5 eq.). Se calentó la reacción hasta 125°C durante 3 h y luego se enfrió hasta t.a. a lo largo de 45 minutos. Se vertió la reacción sobre 300 g de hielo con agitación, produciendo un sólido de color tostado. Se filtró el sólido y se lavó con 100 ml de agua y 3 x 100 ml de hexanos y se secó a alto vacío. Se extrajo el sólido con 1 l de DCM y se filtró para retirar los subproductos insolubles. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 8-fluoroquinolin-2(1H)-ona. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,95 (s a, 1H), 7,77 (dd, J = 9,8, 1,6 Hz), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,2, 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 8,0, 5,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,4 Hz, 1H). Se formó una suspensión espesa de 8-fluoroquinolin-2(1H)-ona (26 g, 159 mmol) en tricloruro de fosforilo (163 ml, 1753 mmol, 11 eq.) y se calentó hasta 125 durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se vertió sobre 1,2 l de hielo-agua con agitación vigorosa. Cuando se hubo enfriado la mezcla hasta t.a., se filtró el sólido de color naranja y se lavó con agua y se secó a vacío durante la noche para proporcionar 27 g de material en bruto. Se recrystalizó el material en bruto en hexanos mediante disolución en ~700 ml de hexanos a reflujo y decantación del alquitrán residual. Se enfrió la disolución en hexano hasta 0°C y se filtró el precipitado de 2-cloro-8-fluoroquinolina. Se concentraron las aguas madre a vacío y se recrystalaron en hexanos para obtener una segunda producción de 1-cloro-8-fluoroquinolina. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,14 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (a d, 1H), 7,52 (td, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H).

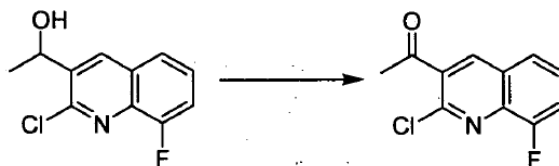
1-(2-Cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanol



Se disolvió 2-cloro-8-fluoroquinolina (182 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) y se enfrió hasta -78°C. A esta disolución se le añadió diisopropilamido de litio (disolución 1 M en THF, 1,1 ml, 1,1 mmol, 1,1 eq.). Se permitió agitar la reacción a -78°C durante 20 min, tiempo tras el cual se añadió acetaldehído (113 μl , 2,0 mmol, 2 eq.) mediante jeringa. Tras 30 minutos, se extinguió la reacción con agua y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó con salmuera. Se purificó la mezcla de reacción en bruto mediante cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo 8:2) para proporcionar 1-(2-cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanol. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,43 (s a, 1H), 7,64 (td, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 10,2, 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,39 (qdd, J = 6,3, 3,9, 0,8 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 3,9 Hz,

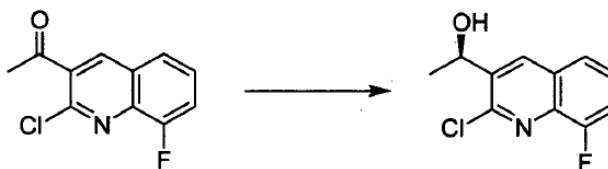
1H), 1,62 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

1-(2-Cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanona



A un matraz de fondo redondo que contenía tolueno (183 ml) se le añadió 1-(2-cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanol (6,2 g, 27,5 mmol) y dióxido de manganeso (19,1 g, 219,8 mmol, 8 eq.). Se calentó la reacción hasta reflujo durante 2 h, se enfrió hasta t.a., se filtró y se concentró. Se diluyó el producto con hexanos y se filtró para dar como un sólido blanco, 1-(2-cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanona. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (a d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 9,8, 7,8, 1,6 Hz, 1H). Espectro de masas (ESI) m/e = 223,9 (M + 1).

(R)-1-(2-Cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanol



En un matraz de fondo redondo se disolvió (+)-dip-chlorideTM (4418 mg, 13773 μmol) en THF anhidro (50 ml) y se enfrió la disolución hasta -55°C (usando un baño de hielo seco/MeCN). A esta disolución se le añadió 1-(2-cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanona (1,4 g, 6,3 mmol) como una disolución en THF (10 ml). Se permitió que se calentase la reacción hasta +10°C a lo largo de 5 h. Se extinguió la reacción con 10 ml de acetona y 20 ml de Na₂CO₃ al 10% y se permitió agitar durante 1 h a t.a. Se le añadió acetato de etilo (200 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica tres veces con una disolución saturada al 50% de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 5 g de material en bruto. Se purificó el material en bruto usando hexanos:acetato de etilo 7:3 en una columna de 120 g de gel de sílice para proporcionar (R)-1-(1-cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanol. HPLC quiral (IPA al 10% en hexanos, Chiralcel AD) muestra que el producto está en un e.e. del 96,0%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,43 (s a), 7,64 (a d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 10,2, 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,40 (qd, J = 5,9, 0,8 Hz, 1H), 2,22 (s a, 1H), 1,62 (d, J = 6,3 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 226,0 (M + 1).

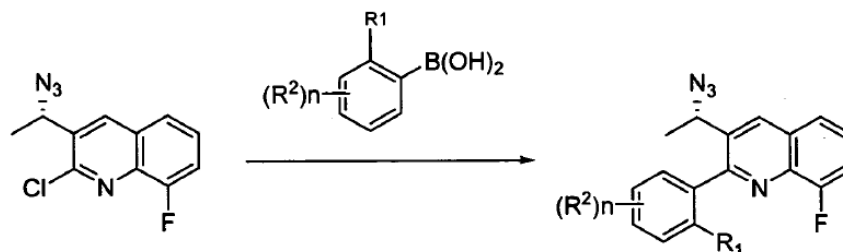
(S)-3-(1-Azidoetil)-2-cloro-8-fluoroquinolina



Se disolvió trifenilfosfina (1,81 g, 6,9 mmol, 1,2 eq.) en THF anhidro (30 ml) y se enfrió hasta 0°C. A esta disolución se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,36 ml, 6,9 mmol, 1,2 eq.). Se agitó la reacción durante 30 minutos a 0°C y se le añadió (R)-1-(2-cloro-8-fluoroquinolin-3-il)etanol (1,3 g, 5,7 mmol) en 30 ml de THF, seguido por difenilfosforilazida (1,37 ml, 6,3 mmol, 1,1 eq.). Se permitió que se calentase la reacción hasta t.a. y agitase a t.a. durante la noche. Se depositó la reacción sobre gel de sílice y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (etoac al 3% en hexanos) proporcionó (S)-3-(1-azidoetil)-2-cloro-8-fluoroquinolina ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (a d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 10,2, 7,8, 1,2 Hz) 5,22 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 1,68 (d5 J = 6,7 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 250,9 (M + 1).

Procedimientos generales para análogos de 8-fluoroquinolina:

Procedimiento BSL-1



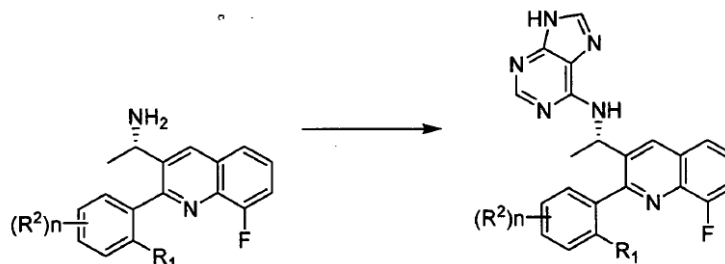
A un matraz de fondo redondo se le añadió (S)-3-(1-azidoetil)-2-cloro-8-fluoro-quinolina (1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04 eq.), carbonato de sodio (5 eq.) y un ácido arilborónico (1,5 eq.). Se purgó el matraz con nitrógeno y se le añadió una mezcla 3:1 de MeCN:H₂O para dar una concentración de 0,1 M con respecto a la azida de partida. Se calentó la reacción hasta 80°C hasta que se consideró completa. Se eliminó el disolvente y se redisolvió el residuo en acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó la reacción en bruto en cromatografía en columna (acetato de etilo en hexanos, gradiente) para proporcionar (S)-3-(1-azidoetil)-8-fluoro-2-arylquinolina.

Procedimiento BSL-2



Se disolvió (S)-3-(1-azidoetil)-8-fluoro-2-arylquinolina en THF (para producir una disolución 0,1 M) y se le añadieron trifenilfosfina (1,1 eq.) y agua (20 eq.). Se calentó la reacción hasta 60°C durante la noche. Tras enfriar hasta t.a., se eliminó el disolvente a vacío y se redisolvió el residuo en etil éter. Se extrajo la fase de éter tres veces con HCl 1 N. Se llevó la fase acuosa a un pH de 10-12 mediante la adición de NaOH al 15% y se extrajo la fase acuosa básica dos veces con etil éter. Se lavaron las fases de éter con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar (S)-3-(1-aminoetil)-8-fluoro-2-arylquinolina.

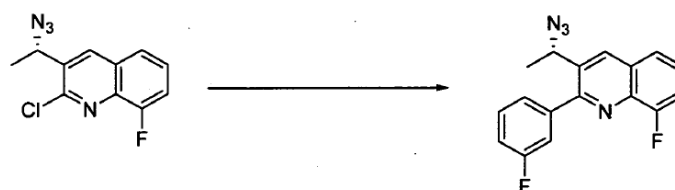
Procedimiento BSL-3



A un matraz de fondo redondo se le añadió (S)-3-(1-aminoetil)-8-fluoro-2-arylquinolina (1 eq.), 6-bromopurina (1,2 eq.) y diisopropiletilamina (3 eq.). Se añadió suficiente n-butanol para preparar una 0,1 disolución M con respecto a la (S)-3-(1-aminoetil)-8-fluoro-2-arylquinolina. Se calentó la mezcla hasta 100-115°C durante 24 h, se enfrió hasta t.a., y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó (S)-3-(1-(8-fluoro-2-arylquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina. Se disolvieron los productos en DCM / NaHCO₃ y se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (S)-3-(1-(8-fluoro-2-fenilquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como bases libres.

Ejemplo 49

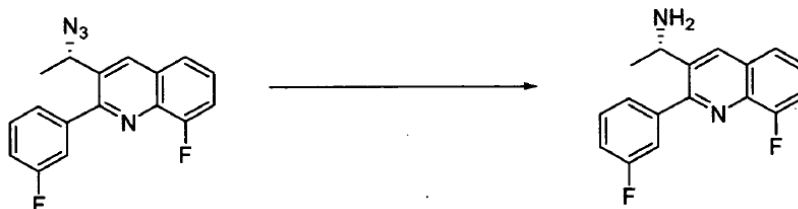
3-((S)-1-Azidoetil)-8-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolina



Se preparó 3-((S)-1-azidoetil)-8-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolina según el procedimiento BSL-1 usando (S)-3-(1-

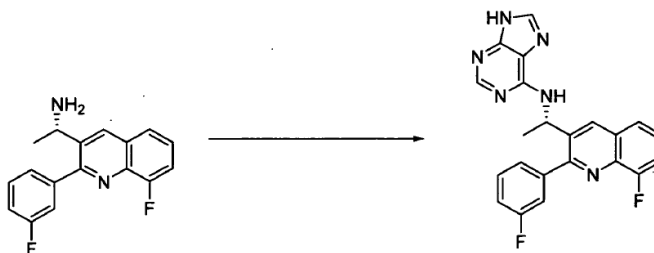
azidoetil)-2-cloro-8-fluoroquinolina (50 mg, 0,199 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (9 mg, 0,008 μ mol, 0,04 eq.), carbonato de sodio (106 mg, 0,997 mmol, 5 eq.) y ácido 3-fluoro-fenilborónico (42 mg, 0,299 mmol, 1,5 eq.). Se obtuvo 3-((S)-1-azidoetil)-8-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolina tras purificación. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (a d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,54 (td, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 7,52-7,42 (serie de m, 2H), 7,35 (dt, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,31 (ddd, $J = 9,0, 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (tdd, $J = 8,6, 2,7, 1,2$ Hz, 1H), 4,94 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 310,9$ ($M + 1$).

(1S)-1-(8-Fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina



Se preparó (1S)-1-(8-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina según el procedimiento BSL-2 usando 3-((S)-1-azidoetil)-8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)quinolina (54 mg, 0,174 mmol), trifenilfosfina (50 mg, 0,191 mmol) y agua (63 μ l, 3,480 mmol). Se obtuvo (1S)-1-(8-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (a d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 7,52-7,42 (serie de m, 2H), 7,39 (ddd, $J = 10,5, 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,34 (dt, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 9,4, 2,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,16 (tdd, $J = 8,6, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 4,48 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 285,0$ ($M + 1$).

N-((S)-1-(8-Fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina

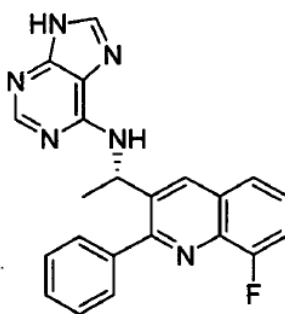


Se preparó N-((S)-1-(8-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina según el procedimiento BSL-3 usando N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (27 μ l, 155 μ mol), 6-bromo-7H-purina (18 mg, 93 μ mol) y (1S)-1-(8-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina (22 mg, 77 μ mol). Se aisló N-((S)-1-(8-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-7H-purin-6-amina. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,33 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47-7,39 (serie de m, 2H), 7,35 (ddd, $J = 10,6, 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,76 (s a, 1H), 5,80 (s a, 1H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/e = 403,0$ ($M + 1$).

Se prepararon los siguientes compuestos según la secuencia (BSL-1 $\rightarrow$ BSL-2 $\rightarrow$ BSL-3) descrita anteriormente. A continuación se enumeran los datos para estos compuestos:

Ejemplo 50

(S)-N-(1-(8-Fluoro-2-fenilquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



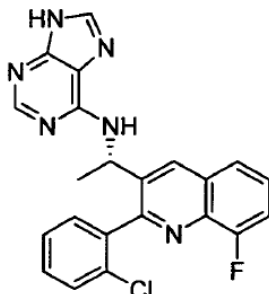
Datos para (S)-N-(1-(8-fluoro-2-fenilquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,32 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,41 (s

a, 1H), 5,83 (s a, 1H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 385,0 (M + 1).

Ejemplo 51

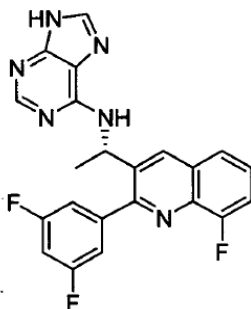
N-((S)-1-(2-(2-Clorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



5 Datos para N-((S)-1-(2-(2-clorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm (presentes rotómeros a temperatura ambiente) 8,42-8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71-7,23 (serie de m, 5H), 6,27 (s a, 1H), 5,60 (m a, 1H), 1,66 (m, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 418,9 (M + 1).

Ejemplo 52

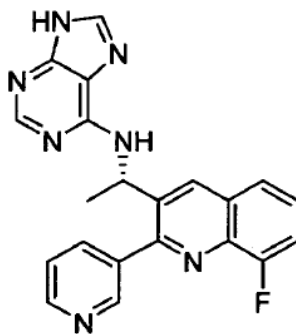
(S)-N-(1-(2-(3,5-Difluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



10 Datos para (S)-N-(1-(2-(3,5-difluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,35 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,38 (ddd, J = 10,6, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,90 (tt, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,50 (s a, 1H), 5,80 (s a, 1H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 420,9 (M + 1).

15 Ejemplo 53

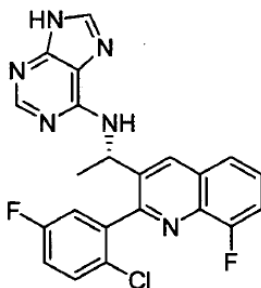
N-((S)-1-(8-Fluoro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



20 Datos para N-((S)-1-(8-fluoro-2-(piridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (d J = 7,4 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36 (ddd J = 10,2, 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (s a, 1H), 5,74 (s a, 1H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 385,9 (M + 1).

Ejemplo 54

N-((S)-1-(2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina:



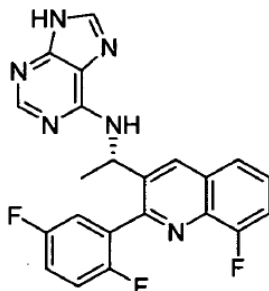
5

Datos para N-((S)-1-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm (presentes rotómeros a temperatura ambiente) 8,43-8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69-7,39 (m, 3H), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,39 (s a, 1H), 5,60 (m a, 1H), 1,68 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

Espectro de masas (ESI) m/e = 436,9 (M + 1).

Ejemplo 55

N-((S)-1-(2-(2,5-Difluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



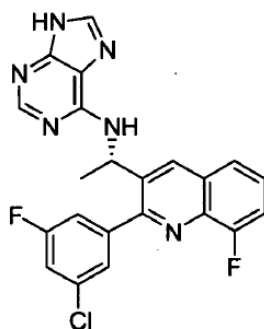
10

Datos para N-((S)-1-(2-(2,5-difluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 10,6, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,40 (s a, 1H), 5,55 (s a, 1H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 420,9 (M + 1).

15

Ejemplo 56

N-((S)-1-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina

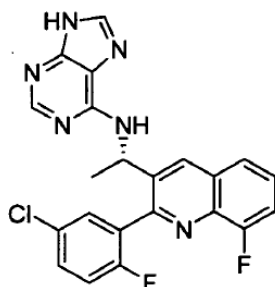


20

Datos para N-((S)-1-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,21 (dt, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 1,62 (d, J = 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 436,9 (M + 1).

Ejemplo 57

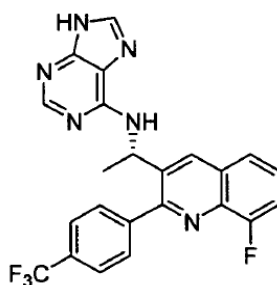
N-((S)-1-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Datos para N-((S)-1-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 10,6, 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,61 (s a, 1H), 5,55 (s a, 1H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 436,9 (M + 1).

Ejemplo 58

(S)-N-(1-(8-Fluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Datos para (S)-N-(1-(8-fluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 10,6, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (s a, 1H), 5,77 (s a, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 453,0 (M + 1).

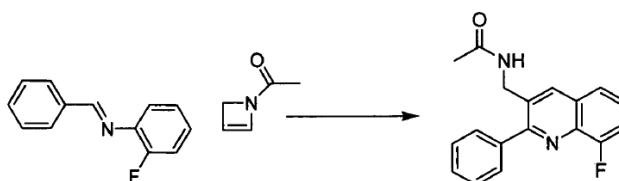
Ejemplo 59

(E)-N-Benciliden-2-fluorobencenamina



Se disolvió 2-fluoroanilina (2,0 ml, 20,8 mmol, 1,05 eq.) en 40 ml de éter anhidro. Se añadió sulfato de magnesio (7146 mg, 59,3 mmol, 4 eq.), 7 g de tamices mol. en polvo y benzaldehído (2,0 ml μl , 19,8 mmol). A esta mezcla se le añadió pTsOH (18,8 mg, 98,9 μmol , 0,005 eq.) y se calentó hasta reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción, se filtró y se concentró para producir (E)-N-benciliden-2-fluorobencenamina ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,18 (m, 4H).

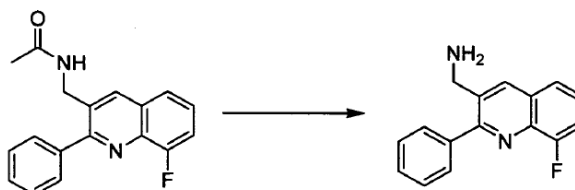
N-((8-Fluoro-2-fenilquinolin-3-il)metil)acetamida



Se disolvió 1-(azet-1(2H)-il)etanona (22 mg, 227 μmol , 1 eq.), (E)-N-benciliden-2-fluorobencenamina (45 mg, 227

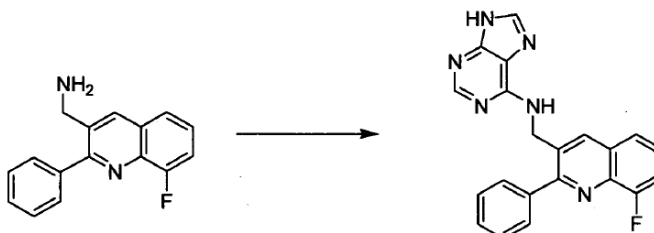
μmol, 1 eq.), 2-fluorobencenamina (22 μl, 227 μmol, 1 eq.) y trifluorometanosulfonato de itrio (6 mg, 11 μmol, 0,05 eq.) en 9 ml de acetonitrilo. Se agitó la reacción a t.a. durante la noche. Se calentó la reacción hasta 90°C durante 5 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en 20 ml de DCM y se lavó con 1 x 5 ml de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo 7:3) proporcionó N-((8-fluoro-2-fenilquinolin-3-il)metil)acetamida. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,83, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,37 (ddd, J = 10,6, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,92 (a t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/e = 295,0 (M + 1).

(8-Fluoro-2-fenilquinolin-3-il)metanamina



A N-((8-fluoro-2-fenilquinolin-3-il)metil)acetamida (28 mg, 95 μmol) se le añadió ácido clorhídrico (disolución 2 M en agua, 2 ml, 4000 μmol). Se calentó la reacción hasta 80°C durante 24 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se extinguió con NaOH al 15%. Se extrajo el producto en éter (2 x 10 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar (8-fluoro-2-fenilquinolin-3-il)metanamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,34 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,39 (ddd, J = 10,6, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,03 (s a, 2H). Espectro de masas (ESI) m/e = 253,0 (M + 1).

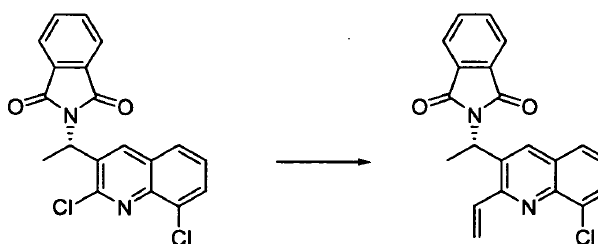
N-((8-Fluoro-2-fenilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



A un matraz de reacción se le añadió 6-bromopurina (19 mg, 95 μmol, 1,2 eq.), diisopropiletilamina (42 μl, 238 μmol, 3 eq.), (8-fluoro-2-fenilquinolin-3-il)-metanamina (20 mg, 79 μmol, 1 eq.) y n-butanol (0,75 ml). Se calentó la reacción hasta 110°C durante 8 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el compuesto mediante HPLC de fase inversa. Se concentraron las fracciones y se formaron las bases libres con NaHCO₃ sat. Se extrajo la fase orgánica en DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco N-((8-fluoro-2-fenilquinolin-3-il)metil)-7H-purin-6-amina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,45 (m, 6H), 6,78 (s a, 1H), 5,07 (s a, 2 H). Espectro de masas (ESI) m/e = 370,9 (M + 1).

Ejemplo 60

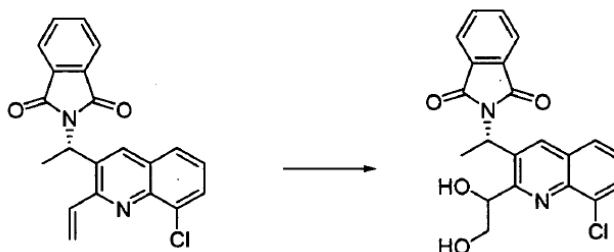
(S)-2-(1-(8-Cloro-2-vinilquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



A una disolución con agitación de (S)-2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (1 g, 2,7 mmol) en dioxano (25 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió viniltributilestano (1,28 ml, 4,04 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (156 mg, 0,13 mmol). Se calentó la reacción a 100°C durante 3 horas y luego se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo negro resultante mediante cromatografía en columna (40 g de SiO₂, hexanos:acetato de etilo, de 1:0 a 3:1) para dar (S)-2-(1-(8-cloro-2-vinilquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,53 (1H, s), 7,76 - 7,81 (4 H, m), 7,68 - 7,72 (2H, m), 7,41

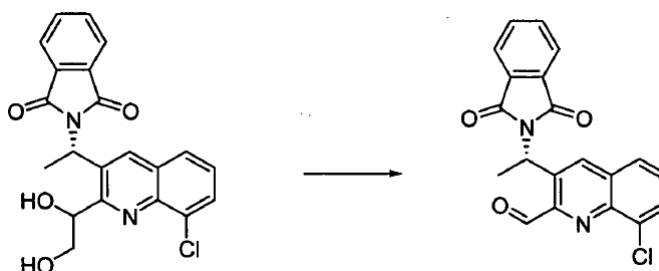
(1H, dd, J=7,8, 7,8 Hz), 7,26-7,33 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J=16,4, 2,3 Hz), 6,00 (1H, q, J=7,3 Hz), 5,64 (1H, dd, J=10,6, 2,3 Hz), 2,00 (3H, d, J=7,0 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 362,8 (M + 1).

2-((S)-1-(8-Cloro-2-(1,2-dihidroxietil)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



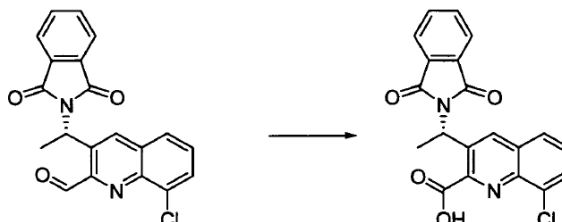
5 A una disolución con agitación de (S)-2-(1-(8-cloro-2-vinilquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (200 mg, 0,55 mmol) en THF (5 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió osmato de potasio (VI) dihidratado (10,2 mg, 27,6 μ mol). Se agitó la reacción durante 5 minutos y luego se le añadió NMO (64,6 mg, 0,55 mmol). Se agitó la reacción durante 3 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y ácido cítrico acuoso 1,0 M (40 ml). Se extrajo la fase acuosa separada con acetato de etilo (140 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar 2-((S)-1-(8-cloro-2-(1,2-dihidroxietil)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona. Se usó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,77 (1H, d, J=11,7 Hz), 7,61 - 7,88 (6H, m), 7,49 (1H, q, J=8,1 Hz), 5,95 - 6,17 (1H, m), 5,22 - 5,32 (1H, m), 4,02 - 4,26 (2H, m), 1,94-1,97 (3H, m). Espectro de masas (ESI) m/e = 396,9 (M + 1).

(S)-8-Cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)quinolin-2-carbaldehído



15 A una disolución con agitación de 2-((S)-1-(8-cloro-2-(1,2-dihidroxietil)quinolin-3-il)-etil)isoindolin-1,3-diona (170 mg, 0,43 mmol) en THF (4,0 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió peryodato de sodio (91,6 mg, 0,43 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa separada con DCM (2 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar (S)-8-cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-quinolin-2-carbaldehído. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,36 (1H, s), 8,59 (1H, s), 7,89-7,91 (1H, m), 7,82-7,86 (3H, m), 7,71-7,73 (2H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 6,67 (1H, q, J=7,0 Hz), 2,00 (3H, d, J=7,0 Hz).

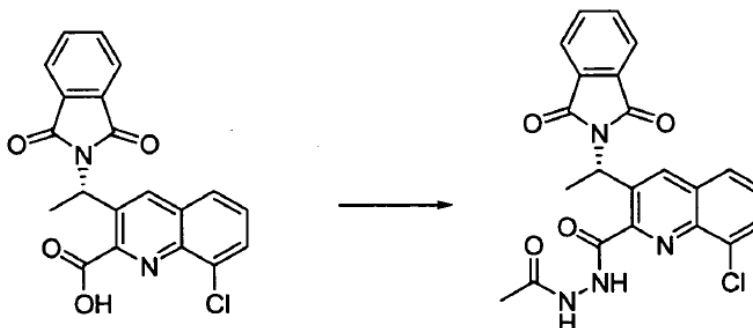
Ácido (S)-8-cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)quinolin-2-carboxílico



25 A una disolución con agitación de (S)-8-cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-quinolin-2-carbaldehído (110 mg, 0,30 mmol) y fosfato de potasio monobásico (41,0 mg, 0,30 mmol) en 2-metil-2-buten-2-ol (2 ml), tBuOH (2 ml), DCM (1,0 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió clorito de sodio (27,3 mg, 0,30 mmol) en agua (2,0 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente, durante 2 horas y luego se trató con fosfato de potasio monobásico adicional (41,0 mg, 0,30 mmol) y clorito de sodio (27,3 mg, 0,30 mmol) en agua (2,0 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas y luego se diluyó con ácido cítrico 1,0 M (40 ml) y acetato de etilo (60 ml). Se extrajo la fase acuosa separada con acetato de etilo (2 x 60 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar ácido (S)-8-cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)quinolin-2-carboxílico. ^1H -RMN

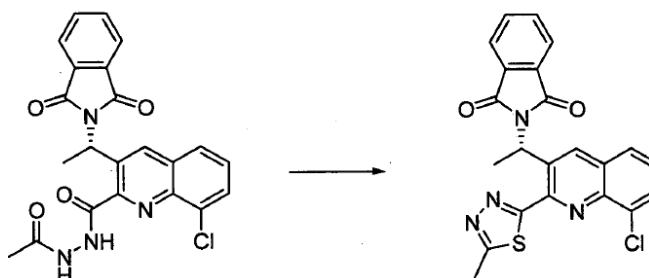
(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,62 (1H, s), 7,72-7,84 (6H, m), 7,65 (1H, dd, $J=5,3$, 2,9 Hz), 6,80 (1H, q, $J=7,0$ Hz), 1,96 (3H, d, $J=7,0$ Hz). Espectro de masas (ESI) $m/e = 381,0$ ($M + 1$).

(S)-N'-Acetil-8-cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)quinolin-2-carbohidrazida



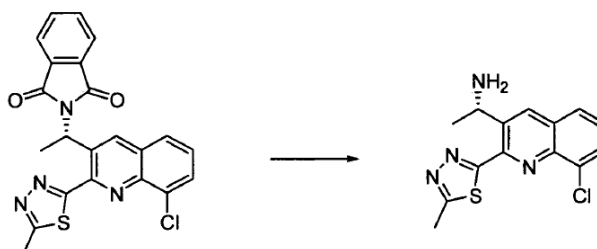
- 5 A una disolución con agitación de ácido (S)-8-cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-quinolin-2-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (66 mg, 0,79 mmol), HOAt (54 mg, 0,39 mmol), hidrazida acética (23 mg, 0,31 mmol) y EDC (76 mg, 0,39 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 2 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa separada con acetato de etilo (30 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (disolución acuosa 1,0 M, 30 ml), salmuera (30 ml) y luego se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar (S)-N'-acetil-8-cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-quinolin-2-carbohidrazida. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,45 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,64 (1H, s), 7,70 - 7,84 (4H, m), 7,64-7,66 (2H, m), 7,52 (1H, dd, $J=5,3$, 2,9 Hz), 6,87 (1H, q, $J=7,0$ Hz), 2,13 (3H, s), 1,98 (3H, d, $J=7,0$ Hz). Espectro de masas (ESI) $m/e = 437,0$ ($M + 1$).

2-((S)-1-(8-Cloro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-3-il)etil)-isoindolin-1,3-diona



- 15 A una disolución con agitación de (S)-N'-acetil-8-cloro-3-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)quinolin-2-carbohidrazida (85 mg, 0,19 mmol) en THF (1,5 ml) y tolueno (3,0 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (118 mg, 0,29 mmol). Se calentó la reacción en el microondas a 120°C durante 20 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 12 g, hexanos:acetato de etilo, de 1:0 a 1:1) para dar 2-((S)-1-(8-cloro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,63 (1H, s), 7,77 - 7,84 (4H, m), 7,70 (2H, dd, $J=5,3$, 2,9 Hz), 7,46 - 7,51 (1H, m), 7,06 (1H, q, $J=7,0$ Hz), 2,85 (3H, s), 2,11 (3H, d, $J=7,0$ Hz).

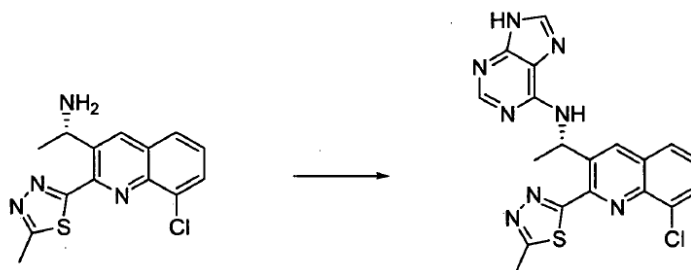
(1S)-1-(8-Cloro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-3-il)etanamina



- 25 A una disolución con agitación de 2-((S)-1-(8-cloro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (30 mg, 69 μmol) en THF (1,0 ml) y etanol (3,0 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (69 μl , 1380 μmol). Se calentó la reacción hasta 90°C durante 40 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío. Se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo (60 ml) y agua (40 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y luego se secaron (MgSO_4), se

filtraron y se evaporaron a vacío para dar (1S)-1-(8-cloro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-3-il)etanamina. ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,62 (1H, s), 7,79 - 7,84 (2H, m), 7,49-7,52 (1H, m), 5,61 (1H, d, J=6,4 Hz), 2,86 (3H, s), 1,57 (3H, d, J=6,6 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 305,0 (M + 1).

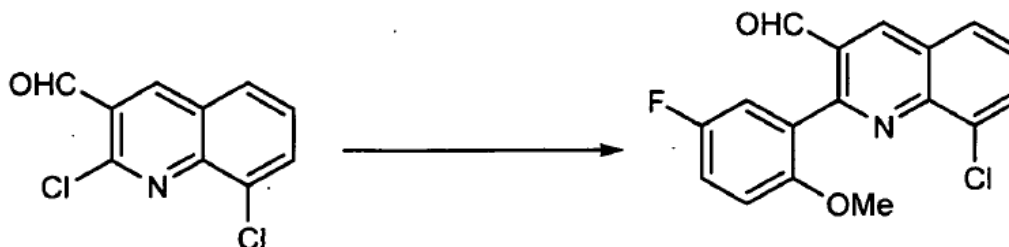
N-((S)-1-(8-Cloro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



A una disolución con agitación de (1S)-1-(8-cloro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-quinolin-3-il)etanamina (9 mg, 30 μmol) en 1-butanol (1,5 ml) se le añadió base de Hunig (6 μl , 35 μmol) y 6-cloropurina (5 mg, 30 μmol). Se calentó la reacción hasta 130°C durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se purificó la mezcla de reacción en bruto mediante HPLC de fase inversa (gradiente: de agua al 20% en acetonitrilo a agua al 85% en acetonitrilo) para dar N-((S)-1-(8-cloro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina. ^1H -RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,62 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,83-7,89 (2H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 2,89 (3H, s), 1,83 (3H, d, J=6,6 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 423,1 (M + 1).

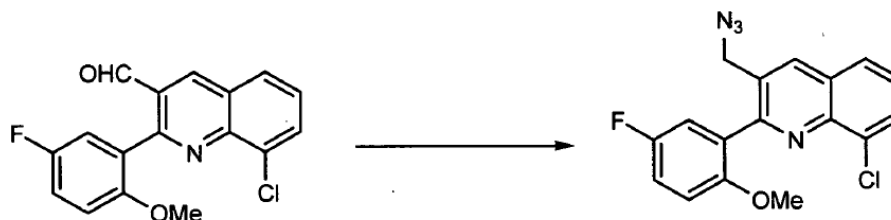
Ejemplo 61

8-Cloro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-3-carbaldehído



A una disolución desgasificada con agitación de 2,8-dicloroquinolin-3-carbaldehído (305,8 mg, 1,353 mmol) en 12 ml de $\text{MeCN/H}_2\text{O}$ 3:1 se le añadió ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (252,9 mg, 1,488 mmol) y carbonato de sodio (716,8 mg) y luego Pd-tetrakis (78,16 mg). Se calentó la mezcla a 100°C durante 4 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Cromatografía: gradiente Hex/EtOAc, ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,90 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 7,91 - 8,00 (2 H, m), 7,52 - 7,61 (2 H, m), 7,22 (1 H, td, J=8,4, 3,1 Hz), 6,96 (1 H, dd, J=9,0, 4,3 Hz), 3,74 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 343,1 (M + 1).

3-(Azidometil)-8-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)quinolina

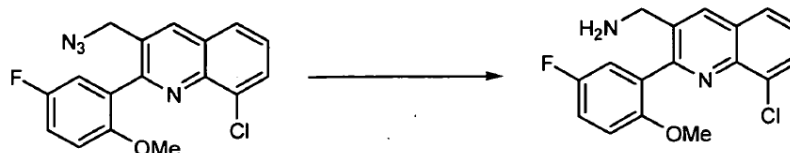


A una disolución con agitación de 8-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-3-carbaldehído (385,4 mg, 1,221 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,831 mmol) a t.a. Se agitó la disolución 1 hora luego se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc para proporcionar un sólido en bruto tras la eliminación del disolvente, que se usó sin purificación adicional. Al alcohol en bruto en CHCl_3 (6 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,445 ml, 6,103 mmol) a t.a. y se agitó durante la noche. Tras 14 h, se eliminaron los disolventes (CCF indica completo). Se disolvió el sólido en DMF (6 ml), luego se añadió de una vez azida de sodio (2,441 mmol), y se agitó 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc para dar un material en bruto: 373,3 mg. Cromatografía, gradiente 89/9/1.

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,28 (1 H, s), 7,86 (1 H, dd, J=7,4, 1,4 Hz), 7,83 (1 H, dd, J=8,2, 1,4 Hz),

7,51 (1 H, dd, J=8,1, 7,5 Hz), 7,22 (1 H, dd, J=8,2, 3,1 Hz), 7,13 - 7,19 (1 H, m), 6,95 (1 H, dd, J=9,0, 4,3 Hz), 4,48 (2 H, s), 3,76 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 343,1 (M + 1).

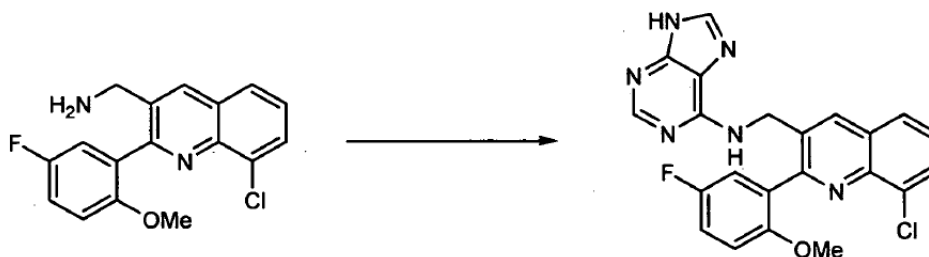
(8-Cloro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-3-il)metanamina



- 5 A una disolución con agitación de 3-(azidometil)-8-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-quinolina (210,7 mg, 615 μ mol) en 5 ml de THF y 12 ml de MeOH se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,329 mmol) y se puso bajo un globo medio que contenía H₂. Se completó la reacción tras 2 h, se filtró (Celite™) y se eliminaron los disolventes.

- 10 Cromatografía: Gradiente 89:9:1. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,30 (1 H, s), 7,80 (2 H, ddd, J=7,9, 6,5, 1,3 Hz), 7,49 - 7,50 (1 H, m), 7,47 (1 H, dd), 7,09 - 7,18 (2 H, m), 6,93 (1 H, dd, J=8,9, 4,2 Hz), 3,89 (2 H, s. a.), 3,74 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 317,0 (M + 1).

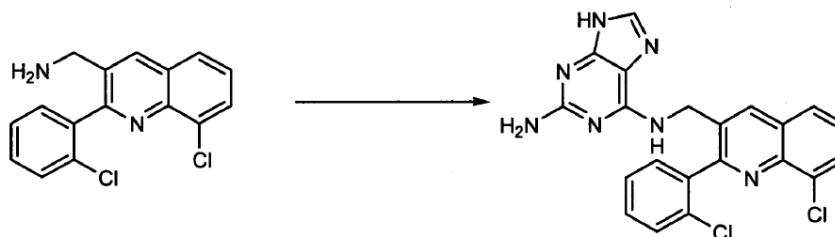
N-((8-Cloro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



- 15 A una mezcla con agitación de (8-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-3-il)-metanamina (190,4 mg, 0,601 mmol) y 6-bromopurina (126 mg, 0,631 mmol) en 1-butanol (3,300 ml, 36,1 mmol) se le añadió N,N-etildisopropilamina (0,209 ml, 1,20 mmol). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante la noche. Se eliminaron los disolventes y se sometió el residuo a cromatografía: gradiente/isocrático ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,93 (1 H, s. a.), 8,28 (1 H, s. a.), 8,09 (2 H, s), 7,96 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,91 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,55 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,26 - 7,33 (1 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=8,6, 3,2 Hz), 7,15 (1 H, s. a.), 3,77 (3 H, s), 3,32 (2 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 335,1 (M + 1).

Ejemplo 62

N⁶-((8-Cloro-1-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-2,6-diamina

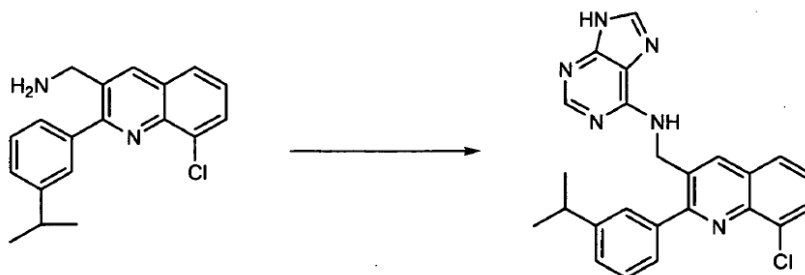


- 25 Se calentó hasta reflujo una mezcla de (8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanamina (144,8 mg, 0,478 mmol), 2-amino-6-cloropurina (89,1 mg, 0,525 mmol) y N,N-diisopropiletilamina, redistilado, 99,5% (0,166 ml, 0,955 mmol) en 1-butanol, anhidro, 99,8% (5,24 ml) y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción, se eliminaron los disolventes y se sometió a cromatografía, gradiente de (DCM/MeOH:NH₄OH) 89:9:1,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,08 (1 H, s. a.), 8,36 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,92 (1 H, d, J=6,3 Hz), 7,47 - 7,71 (8 H, m), 5,56 (2 H, s. a.), 4,59 (2 H, s. a.) Espectro de masas (ESI) m/e = 436,1 (M + 1).

- 30 Ejemplo 63

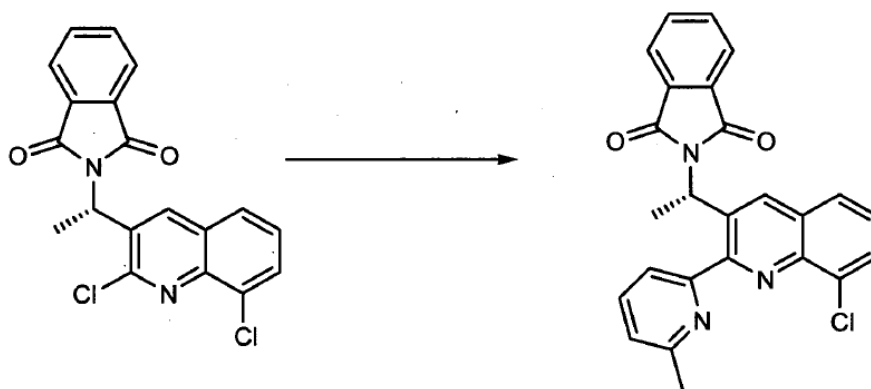
N-((8-Cloro-2-(3-isopropilfenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-diamina



A una disolución con agitación de (8-cloro-2-(3-isopropilfenil)quinolin-3-il)-metanamina (181,7 mg, 585 μmol) en 1-butanol (3210 μl , 35075 μmol) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (204 μl , 1169 μmol) y se calentó lentamente hasta 100°C, se calentó 24 h, se retiró del calor y se eliminaron los disolventes. Se cromatografió: gradiente de (DCM/MeOH:NH₄OH) 89:9:1: grad. al 0-20% (15 min) isocrático al 20%, (10 min) 20-50 grad, (10 min) luego isocrático al 50% 10 min para dar el producto deseado puro, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,97 (1 H, s. a.), 8,34 (1 H, s), 8,12 (2 H, s), 7,94 (1 H, dd, J=8,3, 1,1 Hz), 7,91 (1 H, dd, J=7,5, 1,3 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,46 - 7,55 (3 H, m), 7,39 (1 H, d, J=7,2 Hz), 4,84 (1 H, s. a.), 2,95 - 3,03 (1 H, m), 1,25 (6 H, d, J=7,0 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 429,2 (M + 1).

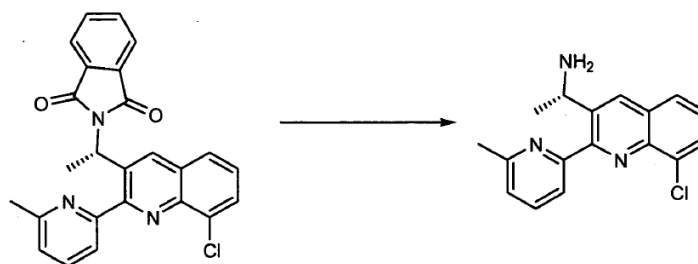
Ejemplo 64

2-((S)-1-(8-Cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



Se calentó a 100°C una mezcla con agitación de (S)-2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (254,3 mg, 0,685 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (79,16 mg, 68,50 μmol), 2-metil-6-(tributilestannil)piridina (523,6 mg, 1,37 mmol) en dioxano (desgasificado) durante 28 h, se completó mediante CL-EM, se eliminó el disolvente y se cromatografió: gradiente de (DCM/MeOH:NH₄OH) 89:9:1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (1 H, s), 8,15 (1 H, dd, J=8,3, 1,3 Hz), 7,98 (1 H, dd, J=7,5, 1,3 Hz), 7,73 - 7,78 (2 H, m), 7,58 - 7,69 (4 H, m), 7,36 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,16 (1 H, d, J=7,6 Hz), 6,11 - 6,19 (1 H, m), 2,33 (3 H, s), 1,82 (3 H, d, J=7,0 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 427,9 (M + 1).

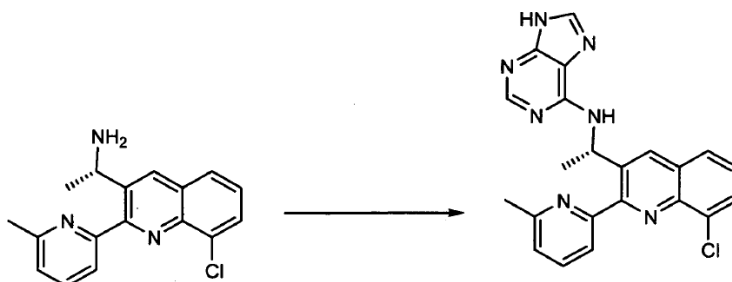
(1S)-1-(8-Cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-3-il)etil)etanamina



En un matraz se cargó 2-((S)-1-(8-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-3-il)-etil)isoindolin-1,3-diona (260,0 mg, 0,608 mmol) en etanol al 95% (12,2 ml) y se le añadió hidrato de hidrazina (0,189 ml, 6,076 mmol), seguido por reflujo. Tras 2 h se añadió unos 10 eq. de hidrazina adicionales, se continuó con el reflujo durante 3 h. Se eliminaron todos los disolventes y se cromatografió el residuo, (DCM:MeOH:NH₄OH) 89:9:1. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,37 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,68 - 7,75 (3 H, m), 7,38 (1 H, dd, J=8,2, 7,4 Hz), 7,17 (1 H, d, J=7,4 Hz), 4,69

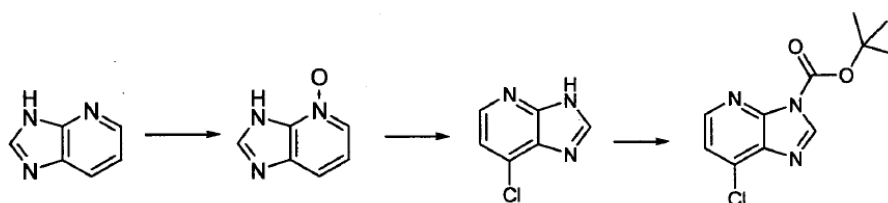
(1 H, q, J=6,7 Hz), 2,58 (3 H, s), 1,43 (3 H, d, J=6,8 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 298,0 (M + 1).

N-((S)-1-(8-Cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina

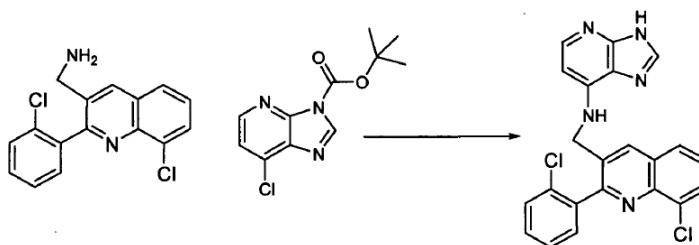


A una disolución con agitación de (1S)-1-(8-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-3-il)-etanamina (146 mg, 0,49 mmol) en 1-butanol (5,4 ml, 59 mmol) se le añadió 6-bromopurina (0,107 g, 0,54 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol) con calentamiento (110°C) durante la noche. Se eliminaron los disolventes y se sometió el residuo a cromatografía, gradiente, (DCM:MeOH:NH₄OH) 89:9:1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (1 H, s. a.), 8,67 (1 H, s), 8,38 (1 H, s. a.), 8,03 - 8,10 (1 H, m), 7,84 - 7,98 (5 H, m), 7,56 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,36 (1 H, d, J=5,5 Hz), 6,03 (1 H, s. a.), 2,58 (3 H, s. a.), 1,66 (3 H, d, J=6,3 Hz). Espectro de masas (ESI) m/e = 415,9 (M + 1).

Ejemplo 65



Se le añadió Mcpba (8,7 g, 50 mmol) a temperatura ambiente a 3H-imidazo[4,5-b]piridina (5,0 g, 42 mmol) en ácido acético (84 ml, 1469 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante y se enjuagó con Et₂O, dio N-óxido de 4-azabencimidazol. A N-óxido de 4-azabencimidazol (2,00 g, 14,8 mmol) se le añadió oxocloruro de fósforo (25,00 ml, 266 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la disolución hasta 90°C durante 18 h. Se enfrió la disolución y se eliminó por destilación el POCl₃ restante a vacío. Se disolvió el residuo en CH₃CN y se extinguió con la adición lenta de hielo-agua. Se basificó la mezcla hasta pH 9 con disolución de NaOH al 50%. A temperatura ambiente se filtraron los precipitados resultantes. Se disolvió el sólido recogido en MeOH y se retiró el sólido insoluble mediante filtración. Se concentraron los filtrados y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando EtOAc-hexano 3:7, dio 7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (1,20 g, 52,8%). A la mezcla de pirocarbonato de di-terc-butilo (1193 mg, 5465 μmol), 7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,763 g, 4968 μmol) en acetonitrilo (15 ml), se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (61 mg, 497 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación del disolvente, cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice, usando EtOAc a del 0% al 25%/hexano, dio 7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-carboxilato de terc-butilo, Espectro de masas (ESI) m/e = 253,0 (M + 1).

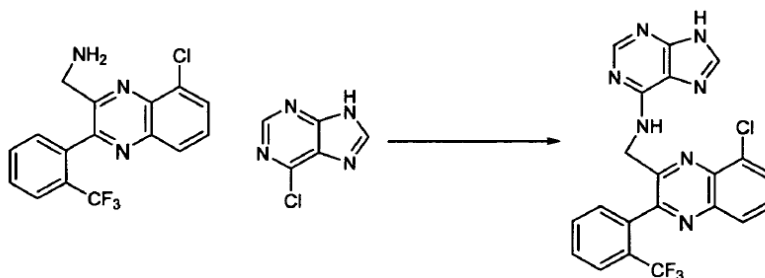


Se cargó un matraz sellado con (8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)-metanamina, preparado en el procedimiento E en A-1216 US PSP, 7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (109 mg, 429 μmol), diisopropiletilamina (0,075 ml, 429 μmol) y 1-butanol (2,0 ml, 21856 μmol). Se sometió la mezcla a microondas a 180°C durante 120 min. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla, y se diluyó el residuo con MeOH. Se purificó la disolución mediante HPLC, 25%-45% de B en 35 min. Se disolvieron las fracciones recogidas en CH₂Cl₂ y se neutralizaron mediante lavado con NaHCO₃ ac., se secó la fase de CH₂Cl₂, se concentró y dio N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)-quinolin-3-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina (20,2 mg, 15%), ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 12,72 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, J=8,0 Hz), 8,05 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,73-7,80 (2 H,

m), 7,63-7,70 (4H, m), 7,45 (1 H, s), 6,13 (1 H, d, J=8,0 Hz), 4,60 (2 H, a). Espectro de masas (ESI) m/e = 420,0 (M + 1).

Ejemplo 66

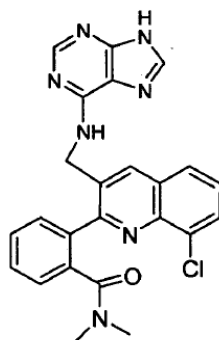
- 5 Usando las técnicas de síntesis anteriores u otras análogas y sustituyendo por los reactivos apropiados se preparó el siguiente compuesto:



N-((8-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,11 (1 H, s), 8,08 (1 H, a), 8,03 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,89 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,80 (1 H, t, J=8,5 Hz), 7,68-7,75 (4 H, m), Espectro de masas (ESI), m/e = 456,1 (M + 1).

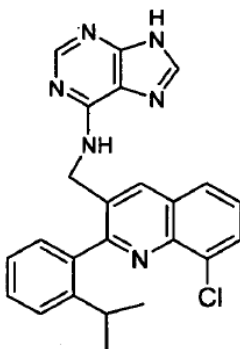
- 10 Usando las mismas técnicas de síntesis o análogas y sustituyendo por los reactivos apropiados como en el procedimiento H, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 67



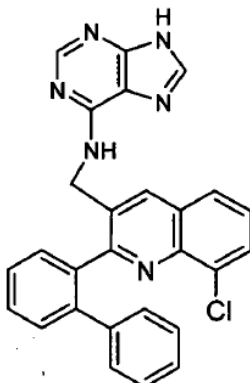
- 15 2-(3-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-8-cloroquinolin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida, ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 8,39 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,96 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,82 (1 H, a), 7,52-7,64 (4 H, m). Espectro de masas (ESI) m/e = 458,2 (M + 1).

Ejemplo 68



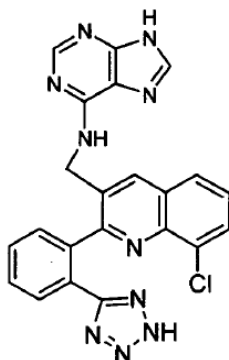
- 20 N-((8-Cloro-2-(2-isopropilfenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 8,30 (1 H, s), 8,14 (1 H, a), 8,09 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,90 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,45-7,57 (3 H, m), 7,31-7,36 (2 H, m), 2,62-2,69 (1 H, m), 1,15-1,22 (6 H, m). Espectro de masas (ESI) m/e = 429,2 (M + 1).

Ejemplo 69



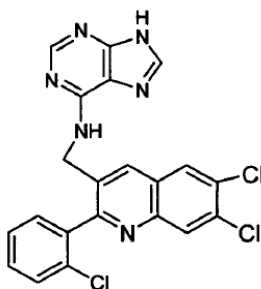
5 N-((8-Chloro-2-(2-fenilfenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm 8,13 (1 H, s), 8,09 (1 H, a), 8,03 (1 H, s), 7,86 (2 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,45-7,57 (4 H, m), 7,20-7,25 (2 H, m), 7,13-7,18 (2 H, m). Espectro de masas (ESI) $m/e = 463,1$ ($M + 1$).

Ejemplo 70



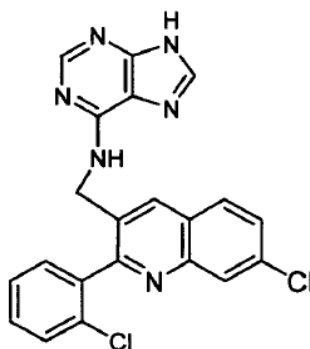
10 N-((2-(2-(2H-Tetrazol-5-il)fenil)-8-cloroquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm 8,24 (1 H, s), 8,11 (2 H, a), 7,07 (2 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,95 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,86 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,50-7,63 (4 H, m), Espectro de masas (ESI) $m/e = 455,2$ ($M + 1$).

Ejemplo 71



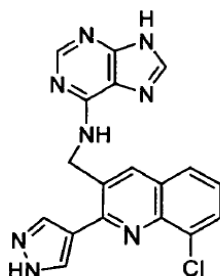
15 N-((6,7-Dicloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm 8,29 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 8,01 (2 H, a), 7,97 (1 H, s), 7,55 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,41-7,50 (4 H, m), Espectro de masas (ESI) $m/e = 457,0$ ($M + 1$).

Ejemplo 72



N-((7-Cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (1 H, s), 8,13 (1 H, a), 8,09 (3 H, a), 8,07 (1 H, s), 7,59-7,66 (2 H, m), 7,43-7,55 (3 H, m), Espectro de masas (ESI) $m/e = 421,1$ ($M + 1$).

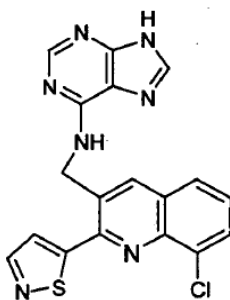
Ejemplo 73



5

N-((8-Cloro-2-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ ppm 13,30 (0,5 H, s), 13,02 (0,5 H, s), 8,47 (0,5 H, s), 8,10- 8,28 (3,5 H, m), 7,82-7,92 (2 H, m), 7,44 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 5,07 (1 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 377,0$ ($M + 1$).

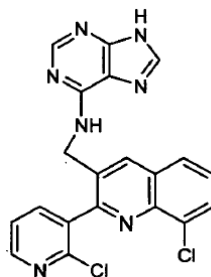
Ejemplo 74



10

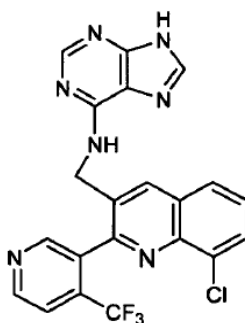
N-((8-Cloro-2-(isotiazol-5-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ ppm 8,72 (1 H, s), 8,45 (1 H, a), 8,17 (2 H, a), 8,08 (1 H, s), 7,96-8,02 (2 H, m), 7,58 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), Espectro de masas (ESI) $m/e = 394,1$ ($M + 1$).

Ejemplo 75



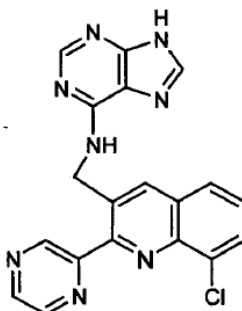
N-((8-Cloro-2-(2-cloropiridin-3-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ ppm 8,49 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 8,09 (1 H, s), 8,08 (1 H, a), 7,90-7,98 (3 H, m), 7,59 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,36 (1 H, dd, $J=8,0$, 8,0 Hz), Espectro de masas (ESI) $m/e = 422,0$ ($M + 1$).

5 Ejemplo 76



N-((8-Cloro-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,75 (1 H, s), 8,69 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 8,41 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 7,95 (1 H, a), 7,84 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,81 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,67 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,50 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), Espectro de masas (ESI) $m/e = 456,1$ ($M + 1$).

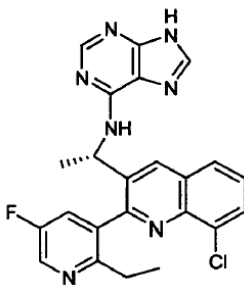
10 Ejemplo 77



N-((8-Cloro-2-(pirazin-2-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ ppm 9,43 (1 H, s), 8,80-8,85 (2 H, m), 8,49 (1 H, s), 8,08 (2 H, a), 8,01 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,98 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), Espectro de masas (ESI) $m/e = 389,0$ ($M + 1$).

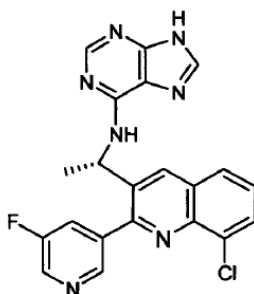
15 Usando las mismas técnicas de síntesis o análogas y sustituyendo por los reactivos apropiados como en el ejemplo 109, con dos etapas diferentes adicionales tal como se muestra a continuación, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 78



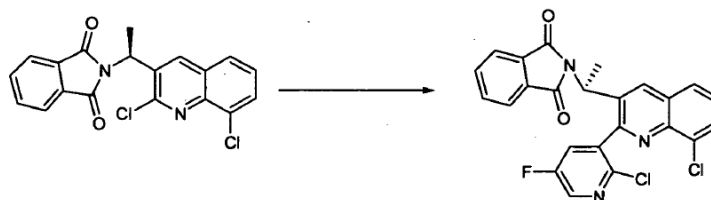
N-((S)-1-(8-Cloro-2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,71 (1 H, s), 8,28-8,57 (3 H, m), 7,85- 8,07 (3 H, m), 7,64 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 1,84 (1,5 H, a), 1,69 (1,5 H, a), 1,28 (1,5 H, a), 1,16 (1,5 H, a), Espectro de masas (ESI) $m/e = 448,1$ ($M + 1$).

5 Ejemplo 79

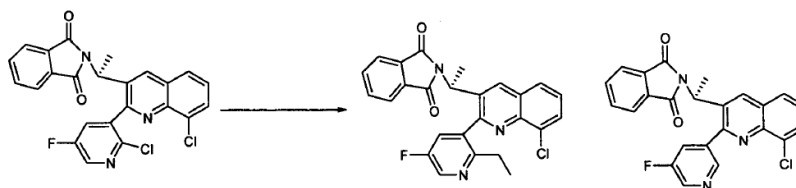


N-((S)-1-(8-Cloro-2-(5-fluoropiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina, ^1H -RMN (MeOD) δ ppm 8,80 (1 H, s), 8,67 (1 H, s), 8,58 (1 H, a), 8,48 (1 H, a), 8,43 (1 H, a), 8,11 (1 H, a), 7,97 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,94 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 1,76 (3 H, d, $J=8,0$ Hz), Espectro de masas (ESI) $m/e = 420,1$ ($M + 1$).

10 Ejemplo 80



15 Se sometió una mezcla de (S)-2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (120,0 mg, 323 μmol), ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-ilborónico (57 mg, 323 μmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (37 mg, 32 μmol), fluoruro de cesio (147 mg, 970 μmol) y yoduro de cobre (I) (12 mg, 65 μmol) en dimetil éter de 1,2-etanodiol (3,0 ml, 323 μmol) a microondas a 100°C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente. La filtración de la mezcla resultante y se enjuagó con EtOAc, se recogieron los filtrados y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, elución en gradiente con EtOAc al 0-100% en hexano, dio 2-((S)-1-(8-cloro-2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)quinolin-3-il)-etil)isoindolin-1,3-diona, espectro de masas (ESI) $m/e = 466,0$ ($M + 1$).

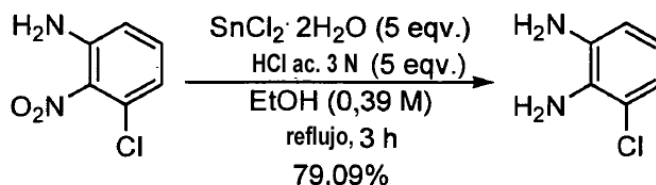


20 Se puso a refluxo una mezcla de 2-((S)-1-(8-cloro-2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)quinolin-3-il)-etil)isoindolin-1,3-diona (192,7 mg, 413 μmol), dioxano (15 ml, 175989 μmol), trietilaluminio (236 mg, 2066 μmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (96 mg, 83 μmol) durante 4 h bajo N_2 , se enfrió hasta temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl (2 N) y se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con agua, se basificó con NaOH (al 20%) y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con agua, salmuera, se secaron y se

concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, elución en gradiente con EtOAc al 0-100% en hexano, dio 2-((S)-1-(8-cloro-2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona, espectro de masas (ESI) $m/e = 460,1$ ($M + 1$). Y 2-((S)-1-(8-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona, espectro de masas (ESI) $m/e = 432,1$ ($M + 1$).

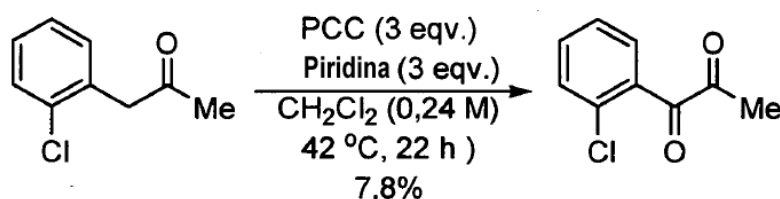
5 Ejemplo 81: Preparación de N-((5-Cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina

3-Clorobenceno-1,2-diamina



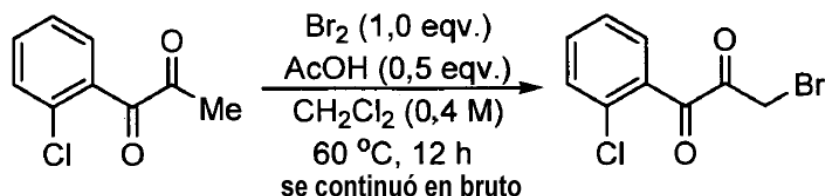
A una disolución de 3-cloro-2-nitroanilina (10,00 g, 57,95 mmol), HCl ac. 3 N (96,58 ml, 289,7 mmol) y alcohol etílico (148,6 ml, 57,95 mmol) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (65,96 g, 289,7 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo con agitación. Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un jarabe de color marrón. Se trató la mezcla con precaución con un exceso de KOH 10 M (115,9 ml, 1159 mmol, 20 eqv.). Se diluyó la mezcla con EtOAc (200 ml), se filtró a través de un lecho de Celite™, y se lavó el lecho bien con EtOAc (100 ml x 2). Se extrajo el filtrado con EtOAc (100 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml x 1), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-clorobenceno-1,2-diamina como un aceite de color rojo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,43 - 6,53 (2 H, m), 6,38 (1 H, t, J=7,8 Hz), 4,80 (2 H, s), 4,60 (2 H, s); CL- EM (ESI) m/z 142,9 $[M+H]^+$. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

1-(2-Clorofenil)propano-1,2-diona



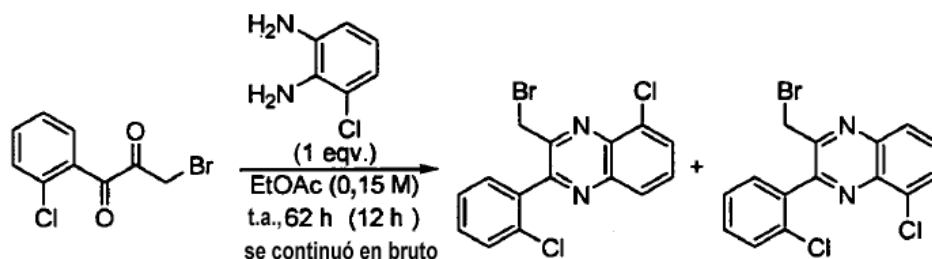
A una disolución de 2-clorofenilacetona (10,800 g, 64,049 mmol) en 279 ml de CH₂Cl₂, se le añadieron clorocromato de piridinio (41,418 g, 192,15 mmol) y piridina (16 ml) en tres porciones a lo largo de 2,5 horas y se puso la mezcla a reflujo con agitación vigorosa. Tras 22 h, se retiró la mezcla del calor. Se concentró la mezcla a vacío para dar un jarabe de color rojo oscuro. Se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 120 g usando un gradiente del 0-10% de EtOAc en hexano a lo largo de 28 min como eluyente para dar 1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona como un líquido de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,66 (1 H, dd, J=7,6, 1,8 Hz), 7,49 - 7,54 (1 H, m), 7,38 - 7,45 (2 H, m), 2,58 (3 H, s); CL-EM: m/z 182,9 $[M+H]^+$.

3-Bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona



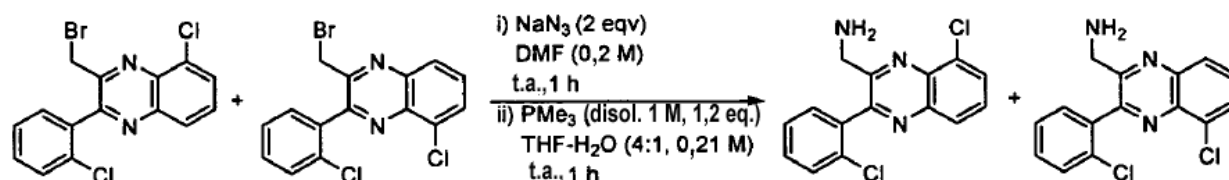
Se calentó a 60°C una mezcla de 1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona (4,2379 g, 23,208 mmol), bromo (1,1891 ml, 23,208 mmol) y ácido acético glacial (0,67005 ml, 11,604 mmol) en cloroformo (58,020 ml, 23,208 mmol). Tras 17 h de agitación a 60°C, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida para dar 3-bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona como un líquido de color naranja: CL-EM: un pico de m/z 261,0 $[M+H(^{79}\text{Br})]^+$ y 262,9 $[M+H(^{81}\text{Br})]^+$. Se continuó con el líquido de color naranja en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

3-(Bromometil)-5-cloro-2-(2-clorofenil)quinoxalina y 2-(bromometil)-5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalina



A una disolución de 3-bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona (6,0689 g, 23,208 mmol) en 100 ml de EtOAc se le añadió una disolución de 3-clorobenceno-1,2-diamina (3,3091 g, 23,208 mmol) en 54,7 ml de EtOAc a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de color rojo resultante a temperatura ambiente. Tras 6 h de agitación a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida para dar una mezcla de 3-(bromometil)-5-cloro-2-(2-clorofenil)quinoxalina y 2-(bromometil)-5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalina como un jarabe de color rojo: CL-EM (ESI) m/z 369,0 $[M+H]^+$. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

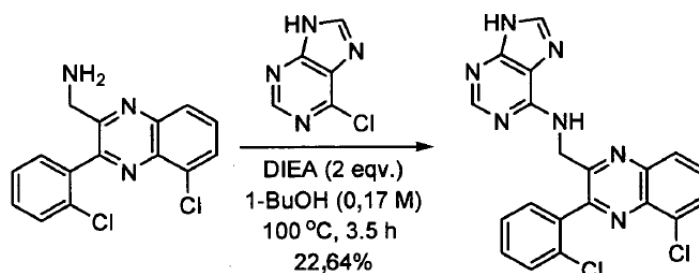
(8-Cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina y (5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina



A una disolución con agitación de una mezcla de 3-(bromometil)-5-cloro-2-(2-clorofenil)quinoxalina y 2-(bromometil)-5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalina (8,5418 g, 23,21 mmol) en DMF (100,0 ml, 23,21 mmol) se le añadió azida de sodio (3,017 g, 46,42 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 40 min, se repartió la mezcla entre EtOAc (200 ml) y H₂O (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 2-(azidometil)-5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalina como un líquido de color marrón: CL-EM (ESI) pico mayoritario de m/z 330,1 $[M+H]^+$. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

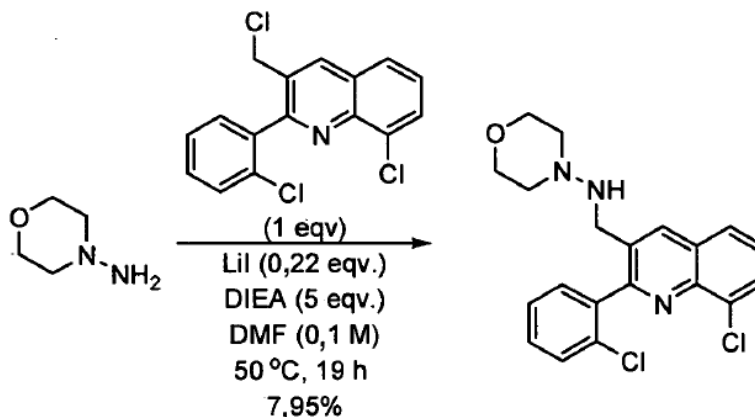
A una disolución con agitación de 2-(azidometil)-5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalina (7,6630 g, 23,21 mmol) en 100 ml de THF-H₂O (4:1) se le añadió gota a gota trimetilfosfina, disolución 1,0 M en THF (27,85 ml, 27,85 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1 h, se diluyó la mezcla con NaOH 1 N enfriado con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar un jarabe de color verde. Se purificó el jarabe de color verde mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 120 g usando gradiente isocrático al 3% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 42 min, luego a del 3% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 27 min, y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 5 min como eluyente para dar dos regioisómeros separados: (8-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina como un jarabe de color marrón oscuro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 - 8,15 (2 H, m), 7,81 - 7,90 (1 H, m), 7,65 - 7,71 (1 H, m), 7,52 - 7,66 (3 H, m), 3,85 (2 H, s), 2,23 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 304,0 y 306,0 $[M+H]^+$ y (5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina como un sólido siruposo de color marrón rojizo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 8,05 (1 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,85 - 7,93 (1 H, m), 7,67 - 7,72 (1 H, m), 7,53 - 7,66 (3 H, m), 3,83 (2 H, s), 2,07 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 304,0 y 306,0 $[M+H]^+$. Se confirmaron las estructuras de los dos regioisómeros mediante un experimento de NOESY.

N-((5-Cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina



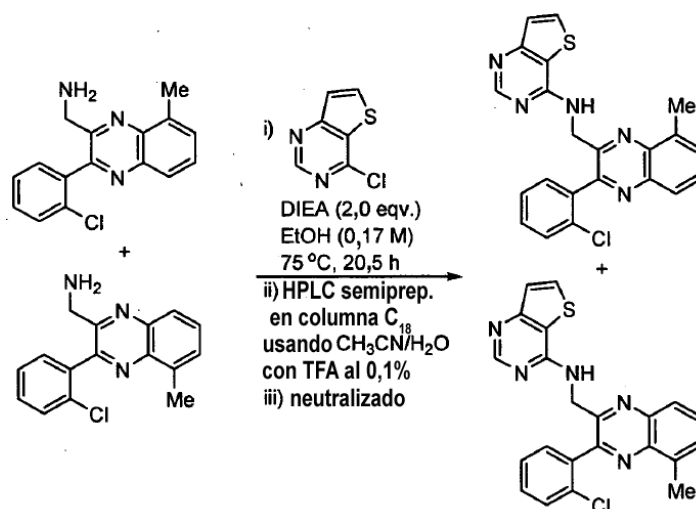
Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,4553 g, 2,288 mmol), (5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina (0,6959 g, 2,288 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,7970 ml, 4,576 mmol) en 1-butanol (13,46 ml, 2,288 mmol). Tras 3,5 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna en una columna de gel de sílice usando el 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ como eluyente para dar un sólido de color amarillo claro. Se suspendió el sólido de color amarillo claro en CH₂Cl₂-hexano (1:1) y se filtró para dar N-((5-cloro-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,93 (1 H, s), 8,02 - 8,16 (4 H, m), 7,95 (1 H, s. a.), 7,83 - 7,90 (1 H, m), 7,61 - 7,72 (2 H, m), 7,53 - 7,59 (1 H, m), 7,47 - 7,53 (1 H, m), 4,72 - 4,98 (2 H, m), 89676-20-1 -¹H-RMN; CL-EM (ESI) m/z 422,0 y 424,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 82: Preparación de N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)-metil)morfolin-4-amina:



A una mezcla de 8-cloro-3-(clorometil)-2-(2-clorofenil)quinolina (preparado en el ejemplo 2), N,N-diisopropiletilamina (0,584 ml, 3,35 mmol) y yoduro de litio (0,00566 ml, 0,148 mmol) en 7 ml de DMF se le añadió 4-aminomorfolina (0,0647 ml, 0,670 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C. Tras 19 h, se concentró la mezcla a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0-100% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)-quinolin-3-il)metil)morfolin-4-amina como una espuma (jarabe) de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,39 (1 H, s), 7,73 - 7,88 (2 H, m), 7,37 - 7,53 (5 H, m), 3,78 - 4,07 (2 H, m), 3,64 (4 H, t, J=4,7 Hz), 2,53 (4 H, s); CL-EM (ESI) m/z 388,0 y 390,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: Preparación de N-((3-(2-clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina como una sal de TFA y N-((3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina como una sal de TFA:

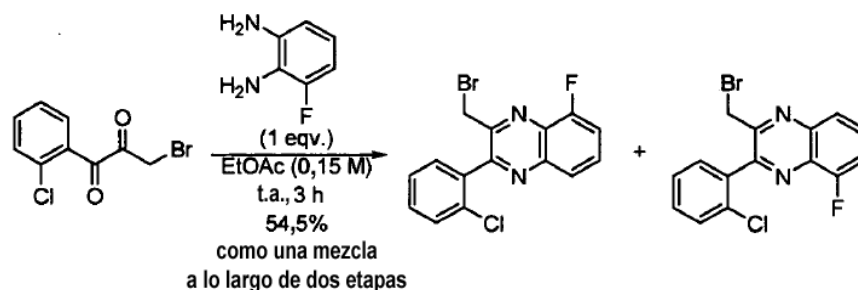


Se agitó a 75°C una mezcla de 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (0,1200 g, 0,7033 mmol), una mezcla de (3-(2-clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metanamina y (3-(2-cloro-fenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metanamina (preparados en los ejemplos 18 y 19, 0,2276 g, 0,8018 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2450 ml, 1,407 mmol) en 4 ml de EtOH. Tras 20,5 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a vacío para dar un jarabe de color marrón. Se purificó el jarabe de color marrón mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de EtOAc durante 5 min como eluyente

para dar una mezcla de dos regioisómeros como un jarabe de tipo espuma de color marrón. Se purificó el jarabe de tipo espuma de color marrón (0,1333 g) mediante HPLC semiprep. en una columna Gemini™ 10 μ C18 (250 x 21,2 mm, 10 μ m) usando un gradiente del 20-50% de CH₃CN (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 40 min como eluyente para dar dos regioisómeros separados: N-((3-(2-clorofenil)-8-metilquinoxalin-2-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina como una sal de TFA como un sólido blanco: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-Cl6) δ ppm 9,58 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, J=5,5 Hz), 7,93 - 7,98 (1 H, m), 7,76 - 7,80 (1 H, m), 7,72 - 7,76 (1 H, m), 7,54 - 7,62 (2 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,37 - 7,43 (1 H, m), 5,00 (2 H, s. a.), 2,59 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 418,0 [M+H]⁺ y N-((3-(2-clorofenil)-5-metilquinoxalin-2-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina como una sal de TFA como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,77 (1 H, s. a.), 8,55 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, J=5,5 Hz), 7,89 - 7,95 (1 H, m), 7,77 - 7,82 (1 H, m), 7,73 - 7,76 (1 H, m), 7,63 (1 H, dd, J=7,4, 1,6 Hz), 7,54 - 7,58 (1 H, m), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,37 - 7,42 (1 H, m), 4,99 (2 H, s. a.), 2,69 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 418,0 [M+H]⁺ a 1,498 min, (Masa exacta de la forma neutra: 417,081).

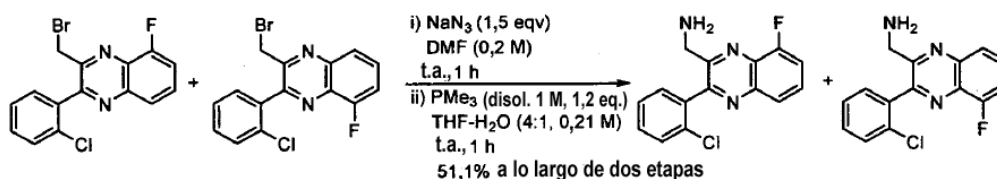
Ejemplo 84: Preparación de N-((3-(2-clorofenil)-8-fluoroquinoxalin-2-il)-metil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA y N-((3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalin-2-il)-metil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA:

3-(Bromometil)-2-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina



A una disolución de 3-bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona (preparado en el ejemplo 81, 2,3832 g, 9,114 mmol) en 61 ml de EtOAc se le añadió una disolución de 3-fluorobenceno-1,2-diamina (1,150 g, 9,114 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla roja resultante se agitó a temperatura ambiente. Tras 3 h, se concentró la mezcla a vacío para dar una mezcla de dos regioisómeros como un jarabe negro. Se purificó el jarabe negro mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 100% de EtOAc durante 4 min como eluyente para dar una mezcla de 3-(bromometil)-2-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina como un jarabe de color rojo; CL-EM (ESI) dos picos de m/z 351,0 [M+H (⁷⁹Br)]⁺ y 352,9 [M+H (⁸¹Br)]⁺. Se usó el producto en bruto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

(3-(2-Clorofenil)-8-fluoroquinoxalin-2-il)metanamina y (3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalin-2-il)metanamina

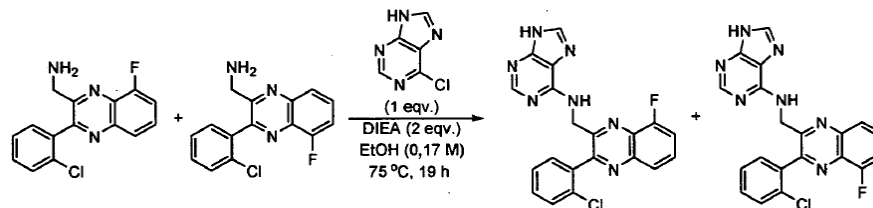


A una disolución con agitación de una mezcla de 3-(bromometil)-2-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina (0,7617 g, 2,166 mmol) en 11 ml de DMF se le añadió azida de sodio (0,2113 g, 3,250 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 50 min, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 3-(azidometil)-2-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina y 2-(azidometil)-3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina como un jarabe de color rojo oscuro: CL-EM (ESI) m/z 314,0 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

A una disolución con agitación de una mezcla de 3-(azidometil)-2-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina y 2-(azidometil)-3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalina (0,6796 g, 2,166 mmol) en 10 ml de THF-H₂O (4:1) se le añadió gota a gota trimetilfosfina, disolución 1,0 M en THF (2,600 ml, 2,600 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1 h, a la mezcla se le añadió EtOAc (100 ml) se le añadió y se extrajo la mezcla con HCl 1 N (3 x 60 ml). Se neutralizaron los extractos combinados con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajeron con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en bruto como un jarabe violeta (0,3319 g). Se purificó el jarabe violeta mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 15% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 2 min, isocrático al 15% de

CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 5 min, luego un gradiente del 15% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 3 min, isocrático al 30% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 5 min, y luego un gradiente del 30% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 9 min, y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 3 min como eluyente para dar una mezcla de 3-(2-clorofenil)-8-fluoroquinoxalin-2-il)metanamina y 3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalin-2-il)metanamina como un jarabe de color verde oscuro: CL-EM (ES) m/z 288,1 [M+H]⁺. Se usó una mezcla de los dos regioisómeros sin purificación adicional para la siguiente etapa.

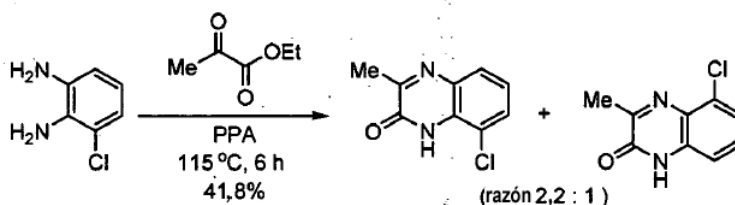
N-((3-(2-Clorofenil)-8-fluoroquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA y N-((3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA



Se agitó a 75°C una mezcla de 6-cloropurina (0,171 g, 1,11 mmol), una mezcla de ((3-(2-clorofenil)-8-fluoroquinoxalin-2-il)metanamina y 3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalin-2-il)metanamina (0,3186 g, 1,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,386 ml, 2,21 mmol) en 6,5 ml de EtOH. Tras 19 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida para dar un jarabe de color naranja. Se cromatografió el jarabe de color naranja en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min e isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 5 min como eluyente para dar una mezcla de dos regioisómeros como un sólido de color marrón. Se purificó el sólido de color marrón (0,0635 g) (1,0 ml (~ 20 mg) x 3 inyecciones) mediante HPLC semiprep. en una columna GeminiTM 10 µ C18 (250 x 21,2 mm, 10 µm) usando un gradiente del 20-50% de CH₃CN (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 40 min como eluyente para dar dos regioisómeros separados: N-((3-(2-clorofenil)-8-fluoroquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA como un sólido blanco: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,55 (1 H, s. a.), 8,25 (2 H, d, J=20,7 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,84 - 7,92 (1 H, m), 7,72 - 7,80 (1 H, m), 7,67 (1 H, dd, J=7,2, 1,8 Hz), 7,63 (1 H, dd, J=8,0, 1,0 Hz), 7,51 - 7,57 (1 H, m), 7,46 - 7,51 (1 H, m), 4,90 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 406,0 [M+H]⁺ (Masa exacta de la forma neutra: 405,09) y N-((3-(2-clorofenil)-5-fluoroquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (1 H, s. a.), 8,17 - 8,30 (2 H, m), 7,93 - 7,99 (1 H, m), 7,85 - 7,93 (1 H, m), 7,71 - 7,78 (1 H, m), 7,68 (1 H, dd, J=7,2, 1,8 Hz), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,53 - 7,59 (1 H, m), 7,48 - 7,53 (1 H, m), 4,88 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 406,0 [M+H]⁺ (Masa exacta de la forma neutra: 405,09).

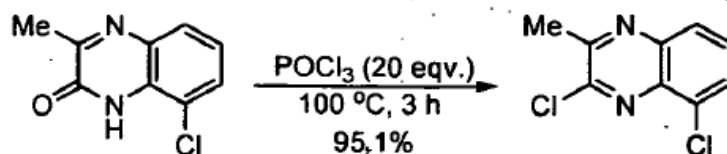
Ejemplo 85: Preparación de N-((5-Cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)-quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina:

8-Cloro-3-metilquinoxalin-2(1H)-ona y 5-cloro-3-metilquinoxalin-2(1H)-ona



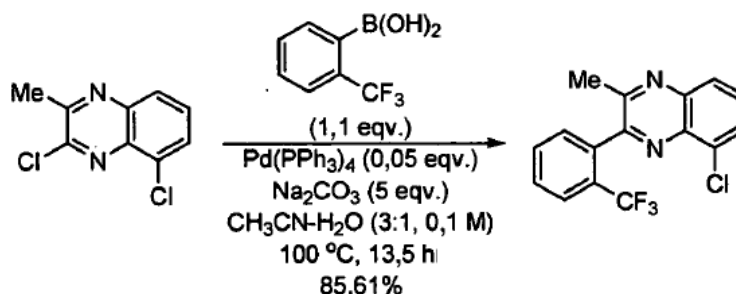
Se agitó una mezcla de piruvato de etilo (11,523 ml, 103,70 mmol) y 3-clorobenceno-1,2-diamina (preparado en el ejemplo 81, 14,7866 g, 103,70 mmol) en ácido polifosfórico (100,00 g) y se calentó a 115°C. Tras 6 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se mezcló meticulosamente con agua (500 ml) y se neutralizó con NaOH 10 N (180 ml). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó el sólido con agua (1000 ml) y se secó para dar un sólido de color marrón oscuro como una mezcla de cloro-3-metilquinoxalin-2(1H)-ona y 5-cloro-3-metilquinoxalin-2(1H)-ona como un sólido de color marrón oscuro. Se purificó el sólido de color marrón oscuro mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 330 g usando 100% de hexano durante 5 min, luego un gradiente del 0 al 18% de EtOAc en hexano a lo largo de 9,5 min, luego isocrático al 18% de EtOAc en hexano durante 23,2 min, luego un gradiente del 18% al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 48 min, y luego isocrático al 100% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar dos regioisómeros separados: 8-cloro-3-metilquinoxalin-2(1H)-ona como un sólido de color naranja: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,88 (1 H, s), 7,68 (1 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,58 - 7,63 (1 H, m), 7,28 (1 H, t, J=8,0 Hz), 2,43 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 195,1 [M+H]⁺ y 5-cloro-3-metilquinoxalin-2(1H)-ona como un sólido de color naranja: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (1 H, s), 7,37 - 7,47 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 2,44 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 195,1 [M+H]⁺.

3,5-Dicloro-2-metilquinoxalina



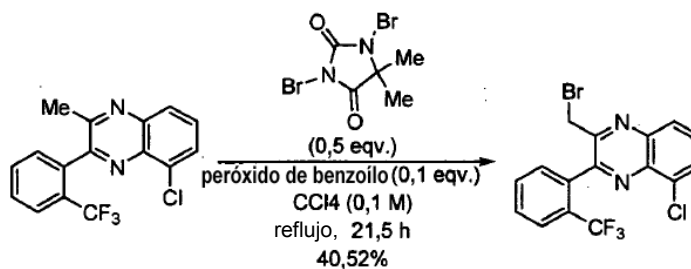
Se agitó a 100°C una mezcla de 8-cloro-3-metilquinoxalin-2-ol (1,0765 g, 5,5314 mmol) y oxiclórico de fósforo (10,127 ml, 110,63 mmol). Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en hielo (~ 100 ml) con agitación y se neutralizó con NH_4OH (30 ml) y hielo con agitación. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se enjuagó con agua (200 ml) y se secó para dar 3,5-dicloro-2-metilquinoxalina como un sólido de color rosa: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,98 - 8,07 (2 H, m), 7,84 (1 H, dd, $J=8,3, 7,7$ Hz), 2,79 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 213,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se continuó con el sólido de color rosa en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

5-Cloro-2-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalina



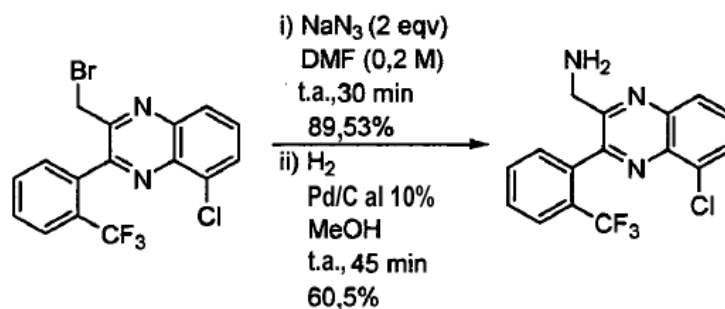
Se agitó a 100°C una mezcla de 3,5-dicloro-2-metilquinoxalina (1,1209 g, 5,261 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (1,099 g, 5,787 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,3040 g, 0,2630 mmol) y carbonato de sodio anhidro (2,788 g, 26,30 mmol) en 53 ml de $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (3:1). Tras 13,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un jarabe de color rojo. Se purificó el jarabe de color rojo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 20 min como eluyente para dar 5-cloro-2-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalina como un sólido de color rojo: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,09 (1 H, dd, $J=8,4, 1,4$ Hz), 8,02 (1 H, dd, $J=7,6, 1,2$ Hz), 7,98 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,73 - 7,92 (4 H, m), 2,47 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 323,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(Bromometil)-5-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalina



Se suspendieron 5-cloro-2-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalina (1,4455 g, 4,479 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,6404 g, 2,240 mmol) en tetracloruro de carbono (44,79 ml, 4,479 mmol). A la mezcla se le añadió peróxido de benzoilo (0,1447 g, 0,4479 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras 21,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 9% de EtOAc en hexano a lo largo de 2 min, luego 9% isocrático de EtOAc durante 13 min, luego un gradiente del 9 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 23 min, luego isocrático al 100% de EtOAc durante 4 min como eluyente para dar 2-(bromometil)-5-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalina como un sólido amarillo: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,18 (1 H, dd, $J=8,4, 1,4$ Hz), 8,13 (1 H, dd, $J=7,8, 1,2$ Hz), 7,81 - 8,03 (5 H, m), 4,69 (2 H, dd, $J=88,4, 10,2$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 400,9 y 403,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

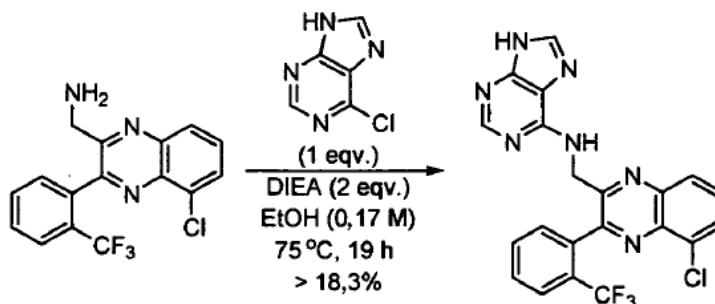
(5-Cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2-il)metanamina



A una disolución con agitación de 2-(bromometil)-5-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)-quinoxalina (0,7173 g, 1,786 mmol) en DMF (8,930 ml, 1,786 mmol) se le añadió azida de sodio (0,2322 g, 3,572 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 30 min, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un jarabe de color marrón azulado. Se purificó el jarabe de color marrón azulado mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min, luego isocrático al 50% de EtOAc durante 5 min como eluyente para dar 2-(azidometil)-5-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalina: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,20 (1 H, dd, $J=8,6$, 1,2 Hz), 8,10 - 8,14 (1 H, m), 7,99 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,95 (1 H, dd, $J=8,4$, 7,6 Hz), 7,79 - 7,91 (3 H, m), 4,41 - 4,67 (2 H, m); CL-EM (ESI) pico mayoritario de m/z 364,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

A una disolución de 2-(azidometil)-5-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)-quinoxalina (0,5736 g, 1,58 mmol) en metanol (17,500 ml, 1,58 mmol) se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,0839 g, 0,0789 mmol). Tras repetir tres veces la evacuación de aire en el matraz mediante el sistema de vacío interno y el llenado del matraz con H_2 , se agitó la mezcla bajo H_2 . Tras 45 min, se filtró la mezcla a través de un lecho de CeliteTM y se enjuagó el lecho con MeOH. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un jarabe de color azul. Se purificó el jarabe de color azul mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 12% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 3 min, isocrático al 12% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 4 min, 12% to 100% gradiente de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 22 min como eluyente para dar (5-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2-il)metanamina como un sólido siruposo de color azul: ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,15 (1 H, dd, $J=8,6$, 1,2 Hz), 8,04 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,2 Hz), 7,97 (1 H, d, $J=7,6$ Hz), 7,74 - 7,92 (4 H, m), 3,62 - 3,91 (2 H, m), 1,98 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 338,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

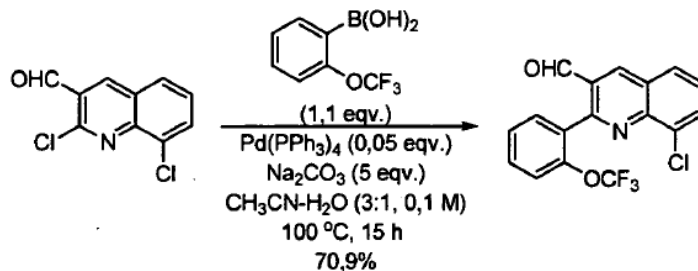
N-((5-Cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 75°C una mezcla de 6-cloropurina (0,147 g, 0,954 mmol), (5-cloro-3-(2-(trifluoro-metil)fenil)quinoxalin-2-il)metanamina (0,3223 g, 0,954 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,332 ml, 1,91 mmol) en etanol (5,61 ml, 0,954 mmol). Tras 19 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min, luego isocrático al 100% de EtOAc durante 10 min, luego un gradiente del 0 al 65% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 10 min, luego isocrático al 65% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 10 min, luego un gradiente del 65% al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 4 min, y luego isocrático al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) durante 4 min como eluyente para dar el producto deseado como un sólido de color marrón. Se suspendió el sólido de color marrón en CH_2Cl_2 , se filtró para dar N-((5-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,94 (1 H, s), 7,57 - 8,34 (10 H, m), 4,76 (2 H, d, $J=55,9$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 456,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

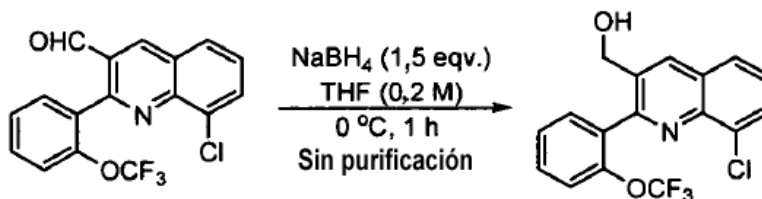
Ejemplo 86: Preparación de N-((8-cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina:

8-Cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-carbaldehído



Se agitó a 100°C una mezcla de 2,8-dicloroquinolin-3-carbaldehído (preparado en el ejemplo 2, 0,5000 g, 2,212 mmol), ácido 2-(trifluorometoxifenil)borónico (0,5010 g, 2,433 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1278 g, 0,1106 mmol) y carbonato de sodio anhidro (1,172 g, 11,06 mmol) en 90 ml de CH₃CN-H₂O (3:1). Tras 15 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 5 min como eluyente para dar 8-cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-carbaldehído: ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,98 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J=8,1, 1,0 Hz), 8,18 (1 H, dd, J=7,5, 1,3 Hz), 7,70 - 7,82 (3 H, m), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,57 (1 H, d, J=8,3 Hz); CL-EM (ESI) m/z 352,0 [M+H]⁺.

(8-Cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-il)metanol



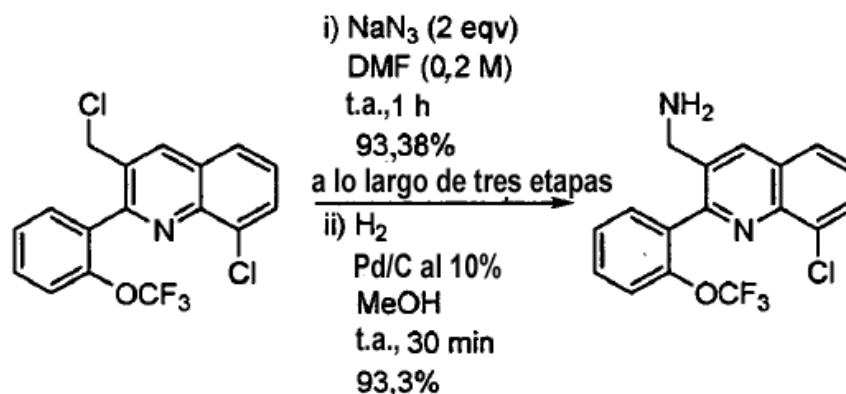
A una disolución de 8-chloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-carbaldehído (0,5427 g, 1,543 mmol) en tetrahidrofurano (7,715 ml, 1,543 mmol) a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (0,08757 g, 2,315 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C y se permitió calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. Tras 1 h de agitación a 0°C, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar (8-chloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-il)metanol como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,58 (1 H, s), 8,10 (1 H, dd, J=8,3, 1,3 Hz), 7,95 (1 H, dd, J=7,5, 1,3 Hz), 7,51 - 7,72 (5 H, m), 5,54 (1 H, s), 4,44 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 354,0 [M+H]⁺. Se continuó con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

Clorhidrato de 8-cloro-3-(clorometil)-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolina



Se trató una disolución de (8-chloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-il)metanol (0,5470 g, 1,546 mmol) en cloroformo (5,155 ml, 1,546 mmol) con cloruro de tionilo (0,5626 ml, 7,732 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 2,5 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se evaporó conjuntamente tres veces con CH₂Cl₂ para dar clorhidrato de 8-cloro-3-(clorometil)-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolina como un jarabe de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,75 (1 H, s), 8,10 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 8,03 (1 H, dd, J=7,5, 1,3 Hz), 7,64 - 7,74 (3 H, m), 7,53 - 7,63 (2 H, m), 4,75 (2 H, s. a.), 89676-3-1-¹H-RMN; CL-EM (ESI) m/z 372,0 [M+H]⁺ (Masa exacta de la forma neutra: 371,009). Se continuó con el jarabe de color amarillo en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

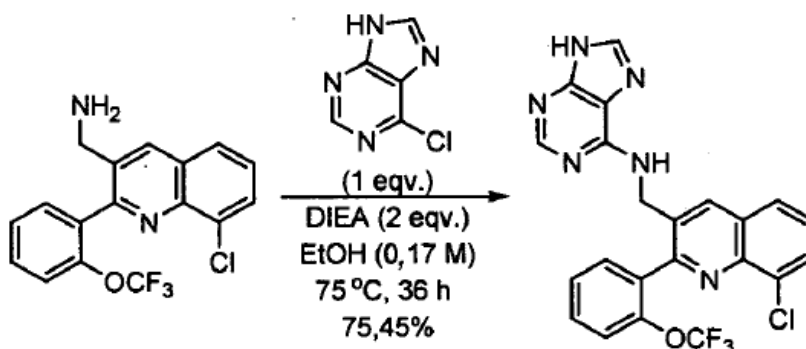
(8-Cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-il)metanamina



A una disolución con agitación de clorhidrato de 8-cloro-3-(clorometil)-2-(2-(trifluorometoxi)-fenil)quinolina (0,6319 g, 1,546 mmol) en DMF (7,732 ml, 1,546 mmol) se le añadió azida de sodio (0,2011 g, 3,093 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1 h, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min, luego isocrático al 50% de EtOAc durante 5 min como eluyente para dar 3-(azidometil)-8-cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolina como un jarabe incoloro: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,66 (1 H, s), 8,11 (1 H, dd, $J=8,2, 1,2$ Hz), 8,02 (1 H, dd, $J=7,6, 1,4$ Hz), 7,54 - 7,74 (5 H, m), 4,52 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 379,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una disolución de 3-(azidometil)-8-cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-quinolina (0,5374 g, 1,42 mmol) en metanol (14,2 ml, 1,42 mmol) se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,0755 g, 0,0709 mmol). Tras repetir tres veces la evacuación de aire en el matraz mediante el sistema de vacío interno y el llenado del matraz con H_2 , se agitó la mezcla bajo H_2 . Tras 30 min, se filtró la mezcla a través de un lecho de CeliteTM y se enjuagó el lecho con MeOH. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un jarabe de color verde oscuro. Se purificó el jarabe de color verde oscuro mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep de 40 g usando un gradiente del 0% al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) durante 15 min como eluyente para dar (8-cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-il)-metanamina: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, $J=8,2, 1,2$ Hz), 7,93 (1 H, dd, $J=7,4, 1,2$ Hz), 7,50 - 7,70 (5 H, m), 3,66 (2 H, s), 1,97 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 353,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

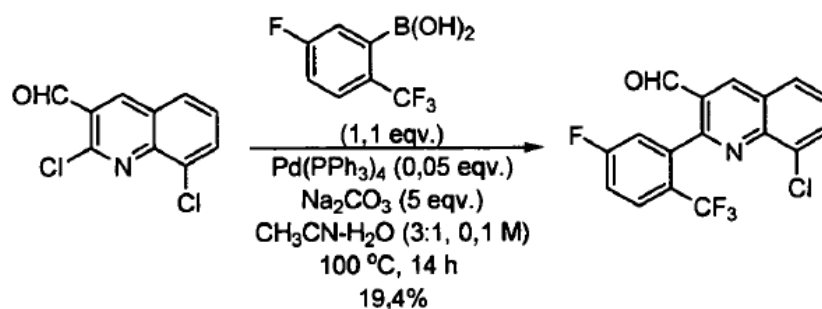
N-((8-Cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 75°C una mezcla de 6-cloropurina (0,1109 g, 0,7175 mmol), (8-cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-il)metanamina (0,2531 g, 0,7175 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2500 ml, 1,435 mmol) en etanol (4,221 ml, 0,7175 mmol). Tras 36 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna en una columna gel de sílice usando el 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 como eluyente para dar N-((8-cloro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanco: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,94 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,03 - 8,32 (3 H, m), 7,96 - 8,02 (1 H, m), 7,93 (1 H, dd, $J=7,5, 0,9$ Hz), 7,51 - 7,75 (5 H, m), 4,69 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 471,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

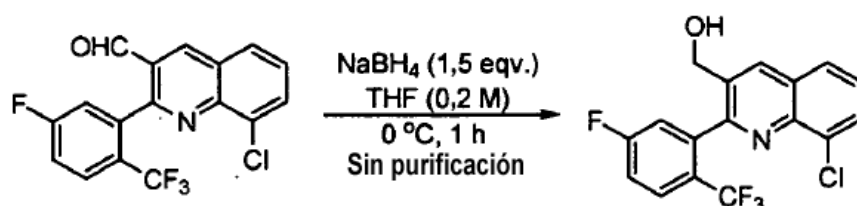
Ejemplo 87: Preparación de N-((8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina:

8-Cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-carbaldehído



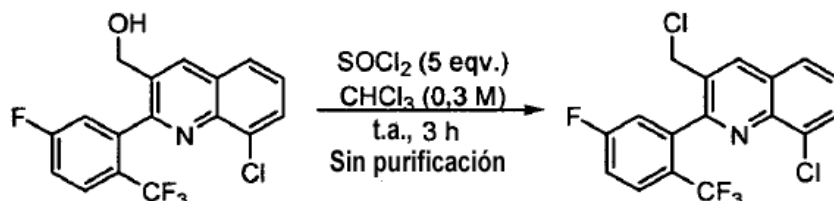
Se agitó a 100°C una mezcla de 2,8-dicloroquinolin-3-carbaldehído (preparado en el ejemplo 2, 1,0000 g, 4,424 mmol), ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilborónico (1,012 g, 4,866 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2556 g, 0,2212 mmol) y carbonato de sodio anhidro (2,344 g, 22,12 mmol) en 40 ml de $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (3:1). Tras 14 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color marrón. Se purificó el sólido de color marrón mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-carbaldehído como un sólido amarillo: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,00 (1 H, s), 9,21 (1 H, s), 8,32 (1 H, dd, $J=8,3$, 1,1 Hz), 8,20 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,4 Hz), 8,01 (1 H, dd, $J=8,7$, 5,4 Hz), 7,76 - 7,84 (1 H, m), 7,55 - 7,66 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z 354,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(8-Cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanol



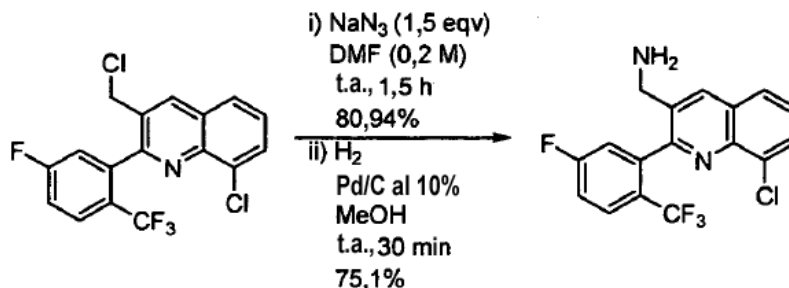
A una disolución de 8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-carbaldehído (0,3036 g, 0,8584 mmol) en tetrahydrofurano (4,292 ml, 0,8584 mmol) a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (0,04871 g, 1,288 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C . Tras 1 h de agitación a 0°C , se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar (8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanol como un sólido siruposo de color amarillo claro: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,57 (1 H, s), 8,10 (1 H, dd, $J=8,2$, 1,2 Hz), 8,01 (1 H, dd, $J=8,8$, 5,3 Hz), 7,95 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,4 Hz), 7,53 - 7,69 (3 H, m), 5,55 (1 H, s. a.), 4,25 - 4,56 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z 356,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se continuó con el sólido siruposo de color amarillo claro en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

Clorhidrato de 8-cloro-3-(clorometil)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolina



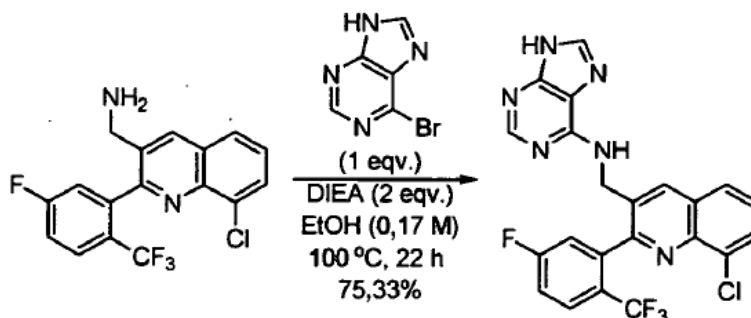
Se trató una disolución de (8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanol (0,3016 g, 0,8479 mmol) en cloroformo (2,826 ml, 0,8479 mmol) con cloruro de tionilo (0,3085 ml, 4,239 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 3 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se evaporó conjuntamente tres veces con CH_2Cl_2 para dar clorhidrato de 8-cloro-3-(clorometil)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolina como un jarabe de color amarillo: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,76 (1 H, s), 8,11 (1 H, dd, $J=8,2$, 1,2 Hz), 7,99 - 8,07 (2 H, m), 7,60 - 7,75 (3 H, m), 4,63 - 4,90 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Masa exacta de la forma neutra: 373,005). Se continuó con el jarabe de color amarillo en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

(8-Cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanamina



A una disolución con agitación de clorhidrato de 8-cloro-3-(clorometil)-2-(5-fluoro-2-(trifluoro-metil)fenil)quinolina (0,3482 g, 0,8480 mmol) en DMF (4,240 ml, 0,8480 mmol) se le añadió azida de sodio (0,1103 g, 1,696 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1,5 h, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min, luego isocrático al 50% de EtOAc durante 5 min como eluyente para dar 3-(azidometil)-8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolina como un jarabe incoloro: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,65 (1 H, s), 8,12 (1 H, dd, $J=8,3, 1,3$ Hz), 7,99 - 8,06 (2 H, m), 7,69 (1 H, dd, $J=8,1, 7,5$ Hz), 7,58 - 7,66 (2 H, m), 4,44 - 4,59 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. A una disolución de 3-(azidometil)-8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-quinolina (0,2573 g, 0,676 mmol) en metanol (6,76 ml, 0,676 mmol) se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,0360 g, 0,0338 mmol). Tras repetir tres veces la evacuación de aire en el matraz mediante el sistema de vacío interno y el llenado del matraz con H_2 , se agitó la mezcla bajo H_2 . Tras 30 min, se filtró la mezcla a través de un lecho de CeliteTM y se enjuagó el lecho con MeOH. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un jarabe de color verde. Se purificó el jarabe de color verde mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0% al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) durante 20 min como eluyente para dar (8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanamina como un jarabe de color amarillo: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, $J=8,4, 1,2$ Hz), 8,01 (1 H, dd, $J=8,5, 5,4$ Hz), 7,93 (1 H, dd, $J=7,4, 1,4$ Hz), 7,54 - 7,67 (3 H, m), 3,48 - 3,74 (2 H, m), 1,96 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 355,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

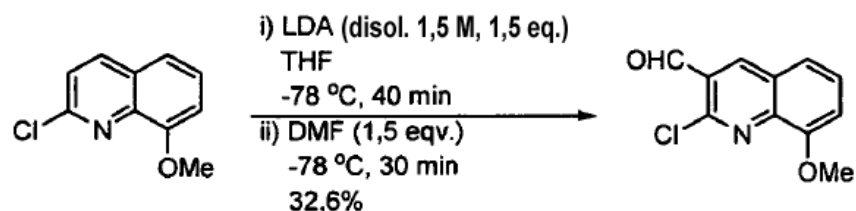
N((8-Cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,09706 g, 0,4877 mmol), (8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metanamina (0,1730 g, 0,4877 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1699 ml, 0,9754 mmol) en 2,8 ml de 1-butanol. Tras 22 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida para dar un sólido siruposo de color amarillo. Se purificó el sólido siruposo de color amarillo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min, luego isocrático al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 10 min, luego un gradiente del 20 al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 10 min, y luego isocrático al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 10 min como eluyente para dar N-((8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: YS-89676-13-1. Se suspendió el sólido blanquecino en CH_2Cl_2 y se filtró para dar N-((8-cloro-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,93 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 8,05 - 8,24 (3 H, m), 8,02 (1 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,90 - 7,98 (2 H, m), 7,56 - 7,64 (2 H, m), 7,52 (1 H, t, $J=8,7$ Hz), 4,64 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 473,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

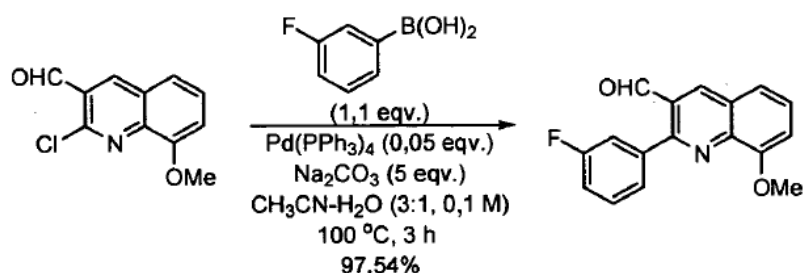
Ejemplo 88: Preparación de N-((2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-il)-metil)-9H-purin-6-amina:

2-Cloro-8-metoxiquinolin-3-carbaldehído



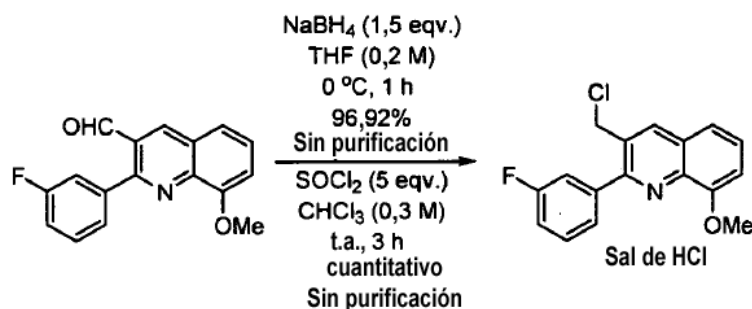
A una disolución enfriada de diisopropilamida de litio, disol. 1,5 M de mono(tetrahidrofurano) en ciclohexano (25,82 ml, 38,73 mmol) en 72 ml de THF a -75°C se le añadió una disolución de 2-cloro-8-metoxiquinolina (5,0000 g, 25,82 mmol) en 26 ml de THF gota a gota a lo largo de 35 min (10:00 a.m. ~ 10:35 a.m.) con agitación y manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Tras 40 min, a la mezcla enfriada se le añadió DMF (2,999 ml, 38,73 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla a -72°C durante 30 min. Tras 30 min, se extinguió la reacción con NH₄Cl (20 ml) y se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml x 1), salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. Se purificó el sólido de color amarillo mediante cromatografía ultrarrápida en columna en una columna gel de sílice usando el 20% de EtOAc en hexano como eluyente para dar 2-cloro-8-metoxiquinolin-3-carbaldehído como un sólido amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,38 (1 H, s), 8,92 (1 H, s), 7,79 (1 H, dd, J=8,4, 1,0 Hz), 7,67 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,44 (1 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 4,00 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 222,1 [M+H]⁺.

2-(3-Fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-carbaldehído



Se agitó a 100°C una mezcla de 2-cloro-8-metoxiquinolin-3-carbaldehído (1,8583 g, 8,384 mmol), ácido 3-fluorobencenoborónico (1,290 g, 9,223 mmol), tetrakis(tri-fenilfosfina)paladio (0,4844 g, 0,4192 mmol) y carbonato de sodio anhidro (4,443 g, 41,92 mmol) en 76 ml de CH₃CN-H₂O (3:1). Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color naranja. El sólido de color naranja se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 25 min como eluyente para dar 2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-carbaldehído como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,09 (1 H, s), 8,94 (1 H, s), 7,80 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 7,66 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,53 - 7,64 (2 H, m), 7,47 - 7,53 (1 H, m), 7,36 - 7,44 (2 H, m), 4,00 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 282,1 [M+H]⁺.

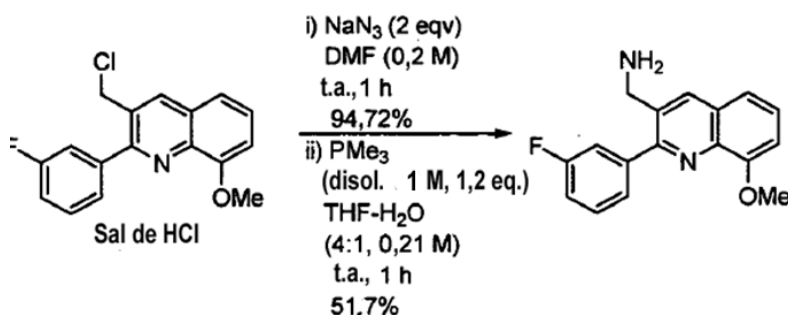
Clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolina



A una disolución de 2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-carbaldehído (2,2967 g, 8,165 mmol) en tetrahidrofurano (40,83 ml, 8,165 mmol) a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (0,4634 g, 12,25 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C. Tras 1 h de agitación a 0°C, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml) y se lavó la fase orgánica con

salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar (2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-il)metanol como un sólido de color marrón: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,43 (1 H, s), 7,46 - 7,60 (5 H, m), 7,29 - 7,36 (1 H, m), 7,19 (1 H, dd, $J=7,4$, 1,6 Hz), 5,50 (1 H, t, $J=5,3$ Hz), 4,61 (2 H, dd, $J=5,5$, 0,8 Hz), 3,96 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 284,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se continuó con el sólido de color marrón en bruto sin purificación para la siguiente etapa. Se trató una disolución de (2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-il)metanol (2,2330 g, 7,882 mmol) en cloroformo (26,27 ml, 7,882 mmol) con cloruro de tionilo (2,868 ml, 39,41 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 3 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se evaporó conjuntamente tres veces con CH_2Cl_2 para dar clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolona como un sólido amarillo: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,59 (1 H, s), 7,55 - 7,65 (3 H, m), 7,44 - 7,52 (2 H, m), 7,33 - 7,41 (1 H, m), 7,23 - 7,30 (1 H, m), 4,91 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 302,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Masa exacta de la forma neutra: 301,067). Se continuó con el sólido de color amarillo en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

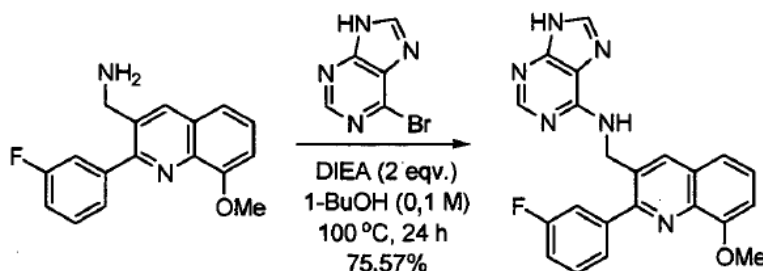
(2-(3-Fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-il)metanamina



A una disolución con agitación de clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolona (0,9601 g, 2,839 mmol) en DMF (14,19 ml, 2,839 mmol) se le añadió azida de sodio (0,3691 g, 5,678 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1 h, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml x 1), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 3-(azidometil)-2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolona como un sólido amarillo: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,48 (1 H, s), 7,54 - 7,62 (3 H, m), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,32 - 7,39 (1 H, m), 7,21 - 7,28 (1 H, m), 4,68 (2 H, s), 3,97 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 309,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se continuó con el sólido de color amarillo en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

A una disolución con agitación de 3-(azidometil)-2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolona (0,8163 g, 2,65 mmol) en 12 ml de THF- H_2O (4:1) se le añadió gota a gota trimetil-fosfina, disolución 1,0 M en THF (3,18 ml, 3,18 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1,5 h, se diluyó la mezcla con NaOH 1 N enfriado con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo (0,8054 g). Se purificó el sólido de color amarillo (0,8054 g) mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0-100% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min, luego isocrático al 100% de EtOAc durante 10 min, luego un gradiente del 0% al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 25 min, y luego isocrático al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) durante 10 min como eluyente para dar (2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-il)metanamina como un sólido siruposo de color amarillo: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,45 (1 H, s), 7,44 - 7,59 (5 H, m), 7,28 - 7,36 (1 H, m), 7,13 - 7,19 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,83 (2 H, d, $J=0,8$ Hz), 1,98 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 283,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-((2-(3-Fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina

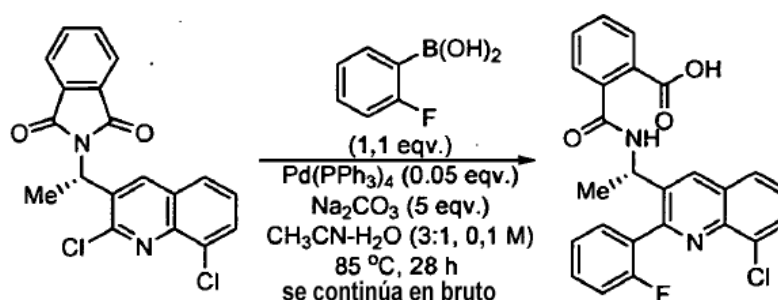


Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,1418 g, 0,7125 mmol), (2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolin-3-

il)metanamina (0,2213 g, 0,7838 mmol) y N,N-diiso-propiletilamina (0,2482 ml, 1,425 mmol) en 1-butanol (7,125 ml, 0,7125 mmol). Tras 24 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna en una columna gel de sílice usando el 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ como eluyente para dar un sólido blanquecino. Se suspendió el sólido blanquecino en EtOAc y se filtró para dar N-((2-(3-fluoro-fenil)-8-metoxiquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanco: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,95 (1 H, s), 8,18 - 8,30 (2 H, m), 8,11 (2 H, s), 7,42 - 7,61 (5 H, m), 7,28 - 7,36 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J=7,1, 1,7 Hz), 4,71 - 4,95 (2 H, m), 3,95 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 401,2 [M+H]⁺.

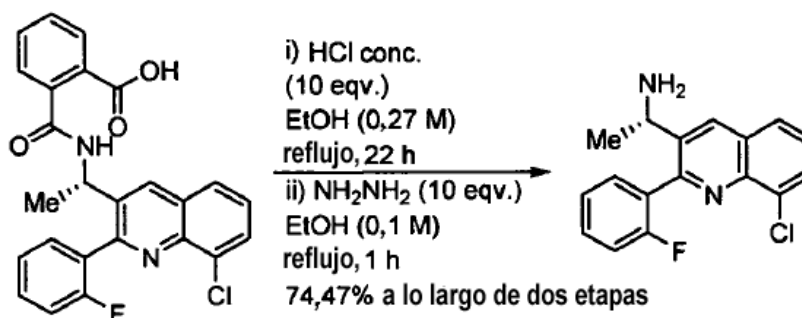
Ejemplo 89: Preparación de N-((S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina:

Ácido 2-(((S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)carbamoil)benzoico



Se agitó a 85°C una mezcla de (S)-2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (0,5000 g, 1,347 mmol), ácido 2-fluorobencenoborónico (0,2073 g, 1,482 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,07782 g, 0,06735 mmol) y carbonato de sodio anhidro (0,7138 g, 6,735 mmol) en acetonitrilo-agua (3:1) (12,00 ml, 1,346 mmol). Tras 28 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. Se repartió la mezcla entre CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase acuosa (pH 10~11) con CH₂Cl₂ (50 ml x 2) para retirar los subproductos. Se trató la fase acuosa con HCl 2 N (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 1), salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-(((S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)carbamoil)benzoico como un sólido: CL-EM (ESI) m/z 448,9 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

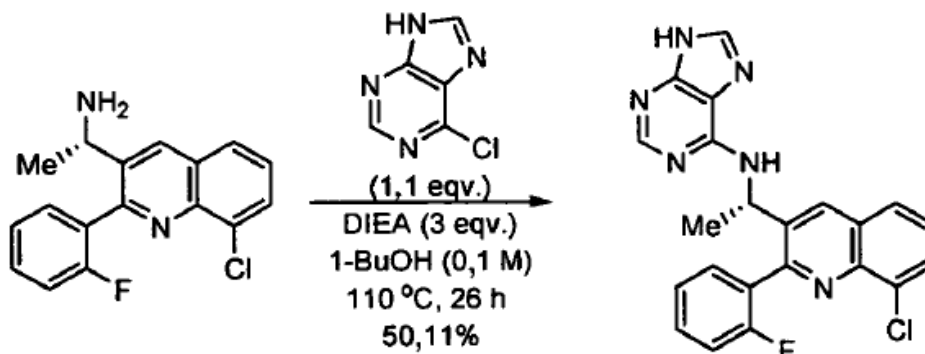
(1S)-1-(8-Cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina



A una suspensión de ácido 2-(((S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)carbamoil)benzoico (0,6046 g, 1,347 mmol) en etanol (5,000 ml, 1,347 mmol) se le añadió HCl 12 N (1,123 ml, 13,47 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 22 h, se vertió la mezcla en hielo-agua (100 ml). Se basificó la mezcla con NaOH 10 N (0,4 ml) hasta pH ~ 10 y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de 2-(((S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona y (1S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina como un jarabe de color amarillo. A una mezcla de 2-(((S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona y (1S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina en etanol (12,50 ml, 1,347 mmol) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,4183 ml, 13,47 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 1 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un sólido verde. Se purificó el sólido verde mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep de 80 g usando un gradiente del 0% al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 25 min como eluyente para dar (1S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina como un jarabe de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,74 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, J=8,3, 1,3 Hz), 7,93 (1 H, dd, J=7,5, 1,3 Hz), 7,50 - 7,65 (3 H, m), 7,33 - 7,43 (2 H, m), 4,03 (1 H, q, J=6,3 Hz), 1,98 (2 H, s),

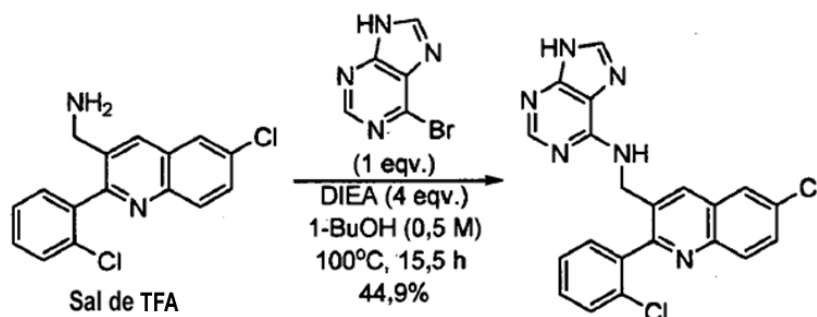
1,16 (3 H, d, J=5,5 Hz); CL-EM (ESI) m/z 301,0 [M+H]⁺.

N-((S)-1-(8-Cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 110°C una mezcla de 6-cloropurina (0,1680 g, 1,087 mmol), (1S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina (0,2972 g, 0,9882 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,5164 ml, 2,965 mmol) en 1-butanol (9,882 ml, 0,9882 mmol). Tras 26 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un jarabe de color amarillo. Se disolvió el jarabe de color amarillo en CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con agua (30 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 35% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 35% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 25 min como eluyente para dar un sólido de color tostado. Se suspendió el sólido de color tostado en CH₂Cl₂ y se filtró para dar N-((S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (1 H, s), 8,67 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,95 - 8,03 (2 H, m), 7,93 (1 H, dd, J=7,6, 1,0 Hz), 7,69 (1 H, s), 7,58 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,46 - 7,55 (1 H, m), 7,25 - 7,39 (2 H, m), 5,38 (1 H, s), 1,55 (3 H, d, J=7,0 Hz); CL-EM (ESI) m/z 418,9 [M+H]⁺.

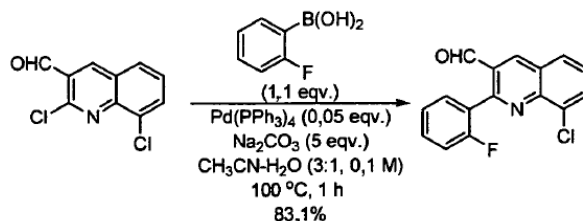
Ejemplo 90: Preparación de N-((6-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)-metil)-9H-purin-6-amina:



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,1000 g, 0,5025 mmol), (6-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanamina como una sal de TFA (0,2138 g, 0,5125 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,3501 ml, 2,010 mmol) en 1-butanol (1,005 ml, 0,5025 mmol). Tras 15,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 10 min como eluyente para dar un sólido de color tostado (0,0939 g). Se suspendió el sólido de color tostado en EtOAc y se filtró para dar N-((6-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)-metil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color tostado: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,94 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,06 - 8,24 (4 H, m), 8,03 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,75 (1 H, dd, J=9,0, 2,3 Hz), 7,61 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,42 - 7,57 (3 H, m), 4,49 - 4,77 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z 421,0 [M+H]⁺.

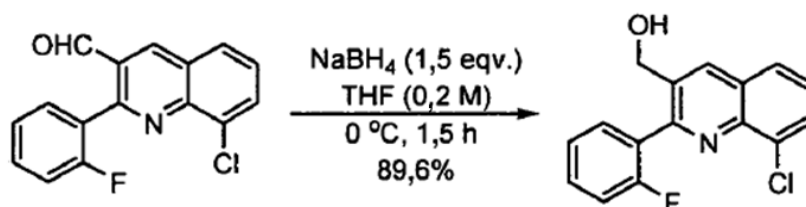
Ejemplo 91: Preparación de N-((8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)-metil)-9H-purin-6-amina:

8-Cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído



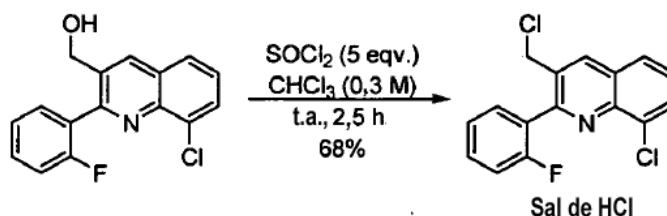
Se agitaron 2,8-dicloroquinolin-3-carbaldehído (preparado en el ejemplo 2, 1,000 g, 4,42 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,681 g, 4,87 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (0,256 g, 0,221 mmol) y carbonato de sodio (2,34 g, 22,1 mmol) en acetonitrilo-agua 3:1 (48 ml) a 100°C. Tras 1 h, se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de EtOAc en hexano como eluyente para dar 8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído: CL-EM (ESI) m/z 286,0 [M+H]⁺.

(8-Cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)metanol



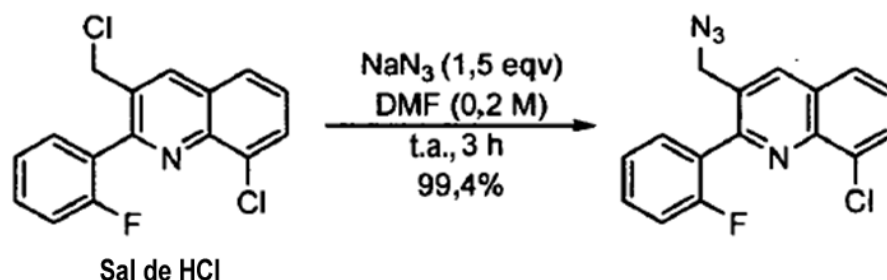
Se añadió borohidruro de sodio (0,159 g, 4,20 mmol) en porciones a una disolución con agitación de 8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído (0,800 g, 2,80 mmol) en 15 ml de THF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 1,5 h, se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida: CL-EM (ESI) m/z 288,1 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

8-Cloro-3-(clorometil)-2-(2-fluorofenil)quinolina



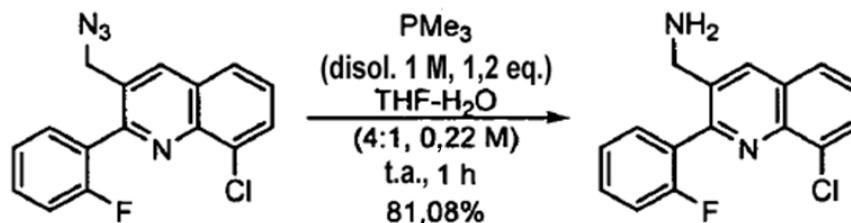
Se añadió cloruro de tionilo (0,850 ml, 11,6 mmol) a una disolución con agitación de (8-chloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)metanol (0,670 g, 2,33 mmol) en CH₂Cl₂. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 2,5 h, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ para dar 8-cloro-3-(clorometil)-2-(2-fluorofenil)quinolina: CL-EM (ESI) m/z 306,0 [M+H]⁺.

3-(Azidometil)-8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolina



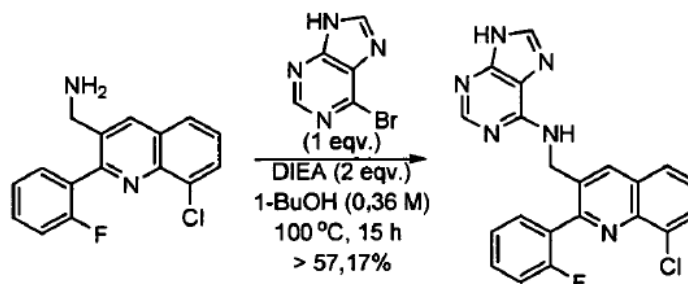
A una disolución con agitación de 8-cloro-3-(clorometil)-2-(2-fluorofenil)quinolina (0,330 g, 1,08 mmol) en DMF se le añadió azida de sodio (0,561 g, 8,62 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 3 horas, se repartió la mezcla entre CH₂Cl₂ y H₂O. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida: CL-EM (ESI) m/z 313,0 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

5 (8-Cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)metanamina



A una disolución con agitación de 3-(azidometil)-8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolina (0,3083 g, 0,9858 mmol) en THF-H₂O (4:1) (12,000 ml) se le añadió gota a gota disolución 1,0 M de trimetilfosfina en THF (1,183 ml, 1,183 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1 h, se diluyó la mezcla con NaOH 1 N enfriado con hielo (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar un jarabe de color amarillo. Se purificó el jarabe de color amarillo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0-100% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min, luego isocrático al 100% de EtOAc durante 10 min, luego un gradiente del 0% al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 10 min como eluyente para dar (8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)metanamina. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, J=8,2, 1,1 Hz), 7,93 (1 H, dd, J=7,3, 1,2 Hz), 7,55 - 7,66 (2 H, m), 7,49 - 7,55 (1 H, m), 7,34 - 7,43 (2 H, m), 3,72 (2 H, s), 1,94 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 287,2 [M+H]⁺.

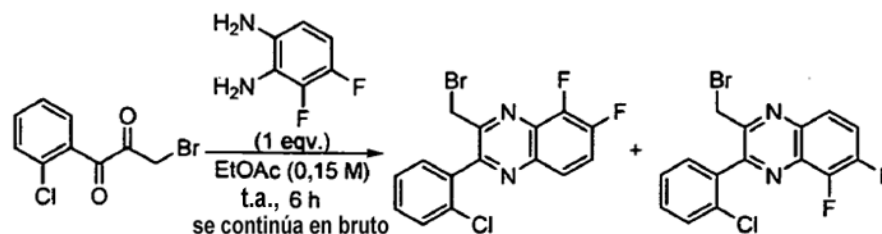
N-((8-Cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,1456 g, 0,7317 mmol), (8-cloro-2-(2-fluoro-fenil)quinolin-3-il)metanamina (0,2203 g, 0,7683 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,3824 ml, 2,195 mmol) en 1-butanol (2,000 ml, 0,7317 mmol). Tras 15 h, se retiró la mezcla del calor y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con MeOH para dar un sólido de color amarillo. Se purificó el sólido de color amarillo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 10 min como eluyente para dar un sólido blanquecino. Se suspendió el sólido blanquecino en EtOAc-hexano (1:1) y se filtró para dar N-((8-cloro-2-(2-fluorofenil)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,95 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,03 - 8,29 (3 H, m), 7,99 (1 H, dd, J=8,2, 1,1 Hz), 7,93 (1 H, dd, J=7,5, 1,1 Hz), 7,53 - 7,65 (3 H, m), 7,36 - 7,44 (2 H, m), 4,63 - 4,82 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z 405,1 [M+H]⁺.

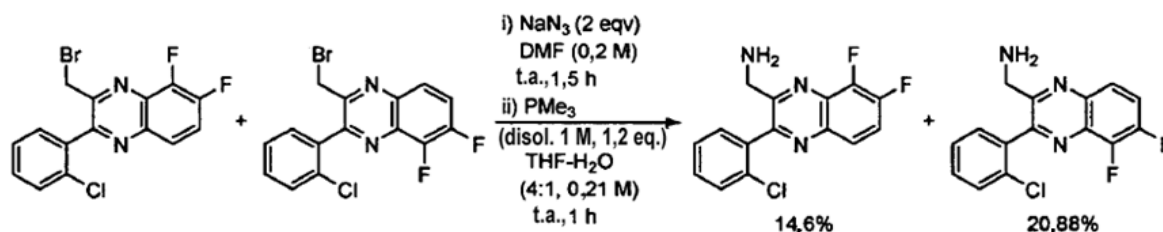
Ejemplo 92: Preparación de N-((3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina:

3-(Bromometil)-2-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalina



A una disolución de 3-bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona (preparado en el ejemplo 81, 1,4324 g, 5,4775 mmol) en acetato de etilo (36,517 ml, 5,4775 mmol) se le añadió 1,2-diamino-3,4-difluorobenceno (0,78943 g, 5,4775 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de color rojo resultante a temperatura ambiente. Tras 26 h de agitación a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida para dar una mezcla de 3-(bromometil)-2-(2-clorofenil)-5,6-difluoro-quinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalina como un jarabe de color marrón: CL-EM (ESI) m/z 369,0 y 370,9 $[M+H]^+$. Se continuó con el producto en bruto como un jarabe de color marrón en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

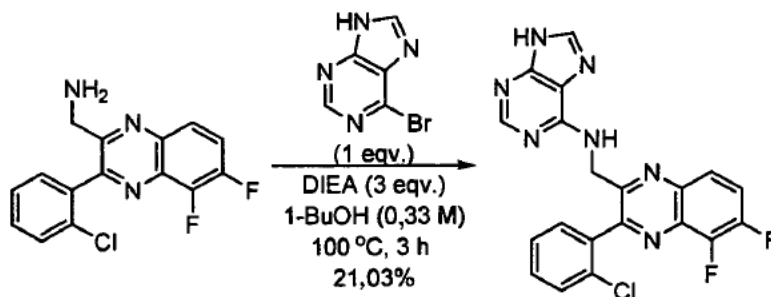
(3-(2-Clorofenil)-7,8-difluoroquinoxalin-2-il)metanamina y (3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalin-2-il)metanamina



A una disolución con agitación de una mezcla de 3-(bromometil)-2-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalina y 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5,6-difluoro-quinoxalina (2,0244 g, 5,477 mmol) en DMF (20,00 ml, 5,477 mmol) se le añadió azida de sodio (0,7122 g, 10,95 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1,5 h, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml x 1), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 3-(azidometil)-2-(2-clorofenil)-5,6-difluoro-quinoxalina y 2-(azidometil)-3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalina como un jarabe de color rojo oscuro: CL-EM (ESI) m/z 332,0 $[M+H]^+$. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

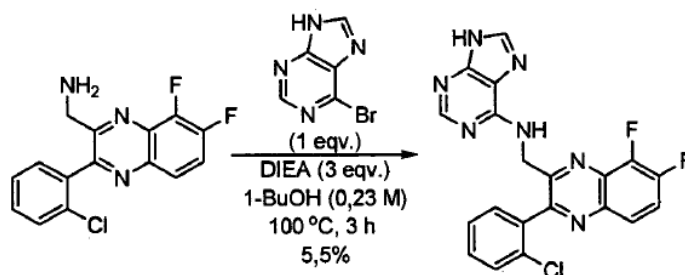
A una disolución con agitación de 3-(azidometil)-2-(2-clorofenil)-5,6-difluoro-quinoxalina y 2-(azidometil)-3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalina (1,8170 g, 5,478 mmol) en 25 ml de THF- H_2O (4:1) se le añadió gota a gota trimetilfosfina, disolución 1,0 M en THF (6,573 ml, 6,573 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1 h, se diluyó la mezcla con NaOH 1 N enfriado con hielo (25 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida para dar un jarabe de color verde. Se purificó el jarabe de color verde mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 120 g usando un gradiente del 0% al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 15 min, luego isocrático al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 15 min, luego un gradiente del 20% al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 5 min, y luego isocrático al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 15 min como eluyente para dar dos regioisómeros separados: (3-(2-clorofenil)-7,8-difluoroquinoxalin-2-il)metanamina como un sólido siruposo de color verde pardo: 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,94 - 8,10 (2 H, m), 7,50 - 7,73 (4 H, m), 3,84 (2 H, s. a.), 2,03 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 306,1 $[M+H]^+$ y (3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalin-2-il)metanamina como un sólido siruposo de color azul: 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,97 - 8,13 (2 H, m), 7,45 - 7,74 (4 H, m), 3,82 (2 H, s), 2,10 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 306,1 $[M+H]^+$. Se confirmaron las estructuras de los dos isómeros separados mediante un experimento de HMBC de 1H - ^{15}N .

N-((3-(2-Clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina



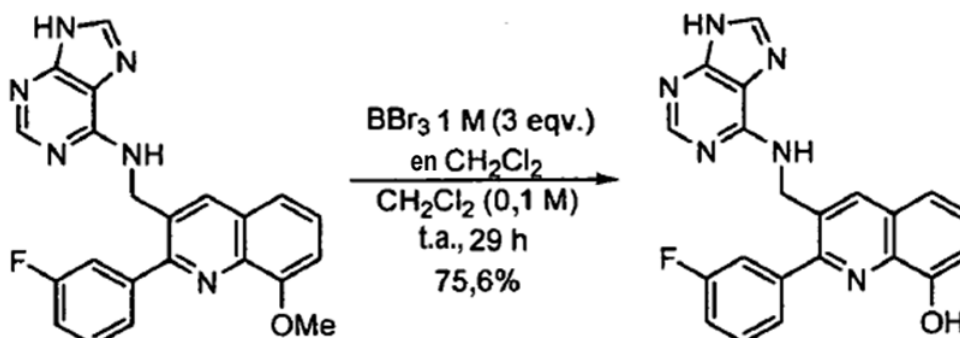
Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,1978 g, 0,9938 mmol), (3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalin-2-il)metanamina (0,3342 g, 1,093 mmol) y N,N-diiso-propiletilamina (0,5193 ml, 2,981 mmol) en 1-butanol (3,000 ml, 0,9938 mmol). Tras 3 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en MeOH y se recogió el precipitado resultante mediante filtración, y se lavó con MeOH para dar un sólido de color amarillo. Se purificó el sólido de color amarillo (0,1232 g) mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 14 min como eluyente para dar un sólido blanquecino (0,1014 g). Se suspendió el sólido blanquecino en CH₂Cl₂ y se filtró para dar N-((3-(2-clorofenil)-5,6-difluoroquinoxalin-2-il)methyl)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,93 (1 H, s), 7,81 - 8,16 (5 H, m), 7,61 - 7,72 (2 H, m), 7,53 - 7,58 (1 H, m), 7,46 - 7,52 (1 H, m), 4,71 - 4,97 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z 424,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 93: Preparación de N-((3-(2-clorofenil)-7,8-difluoroquinoxalin-2-il)methyl)-9H-purin-6-amina:



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,1359 g, 0,6828 mmol), (3-(2-clorofenil)-7,8-difluoroquinoxalin-2-il)metanamina (preparado en el ejemplo 92, 0,2296 g, 0,7510 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,3568 ml, 2,048 mmol) en 1-butanol (3,000 ml, 0,6828 mmol). Tras 3 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en MeOH y se retiró el sólido insoluble sólido mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 14 min como eluyente para dar un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido de color amarillo en CH₂Cl₂ y se filtró para dar N-((3-(2-clorofenil)-7,8-difluoroquinoxalin-2-il)methyl)-9H-purin-6-amina como un sólido amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,92 (1 H, s. a.), 7,93 - 8,15 (4 H, m), 7,60 - 7,69 (2 H, m), 7,51 - 7,57 (1 H, m), 7,45 - 7,50 (1 H, m), 4,83 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 424,1 [M+H]⁺.

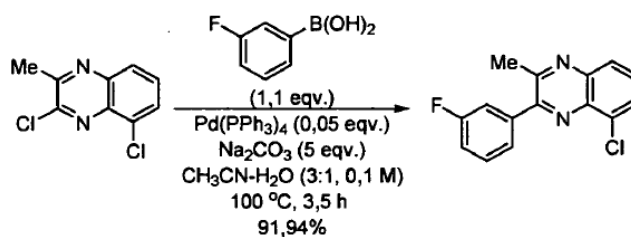
Ejemplo 94: Preparación de 3-((9H-purin-6-ilamino)methyl)-2-(3-fluoro-fenil)quinolin-8-ol:



A una disolución de N-((2-(3-fluorofenil)-8-metoxiquinolín-3-il)metil)-9H-purin-6-amina (0,1500 g, 0,3746 mmol) en DCM (3,746 ml, 0,3746 mmol) a 0°C, se le añadió gota a gota disol. 1,0 M de tribromuro de boro en DCM (1,498 ml, 1,498 mmol) y se retiró la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente. Tras 29 h, se enfrió la mezcla hasta 0°C y a la mezcla enfriada, se le añadió hielo-agua (50 ml) con agitación. Se neutralizó la mezcla con NaOH 10 N (~ 5 ml) hasta pH 8 y se recogió el precipitado resultante mediante filtración para dar un sólido de color amarillo, se purificó el sólido de color amarillo (YS-90942-4-1) mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 10 min como eluyente para dar un sólido blanquecino. Se suspendió el sólido blanquecino en CH₂Cl₂ y se filtró para dar 3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-2-(3-fluorofenil)quinolín-8-ol como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,95 (1 H, s), 9,58 (1 H, s), 8,18 (4 H, d, J=50,5 Hz), 7,26 - 7,71 (6 H, m), 7,06 (1 H, d, J=6,7 Hz), 4,88 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 387,1 [M+H]⁺.

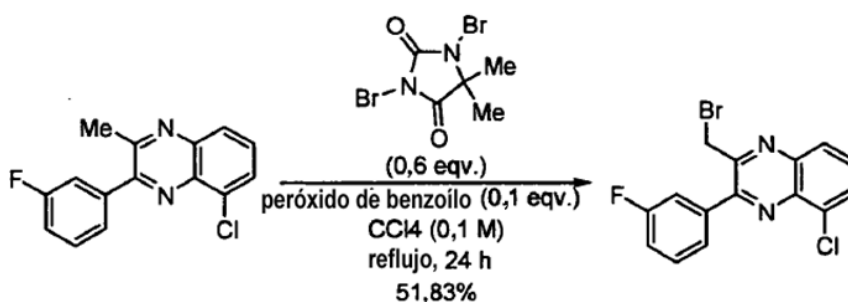
Ejemplo 95: Preparación de N-((5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalín-2-il)-metil)-9H-purin-6-amina:

5-Cloro-3-(3-fluorofenil)-2-metilquinoxalina



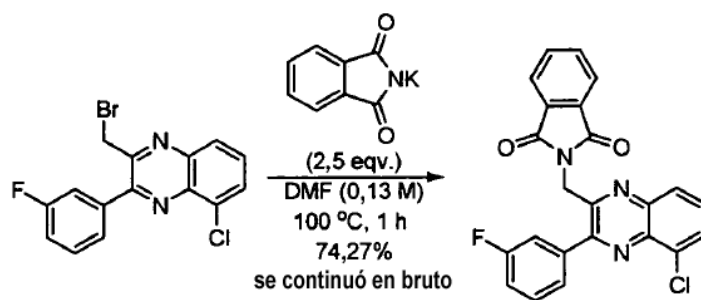
Se agitó a 100°C una mezcla de 3,5-dicloro-2-metilquinoxalina (preparado en el ejemplo 85, 0,3361 g, 1,577 mmol), ácido 3-fluorobencenoborónico (0,2428 g, 1,735 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,09114 g, 0,07887 mmol) y carbonato de sodio anhidro (0,8360 g, 7,887 mmol) en CH₃CN-H₂O (3:1) (16,00 ml). Tras 3,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar jarabe de color rojo. Se purificó el jarabe de color rojo mediante cromatografía en columna de gel de sílice una columna Redi-Sep de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-metilquinoxalina como un sólido: ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 8,05 (1 H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 8,00 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,83 (1 H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,60 - 7,67 (3 H, m), 7,38 - 7,46 (1 H, m), 2,74 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 273,1 [M+H]⁺.

2-(Bromometil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina



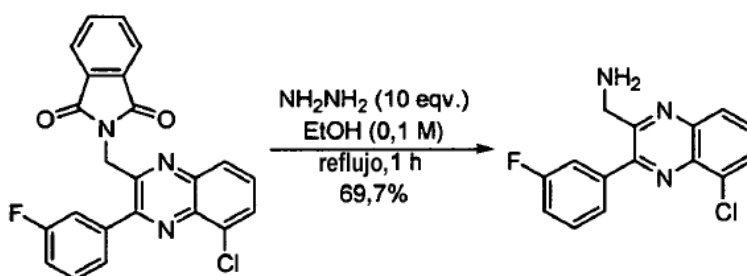
Se suspendieron 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-metilquinoxalina (0,3907 g, 1,433 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,2458 g, 0,8596 mmol) en tetracloruro de carbono (14,33 ml, 1,433 mmol). A la mezcla se le añadió peróxido de benzoílo (0,04627 g, 0,1433 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras 24 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 9% de EtOAc en hexano a lo largo de 1,3 min, luego isocrático al 9% de EtOAc durante 7,6 min, luego un gradiente del 9 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 12,7 min, luego isocrático al 100% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 2-(bromometil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (1 H, dd, J=8,4, 1,2 Hz), 8,12 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,92 (1 H, dd, J=8,4, 7,8 Hz), 7,64 - 7,70 (3 H, m), 7,43 - 7,50 (1 H, m), 4,91 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 351,0 y 352,9 [M+H]⁺.

2-((5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalín-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



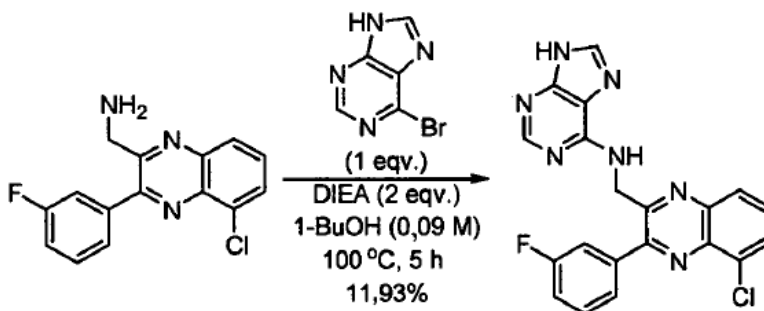
A una mezcla heterogénea de 2-(bromometil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-quinoxalina (0,2401 g, 0,6829 mmol) en DMF (5,003 ml, 0,6829 mmol) se le añadió ftalimida de potasio (0,3162 g, 1,707 mmol) y se agitó a 100°C la mezcla heterogénea. Tras agitación a 100°C durante 1 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se trituró con agua (30 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido con agua (50 ml), luego MeOH (100 ml) y se secó para dar 2-((5-cloro-3-(3-fluorofenil)-quinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,84 - 7,92 (5 H, m), 7,60 - 7,81 (4 H, m), 7,38 - 7,46 (1 H, m), 5,22 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 418,1 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

(5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina



A una suspensión de 2-((5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-isoindolin-1,3-diona (0,2061 g, 0,493 mmol) en etanol (5,00 ml, 0,493 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,155 ml, 4,93 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 1 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se retiró el subproducto por filtración y se lavó con MeOH. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un sólido de color amarillo (0,2012 g). Se purificó el sólido de color amarillo (0,2012 g) mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 3 min como eluyente para dar (5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-metanamina como un sólido verde: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (1 H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 8,03 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,86 (1 H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,59 - 7,71 (3 H, m), 7,39 - 7,47 (1 H, m), 4,06 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 288,1 [M+H]⁺.

N-((5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina

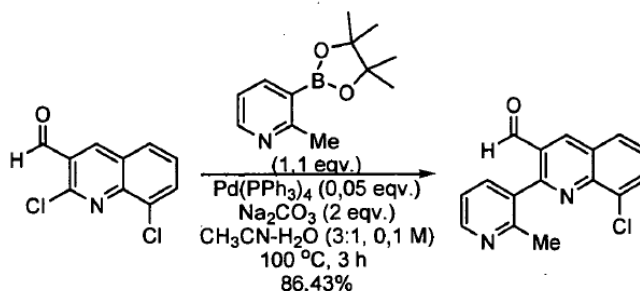


Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,05568 g, 0,2798 mmol), (5-cloro-3-(3-fluoro-fenil)quinoxalin-2-il)metanamina (0,09660 g, 0,3357 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1462 ml, 0,8394 mmol) en 1-butanol (3,000 ml, 0,2798 mmol). Tras 5 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en MeOH y se recogió el precipitado resultante mediante filtración, y se lavó con MeOH para dar un sólido verde. Se purificó el sólido verde (0,0542 g) mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al

100% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 14 min como eluyente para dar N-((5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido verde: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,94 (1 H, s), 7,93 - 8,20 (5 H, m), 7,83 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,57 - 7,73 (3 H, m), 7,34 - 7,45 (1 H, m), 5,04 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 406,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

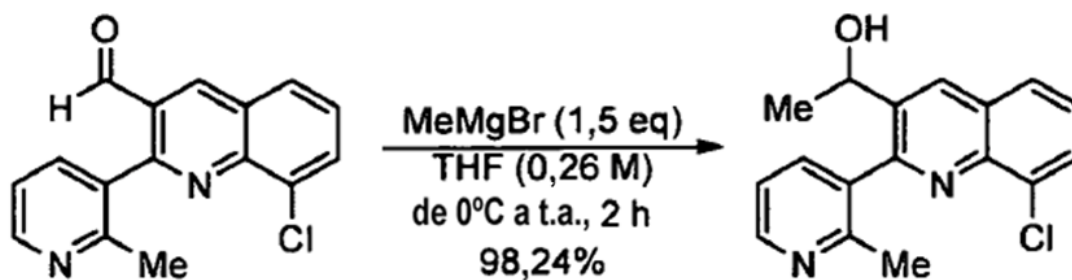
- 5 Ejemplo 96: Preparación de N-((S)-1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina:

8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-carbaldehído



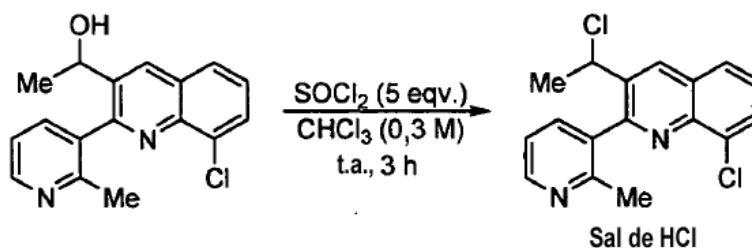
- 10 Se agitó a 100°C una mezcla de 2,8-dicloroquinolin-3-carbaldehído (preparado en el ejemplo 2, 1,0000 g, 4,424 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2556 g, 0,2212 mmol) y carbonato de sodio anhidro (2,344 g, 22,12 mmol) en 90 ml de $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (3:1). Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. Se purificó el sólido de color amarillo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 100% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-carbaldehído como un sólido blanquecino: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,96 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 8,62 (1 H, dd, $J=4,9$, 1,8 Hz), 8,31 (1 H, dd, $J=8,2$, 1,2 Hz), 8,18 (1 H, dd, $J=7,4$, 1,2 Hz), 7,80 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,8 Hz), 7,76 (1 H, dd, $J=8,2$, 7,4 Hz), 7,40 (1 H, dd, $J=7,4$, 4,7 Hz), 2,35 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 283,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 1-(8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etanol



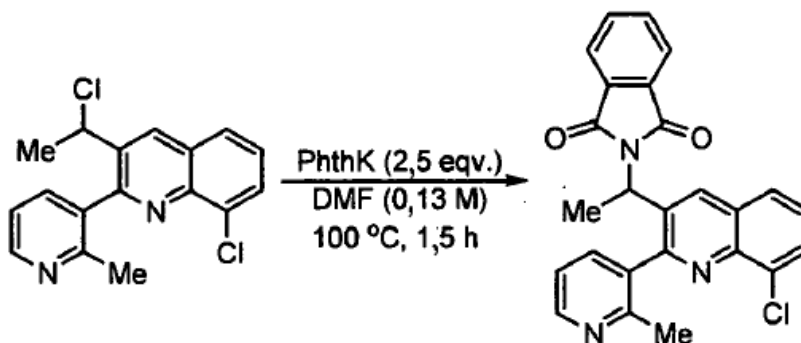
- 25 A una mezcla heterogénea con agitación de 8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)-quinolin-3-carbaldehído (1,0741 g, 3,799 mmol) en THF (14,61 ml, 3,799 mmol) se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en dietil éter (1,900 ml, 5,699 mmol) gota a gota a 0°C , y se permitió que se calentase la mezcla hasta temperatura ambiente a lo largo de 2 h. Se extinguió la reacción con NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 1), salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un jarabe de color naranja (1,4409 g). Se purificó el jarabe de color naranja (1,4409 g) mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 100% de EtOAc durante 30 min como eluyente para dar 1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etanol como un sólido: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,68 (1 H, s), 8,59 (1 H, dd, $J=4,9$, 1,8 Hz), 8,10 (1 H, dd, $J=8,2$, 1,2 Hz), 7,94 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,4 Hz), 7,74 (1 H, dd, $J=7,8$, 1,6 Hz), 7,58 - 7,65 (1 H, m), 7,39 (1 H, dd, $J=7,6$, 4,9 Hz), 5,47 (1 H, d, $J=4,3$ Hz), 4,64 (1 H, s. a.), 2,25 (3 H, s), 1,20 (3 H, d, $J=7,4$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 299,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Clorhidrato de 8-cloro-3-(1-cloroetil)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolina



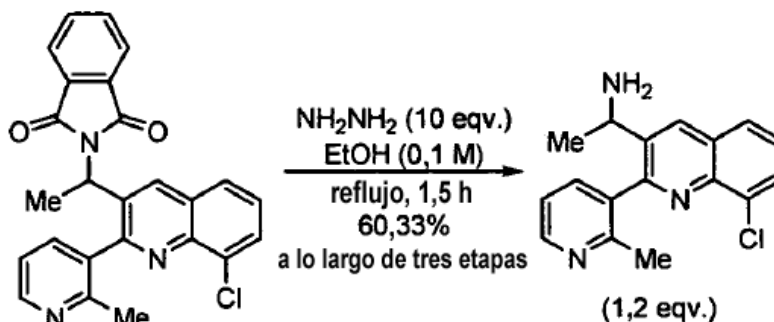
Se trató una disolución de 1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etanol (1,1090 g, 3,712 mmol) en cloroformo (12,37 ml, 3,712 mmol) con cloruro de tionilo (1,350 ml, 18,56 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 3 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se evaporó conjuntamente tres veces con CH_2Cl_2 para dar clorhidrato de 8-cloro-3-(1-cloroetil)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolina como un sólido siruposo blanquecino: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,04 (1 H, s), 8,94 (1 H, dd, $J=5,7, 1,4$ Hz), 8,56 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 8,19 (1 H, dd, $J=8,2, 1,2$ Hz), 8,07 (1 H, dd, $J=7,4, 1,2$ Hz), 8,02 (1 H, dd, $J=7,6, 5,7$ Hz), 7,71 - 7,77 (1 H, m), 5,25 (1 H, d, $J=6,3$ Hz), 2,52 (3 H, s), 1,92 (3 H, d, $J=6,7$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 317,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Masa exacta de la forma neutra: 316,053). Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

2-(1-(8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



A una disolución con agitación de clorhidrato de 8-cloro-3-(1-cloroetil)-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolina (1,3130 g, 3,712 mmol) en DMF (18,56 ml, 3,712 mmol) a 100°C se le añadió ftalimida de potasio (1,719 g, 9,281 mmol) a 100°C y se agitó la mezcla a 100°C. Tras 1,5 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se trituró con agua (50 ml). Se filtró el sólido resultante y se lavó con NaOH 2 N (50 ml) y luego con agua (500 ml) y se secó al aire para dar 2-(1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-isoindolin-1,3-diona como un sólido de color tostado: CL-EM (ESI) m/z 428,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se continuó con el producto en bruto impuro sin purificación para la siguiente etapa.

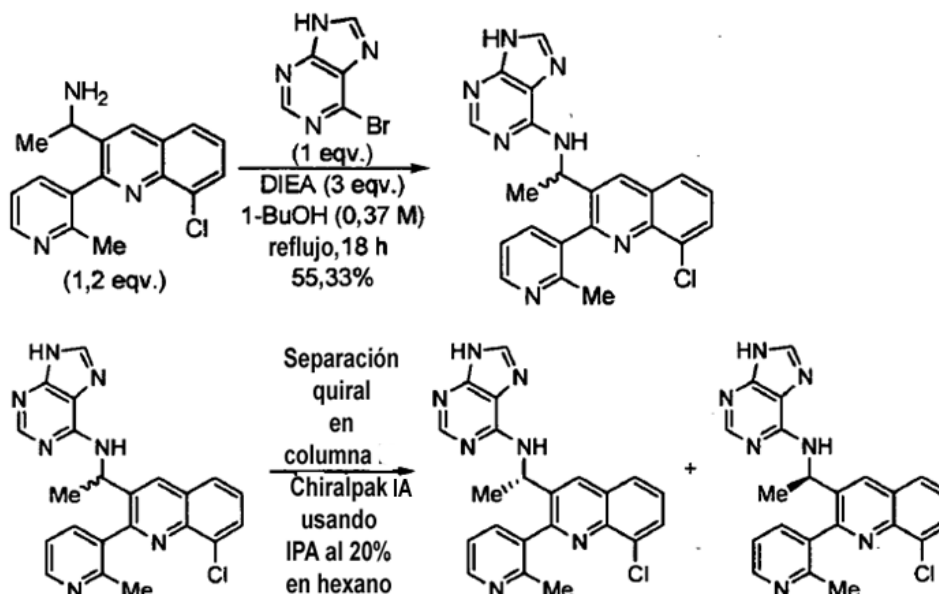
1-(8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etanamina



A una suspensión de 2-(1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-isoindolin-1,3-diona (1,5831 g, 3,700 mmol) en etanol (37,00 ml, 3,700 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (1,161 ml, 3,700 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 1,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se retiró el subproducto por filtración y se lavó con MeOH (~ 100 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. Se purificó el sólido de color amarillo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0% al 100% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 25 min, y luego isocrático al 100% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 10 min como eluyente para dar 1-(8-cloro-2-(2-

metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etanamina como un jarabe de color amarillo: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,75 (1 H, s), 8,58 (1 H, dd, $J=4,9, 1,8$ Hz), 8,04 (1 H, dd, $J=8,2, 1,2$ Hz), 7,92 (1 H, dd, $J=7,4, 1,2$ Hz), 7,77 (1 H, s), 7,60 (1 H, dd, $J=8,2, 7,4$ Hz), 7,34 - 7,44 (1 H, m), 4,09 (1 H, d, $J=4,7$ Hz), 2,25 (3 H, s), 2,05 (2 H, s. a.), 1,13 (3 H, d, $J=6,7$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 298,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

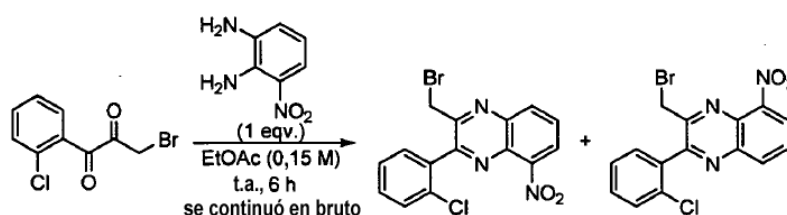
- 5 N-((S)-1-(8-Cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



- Se calentó a refluxo una mezcla de 6-bromopurina (0,4148 g, 2,084 mmol), 1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etanamina (0,6827 g, 2,293 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,089 ml, 6,253 mmol) en 1-butanol (5,698 ml, 2,084 mmol) con agitación. Tras 18 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 20 min, luego isocrático al 50% de CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 20 min, luego un gradiente del 50 al 100% de CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 20 min, y luego isocrático al 100% de CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 10 min como eluyente para dar un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido de color amarillo en MeOH y se filtró para dar N-((S)-1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino. Se disolvieron los 0,1505 g de mezcla racémica en MeOH - CH_2Cl_2 (1:4, 5 ml), se filtró y separó en una columna ChiralpakTM IA (30 x 250 mm, 5 μm) usando isocrático al 20% de isopropanol en hexano durante 40 min como eluyente para dar dos isómeros separados: N-((S)-1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanco: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 8,59 (2 H, d, $J=61,6$ Hz), 7,70 - 8,37 (6 H, m), 7,58 (1 H, t, $J=7,8$ Hz), 7,32 (1 H, s), 5,34 (1 H, s. a.), 2,32 (3 H, s), 1,53 (3 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y N-((R)-1-(8-cloro-2-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanco: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 8,59 (2 H, d, $J=56,5$ Hz), 7,69 - 8,34 (6 H, m), 7,58 (1 H, t, $J=7,7$ Hz), 7,32 (1 H, s), 5,32 (1 H, s), 2,32 (3 H, d, $J=1,8$ Hz), 1,54 (3 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 Ejemplo 97: Preparación de N-((3-(2-clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)-metil)-9H-purin-6-amina:

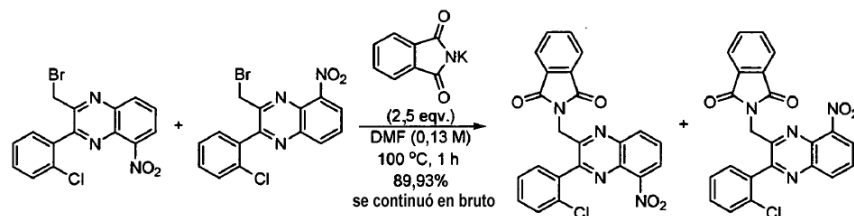
2-(Bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-nitroquinoxalina y 3-(bromometil)-2-(2-clorofenil)-5-nitroquinoxalina



- A una disolución de 3-bromo-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diona (preparado en el ejemplo 81, 4,2971 g, 16,4325 mmol) en acetato de etilo (109,55 ml, 16,433 mmol) se le añadió 3-nitro-1,2-fenilendiamina (2,5165 g, 16,433 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de color rojo resultante a temperatura ambiente. Tras 26 h de agitación

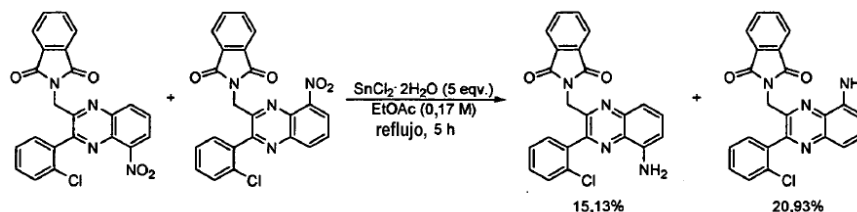
a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida para dar 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-nitroquinoxalina incluyendo su regioisómero como un jarabe de color rojo: CL-EM (ESI) m/z 378,0 y 379,9 $[M+H]^+$. Se continuó en bruto con el producto como un jarabe de color rojo en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

- 5 2-((3-(2-Clorofenil)-5-nitroquinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona y 2-((3-(2-clorofenil)-8-nitroquinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



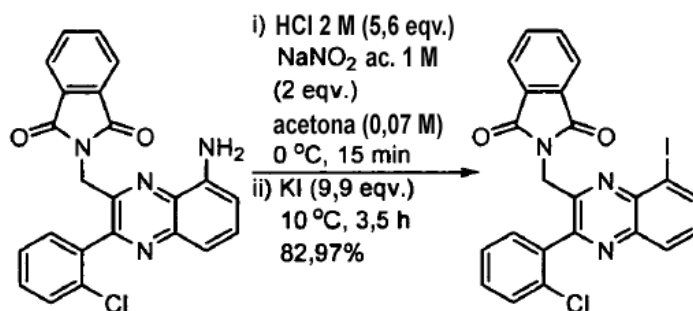
- 10 A una disolución con agitación de una mezcla de 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-nitroquinoxalina y 3-(bromometil)-2-(2-clorofenil)-5-nitroquinoxalina (6,2215 g, 16,43 mmol) en DMF (82,16 ml, 16,43 mmol) se le añadió ftalimida de potasio (7,609 g, 41,08 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C. Tras 2 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se trituró con agua (150 ml). Se filtró el sólido resultante y se lavó con NaOH 2 N (150 ml) y luego con agua (500 ml) y se secó para dar una mezcla de 2-((3-(2-clorofenil)-5-nitroquinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona y 2-((3-(2-clorofenil)-8-nitroquinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona como un sólido de color marrón oscuro: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6); CL-EM (ESI) m/z 445,1 $[M+H]^+$. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

- 15 2-((5-Amino-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona y 2-((8-amino-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



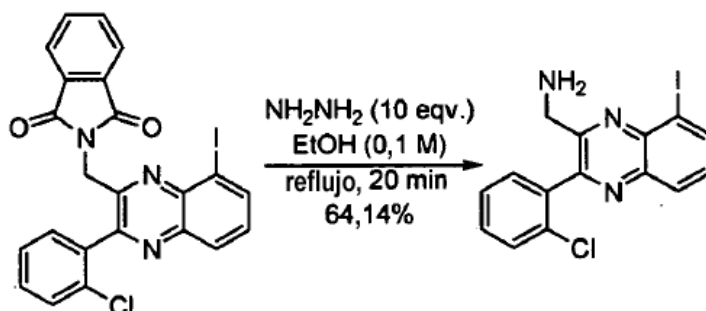
- 20 A una disolución de 2-((3-(2-clorofenil)-5-nitroquinoxalin-2-il)metil)-isoindolin-1,3-diona y 2-((3-(2-clorofenil)-8-nitroquinoxalin-2-il)metil)-isoindolin-1,3-diona (5,9271 g, 13,32 mmol) en EtOAc (78,38 ml, 13,32 mmol) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (15,17 g, 66,62 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras 5 h, se concentró la mezcla a presión reducida para eliminar EtOAc. Al residuo se le añadió NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua (300 ml) para dar un sólido de color marrón. Se suspendió el sólido de color marrón en CH₂Cl₂ (200 ml) y se retiró por filtración a través de un lecho de CeliteTM y se lavó el sólido bien con CH₂Cl₂ (100 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un jarabe de color marrón oscuro (0,7 g). Se purificó el jarabe de color marrón oscuro (0,7 g) mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 120 g usando un gradiente del 0 al 26% de EtOAc en hexano a lo largo de 7 min, luego isocrático al 26% de EtOAc en hexano durante 10 min, luego un gradiente del 26 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min, y luego isocrático al 100% de EtOAc en hexano durante 15 min como eluyente para dar dos regioisómeros separados: 2-((5-amino-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-isoindolin-1,3-diona como un sólido: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 - 7,91 (4 H, m), 7,62 - 7,68 (2 H, m), 7,45 - 7,59 (3 H, m), 6,97 (1 H, dd, J=8,4, 1,0 Hz), 6,91 (1 H, dd, J=7,6, 1,0 Hz), 6,11 (2 H, s), 4,87 (2 H, s. a.), 90942-16-2- ^1H -RMN; CL-EM (ESI) m/z 415,1 $[M+H]^+$ y 2-((8-amino-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona como un sólido: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 - 7,91 (4 H, m), 7,59 - 7,66 (2 H, m), 7,46 - 7,58 (3 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 6,92 (1 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 5,74 (2 H, s), 4,90 (2 H, d, J=31,7 Hz); CL-EM (ESI) m/z 415,1 $[M+H]^+$. Se confirmaron las estructuras de los dos regioisómeros mediante un experimento de HMBC de ^1H - ^{15}N y NOE 1D.

2-((3-(2-Clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



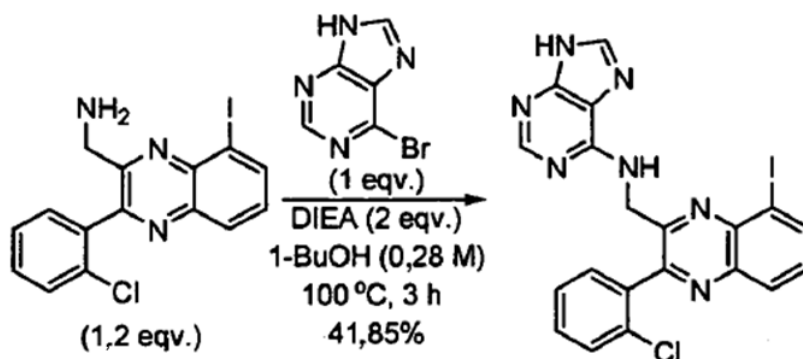
Se disolvió 2-((8-amino-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (1,1337 g, 2,733 mmol) en acetona (39,04 ml, 2,733 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Mientras se agitaba, se trató la disolución en primer lugar con ácido clorhídrico 2 M (7,652 ml, 15,30 mmol) y luego gota a gota con nitrito de sodio ac. 1 M (5,466 ml, 5,466 mmol) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a 0°C. Tras completarse las adiciones, se agitó la mezcla durante 15 min y luego se trató con yoduro de potasio ac. 5 M (5,411 ml, 27,06 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Entonces se permitió que se calentase la mezcla hasta 15°C a lo largo de 3,5 h. Se eliminó la acetona a presión reducida, y se repartió el residuo entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se lavó la disolución orgánica con bisulfito de sodio acuoso al 10% (100 ml x 1) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml x 1), salmuera (100 ml x 1), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido siruposo de color violeta oscuro. Se purificó el sólido siruposo de color violeta oscuro mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 15 min y luego isocrático al 50% de EtOAc en hexano durante 25 min como eluyente para dar 2-((3-(2-clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)metil)-isoindolin-1,3-diona como un sólido: CL-EM (ESI) m/z 526,0 [M+H]⁺.

(3-(2-Clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)metanamina



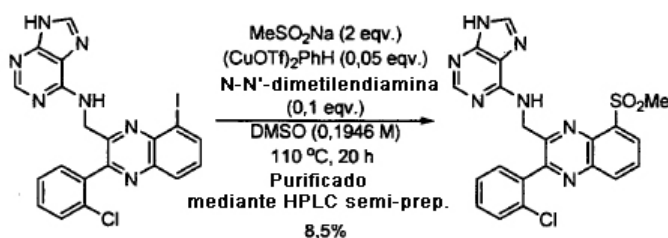
A una suspensión de 2-((3-(2-clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)metil)-isoindolin-1,3-diona (0,5530 g, 1,052 mmol) en etanol (10,00 ml, 1,052 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,3301 ml, 10,52 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 20 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0% al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 25 min, y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 5 min como eluyente para dar (3-(2-clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)metanamina: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,50 (1 H, dd, J=1A, 1,2 Hz), 8,14 (1 H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 7,52 - 7,71 (5 H, m), 3,84 (2 H, s), 2,15 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 396,0 [M+H]⁺.

N-((3-(2-Clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,1119 g, 0,5622 mmol), (3-(2-clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)metanamina (0,2669 g, 0,6746 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2938 ml, 1,687 mmol) en 1-butanol (2,000 ml, 0,5622 mmol). Tras 3 h, se retiró la mezcla del calor y se recogió el precipitado verde mediante filtración y se lavó el sólido con MeOH para dar un sólido verde. Se purificó el sólido verde mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 5 min como eluyente para dar un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido de color amarillo en CH₂Cl₂ y se filtró para dar N-((3-(2-clorofenil)-8-yodoquinoxalm-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,93 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J=7,4 Hz), 8,03 - 8,20 (3 H, m), 7,43 - 7,88 (6 H, m), 4,84 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 514,0 [M+H]⁺.

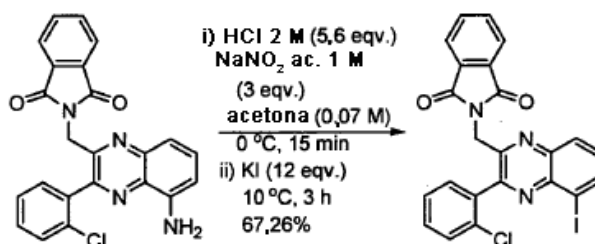
Ejemplo 98: Preparación de N-((3-(2-clorofenil)-8-(metilsulfonyl)-quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA:



A un tubo de Schlenk con una barra de agitación se le añadió N-((3-(2-clorofenil)-8-yodoquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina (preparada en el ejemplo 97, 0,1000 g, 0,19 mmol), complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I)-tolueno (2 a 1) (0,0050 g, 0,0097 mmol) y metanosulfonato de sodio (0,047 g, 0,39 mmol) bajo una atmósfera de argón. Entonces se cubrió la abertura del tubo con un septo de goma y se estableció una atmósfera de argón. Se añadió N,N'-dimetiletilendiamina (0,0021 ml, 0,019 mmol) y DMSO (1,0 ml, 0,19 mmol) mediante jeringa. Se substituyó el septo por una tapa a rosca recubierta con teflón y se puso el recipiente de reacción a 110°C. Tras agitación durante 20 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó el lecho con CH₂Cl₂ (100 ml). Se lavó el filtrado con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un jarabe de color verde. Se purificó el jarabe de color verde mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 3 min como eluyente para dar un sólido siruposo de color rojo (0,0172 g). Se purificó el jarabe de color rojo oscuro (0,0172 g) mediante HPLC semiprep. en una columna C18 usando un gradiente del 20-70% de CH₃CN (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 40 min como eluyente para dar N-((3-(2-clorofenil)-8-(metilsulfonyl)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA como un sólido de color amarillo claro: CL-EM (ESI) m/z 466,1 [M+H]⁺ (Masa exacta de la forma neutra: 465,077).

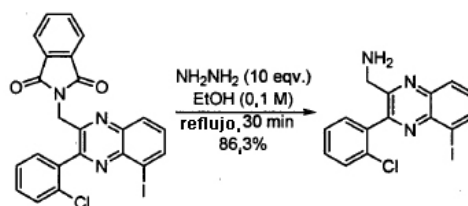
Ejemplo 99: Preparación de N-((3-(2-clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)-metil)-9H-purin-6-amina:

2-((3-(2-clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)metil)isindolin-1,3-diona



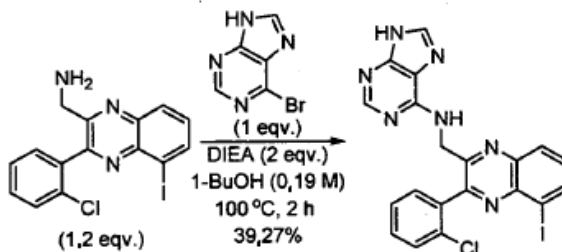
Se disolvió 2-((5-amino-3-(2-clorofenil)quinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (preparado en el ejemplo 97, 0,8364 g, 2,016 mmol) en acetona (28,80 ml, 2,016 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Mientras se agitaba, se trató la disolución en primer lugar con ácido clorhídrico 2 M (5,645 ml, 11,29 mmol) y luego gota a gota con nitrito de sodio ac. 1 M (6,049 ml, 6,049 mmol) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a 0°C. Una vez completadas las adiciones, se agitó la mezcla durante 15 min y luego se trató con yoduro de potasio ac. 5 M (4,839 ml, 24,19 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Entonces se permitió que se calentase la mezcla hasta 15°C a lo largo de 3 h. Se eliminó la acetona a presión reducida, y se repartió el residuo entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se lavó la disolución orgánica con bisulfito de sodio acuoso al 10% (100 ml x 3) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml x 1), salmuera (100 ml x 1), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color rojo. Se purificó el sólido de color rojo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc en hexano durante 25 min como eluyente para dar 2-((3-(2-clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona como un sólido: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (1 H, dd, J=7,4, 1,2 Hz), 7,97 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 7,83 - 7,91 (4 H, m), 7,51 - 7,75 (5 H, m), 4,96 (2 H, d, J=21,9 Hz); CL-EM (ESI) m/z 526,0 [M+H]⁺.

(3-(2-Clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)metanamina



A una suspensión de 2-((3-(2-clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (0,7028 g, 1,337 mmol) en etanol (12,00 ml, 1,337 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,4196 ml, 13,37 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0% al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 25 min, y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 5 min como eluyente para dar (3-(2-clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)metanamina como un sólido siruposo de color verde: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (1 H, dd, J=7,4, 1,0 Hz), 8,17 (1 H, dd, J=8,4, 1,2 Hz), 7,52 - 7,74 (5 H, m), 3,83 (2 H, s. a.), 1,97 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 396,0 [M+H]⁺.

N-((3-(2-Clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina

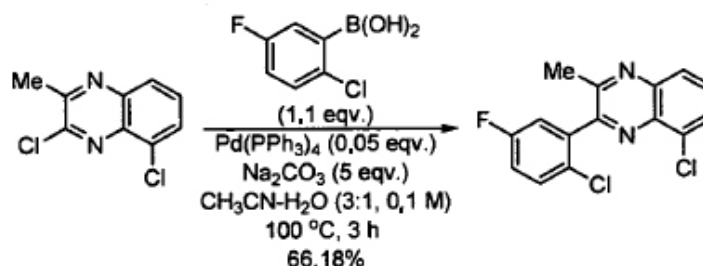


Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,1859 g, 0,9340 mmol), (3-(2-clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)metanamina (0,4434 g, 1,121 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,4880 ml, 2,802 mmol) en 1-butanol (5,000 ml, 0,9340 mmol). Tras 2 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna en una columna de gel de sílice usando el 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ como eluyente para dar un sólido de color amarillo (0,2120 g). Se suspendió el sólido de color amarillo en CH₂Cl₂ y se filtró para dar N-((3-(2-clorofenil)-5-yodoquinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (1 H, s. a.), 8,46 (1

H, dd, J=7,4, 1,2 Hz), 8,12 (2 H, d, J=7,2 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,69 (1 H, dd, J=7,4, 1,8 Hz), 7,64 (2 H, t, J=8,0 Hz), 7,53 - 7,59 (1 H, m), 7,48 - 7,53 (1 H, m), 4,83 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 514,0 [M+H]⁺.

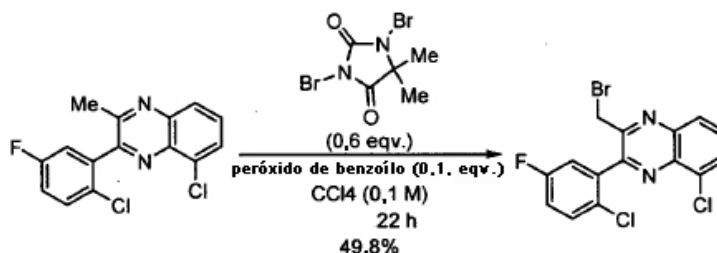
Ejemplo 100: Preparación de N-((5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina:

5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-metilquinoxalina



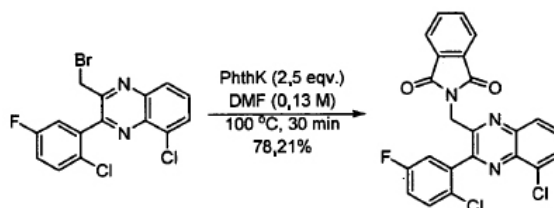
Se agitó a 100°C una mezcla de 3,5-dicloro-2-metilquinoxalina (preparado en el ejemplo 85, 1,0000 g, 4,693 mmol), ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico (0,9002 g, 5,163 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2712 g, 0,2347 mmol) y carbonato de sodio anhidro (2,487 g, 23,47 mmol) en acetonitrilo-agua (3:1) (47,00 ml). Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-metilquinoxalina como un sólido siruposo de color rojo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,09 (1 H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 8,03 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,88 (1 H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,75 (1 H, dd, J=9,0, 5,1 Hz), 7,61 (1 H, dd, J=8,6, 3,1 Hz), 7,46 - 7,53 (1 H, m), 2,54 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 307,0 [M+H]⁺.

2-(Bromometil)-5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalina



Se suspendieron 5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-metilquinoxalina (0,3013 g, 0,981 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,280 g, 0,981 mmol) en tetracloruro de carbono (9,81 ml, 0,981 mmol). A la mezcla se le añadió peróxido de benzoilo (0,0317 g, 0,0981 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras 22 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 10 min, luego isocrático al 5% de EtOAc durante 25 min, luego un gradiente del 5 al 20% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min, luego isocrático al 20% de EtOAc durante 4 min como eluyente para dar 2-(bromometil)-5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-quinoxalina como un sólido siruposo de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 - 8,21 (2 H, m), 7,92 - 8,00 (1 H, m), 7,76 (1 H, dd, J=9,0, 5,1 Hz), 7,71 (1 H, dd, J=8,6, 3,1 Hz), 7,49 - 7,58 (1 H, m), 4,74 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 387,0 [M+H]⁺.

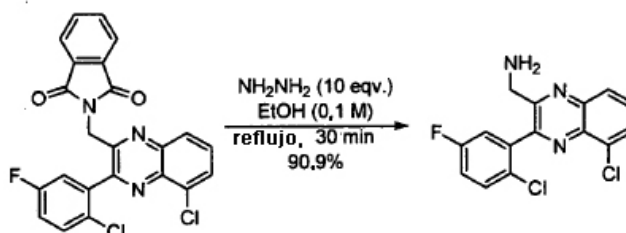
2-((5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metil)isindolin-1,3-diona



A una mezcla heterogénea de 2-(bromometil)-5-cloro-3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)quinoxalina (0,1815 g, 0,4702 mmol) en DMF (3,444 ml, 0,4702 mmol) se le añadió ftalimida de potasio (0,2177 g, 1,175 mmol) y se agitó la mezcla heterogénea a 100°C. Tras agitación a 100°C durante 30 min, se concentró la mezcla a presión reducida y se trituró con agua (30 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración. Se filtró el sólido resultante y se lavó con NaOH 2 N

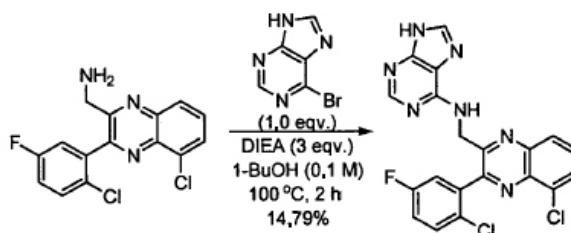
(30 ml) y luego con agua (100 ml) y se secó al aire para dar 2-((5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metil)isoinindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,09 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,4 Hz), 7,95 - 8,01 (1 H, m), 7,82 - 7,91 (5 H, m), 7,65 - 7,75 (2 H, m), 7,43 - 7,52 (1 H, m), 4,99 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 452,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

5 (5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina



A una suspensión de 2-((5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-metil)isoinindolin-1,3-diona (0,1607 g, 0,355 mmol) en etanol (3,60 ml, 0,355 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,112 ml, 3,55 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se retiró por filtración el subproducto y se lavó con MeOH. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) durante 10 min como eluyente para dar (5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina como un sólido siruposo de color verde: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 (1 H, dd, $J=8,4$, 1,4 Hz), 8,06 (1 H, dd, $J=7,8$, 1,2 Hz), 7,87 - 7,95 (1 H, m), 7,74 (1 H, dd, $J=9,0$, 5,1 Hz), 7,61 (1 H, dd, $J=8,6$, 3,1 Hz), 7,46 - 7,54 (1 H, m), 3,85 (2 H, s), 2,11 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 322,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

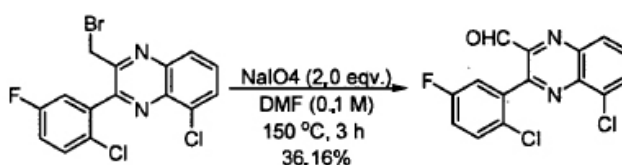
N-((5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,07531 g, 0,3784 mmol), (5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metanamina (0,1016 g, 0,3154 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1648 ml, 0,9461 mmol) en 1-butanol (3,000 ml, 0,3154 mmol). Tras 2 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min, luego isocrático al 20% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 14 min, luego un gradiente del 20 al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 10 min y luego isocrático al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 10 min como eluyente para dar un sólido de color amarillo claro (0,0622 g). Se suspendió el sólido de color amarillo (0,0622 g) en MeOH y se filtró para dar N-((5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo claro: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,92 (1 H, s), 8,03 - 8,19 (4 H, m), 7,82 - 8,01 (2 H, m), 7,63 (1 H, dd, $J=9,0$, 5,1 Hz), 7,55 (1 H, dd, $J=8,6$, 3,1 Hz), 7,29 - 7,44 (1 H, m), 4,89 (2 H, s); CL-EM (ESI) m/z 440,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 101: Preparación de N-((S)-1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina:

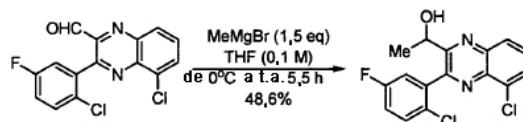
5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-carbaldehído



Se calentó a 150°C una mezcla de 2-(bromometil)-5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalina (preparado en el ejemplo 100, 0,5625 g, 1,457 mmol) y metaperyodato de sodio (0,1613 ml, 2,914 mmol) en DMF (9,714 ml, 1,457

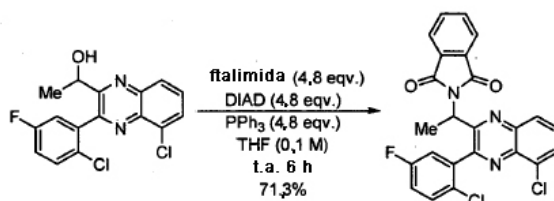
mmol) con agitación. Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0 al 10% de EtOAc en hexano a lo largo de 10 min, luego isocrático al 10% de EtOAc durante 20 min, luego un gradiente del 10 al 20% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min, luego isocrático al 20% de EtOAc durante 3 min como eluyente para dar 5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-carbaldehído como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,16 (1 H, s), 8,35 - 8,41 (1 H, m), 8,29 - 8,34 (1 H, m), 8,07 (1 H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,68 (1 H, dd, J=8,8, 4,9 Hz), 7,44 - 7,58 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z 321,0 [M+H]⁺.

1-(5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanol



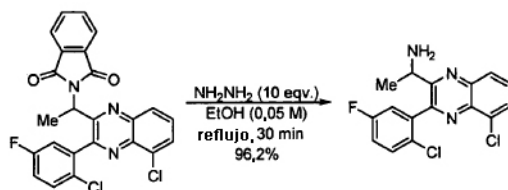
A una mezcla heterogénea con agitación de 5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-quinoxalin-2-carbaldehído (0,1650 g, 0,514 mmol) en THF (5,00 ml, 0,514 mmol) se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en dietil éter (0,257 ml, 0,771 mmol) gota a gota a 0°C, y entonces se permitió que se calentase la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. Tras 5,5 h, se extinguió la reacción con NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 1), salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanol como un sólido: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (1 H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 8,09 (1 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,88 - 7,96 (1 H, m), 7,72 (1 H, dd, J=9,0, 5,1 Hz), 7,61 (1 H, s. a.), 7,44 - 7,53 (1 H, m), 5,36 (1 H, d, J=6,3 Hz), 4,83 (1 H, s. a.), 1,49 (3 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 337,0 [M+H]⁺.

2-(1-(5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona



A una disolución de 1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanol (0,08320 g, 0,2468 mmol) en tetrahidrofurano (2,468 ml, 0,2468 mmol) se le añadieron trifenilfosfina (0,07766 g, 0,2961 mmol), ftalimida (0,04357 g, 0,2961 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,05735 ml, 0,2961 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 6 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 10% de EtOAc en hexano a lo largo de 10 min, luego isocrático al 10% de EtOAc durante 20 min, luego un gradiente del 10 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min, luego isocrático al 50% de EtOAc durante 3 min como eluyente para dar 2-(1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona como un sólido de color tostado: CL-EM (ESI) m/z 466,0 [M+H]⁺.

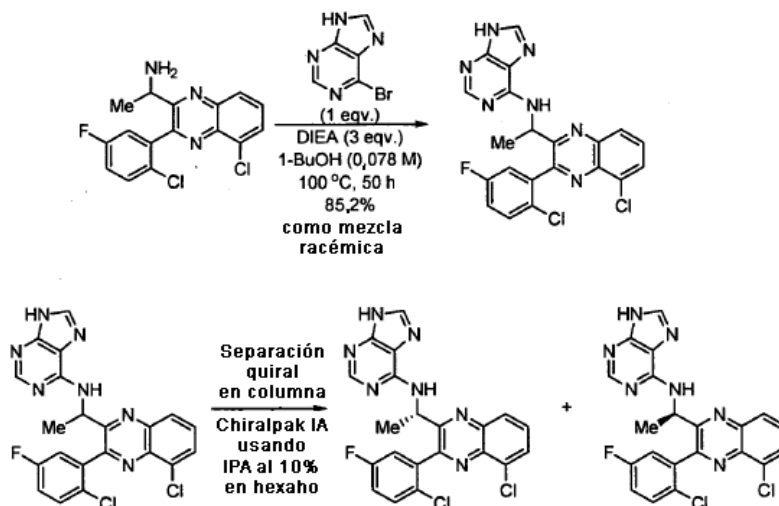
1-(5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanamina



A una suspensión de 2-(1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona (0,0802 g, 0,172 mmol) en etanol (3,44 ml, 0,172 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,0540 ml, 1,72 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 5 min como eluyente para dar 1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-

il)etanamina como un sólido de color amarillo claro: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,11 - 8,17 (1 H, m), 8,06 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,4 Hz), 7,87 - 7,94 (1 H, m), 7,74 (1 H, dd, $J=9,0$, 5,1 Hz), 7,67 (1 H, dd, $J=8,8$, 2,9 Hz), 7,46 - 7,55 (1 H, m), 3,99 (1 H, q, $J=6,7$ Hz), 2,24 (2 H, s. a.), 1,12 - 1,43 (3 H, m); CL-EM (ESI) m/z 336,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

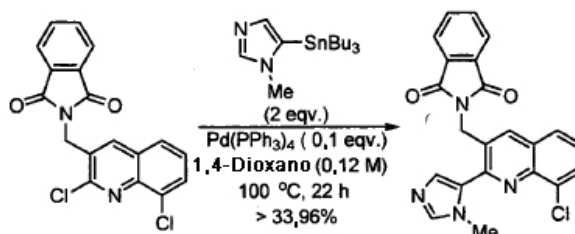
N-((S)-1-(5-Cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,0309 g, 0,155 mmol), 1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanamina (0,0522 g, 0,155 mmol) y N,N-diisopropiletanamina (0,0811 ml, 0,466 mmol) en 1-butanol (2,00 ml, 0,155 mmol). Tras 50 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 20 min como eluyente para dar una mezcla racémica como un sólido de color amarillo (0,0601 g, 85,2%). Se disolvió la mezcla racémica (0,0601 g) en MeOH- CH_2Cl_2 (1:3, 4 ml), se filtró y se separó en una columna ChiralpakTM IA (30 x 250 mm, 5 μm) usando isocrático al 10% de isopropanol en hexano durante 40 min como eluyente para dar dos isómeros separados: N-((S)-1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 7,12 - 8,29 (9 H, m), 5,59 (1 H, s. a.), 1,63 (3 H, d, $J=5,9$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 454,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y N-((R)-1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 7,04 - 8,40 (9 H, m), 5,56 (1 H, s. a.), 1,63 (3 H, d, $J=6,8$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 454,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

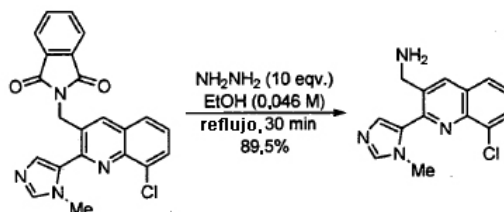
Ejemplo 102: Preparación de clorhidrato de N-((8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina:

2-((8-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona



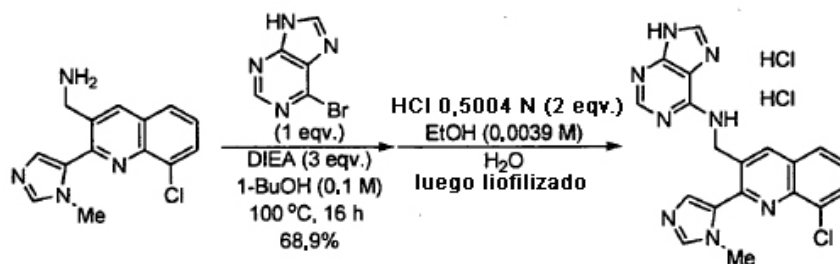
Se agitó a 100°C una disolución de 2-((8-dicloroquinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona (0,5000 g, 1,400 mmol), 1-metil-5-(tributylestannil)-1H-imidazol (en bruto) (1,039 g, 2,800 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1618 g, 0,1400 mmol) en 1,4-dioxano (11,67 ml, 1,400 mmol). Tras 22 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se mezcló el residuo con Et₂O (20 ml) y se sonicó, y se filtró. Se lavó el sólido con Et₂O (20 ml) y luego hexano (40 ml) para dar un sólido blanquecino. Se purificó el sólido blanquecino mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 5 min como eluyente para dar 2-((8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (1 H, s), 7,86 - 7,97 (7 H, m), 7,62 (1 H, d, $J=1,2$ Hz), 7,53 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 5,13 (2 H, s), 4,00 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(8-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)metanamina



A una suspensión de 2-((8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)-metil)isoindolin-1,3-diona (0,1841 g, 0,457 mmol) en etanol (10,0 ml, 0,457 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,143 ml, 4,57 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo durante 30 min. Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 20 min como eluyente para dar (8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)-metanamina como un sólido blanco: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,60 (1 H, s), 7,96 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 7,91 (1 H, dd, J=7,4, 1,2 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,52 - 7,61 (2 H, m), 4,05 (2 H, d, J=0,8 Hz), 3,97 (3 H, s), 2,06 (2 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 273,1 [M+H]⁺.

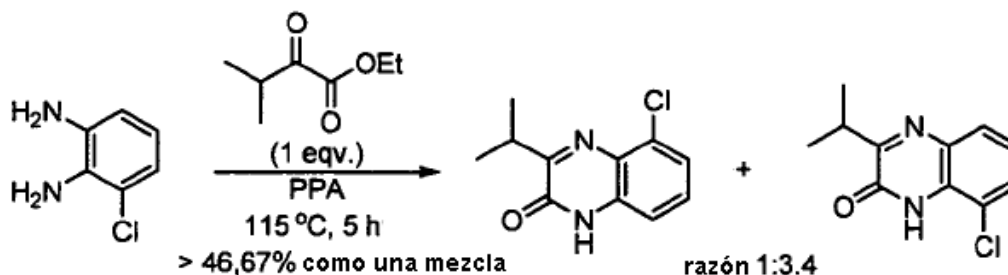
Diclorhidrato de N-((8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina:



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,07844 g, 0,3942 mmol), (8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)metanamina (0,1075 g, 0,3942 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2060 ml, 1,182 mmol) en 1-butanol (3,942 ml, 0,3942 mmol). Tras 16 h, se retiró la mezcla del calor. Se filtró el precipitado y se lavó el sólido con MeOH para dar un sólido blanquecino y filtrado. Se purificó el sólido blanquecino mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 20 min como eluyente para dar un sólido blanquecino. Se suspendió el sólido blanquecino en MeOH y se filtró para dar N-((8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanco. Se trató una suspensión de N-((8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina (0,10596 g) en etanol absoluto (7 ml) con patrón volumétrico de ácido clorhídrico, disolución 0,5004 N en agua (1,084 ml, 0,54322 mmol, 2 equiv.). Se agitó la mezcla a 95°C, baño de aceite durante 5 min. Tras 5 min, la mezcla se convirtió en una disolución transparente y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla enfriada a presión reducida para dar un sólido de color amarillo claro. Se disolvió el sólido de color amarillo claro en 3 ml de agua, se congeló, y se secó en un liofilizador para dar diclorhidrato de N-((8-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)quinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,99 (1 H, s. a.), 9,34 (1 H, s), 8,66 (1 H, s), 8,42 - 8,62 (2 H, m), 8,37 (1 H, s), 7,99 - 8,07 (2 H, m), 7,67 (1 H, t, J=8,0 Hz), 5,19 (2 H, s. a.), 4,08 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 391,1 [M+H]⁺ (Masa exacta de la forma neutra: 390,111).

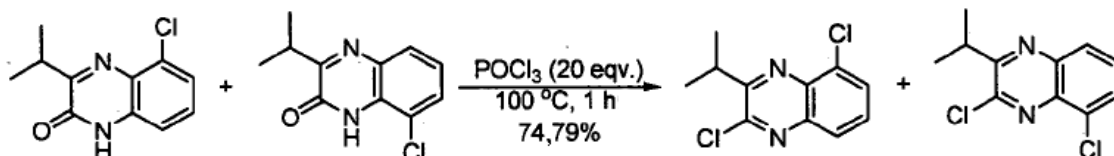
Ejemplo 103: Preparación de N-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-il)-9H-purin-6-amina:

5-Cloro-3-isopropilquinoxalin-2(1H)-ona y 8-cloro-3-isopropil-quinoxalin-2(1H)-ona



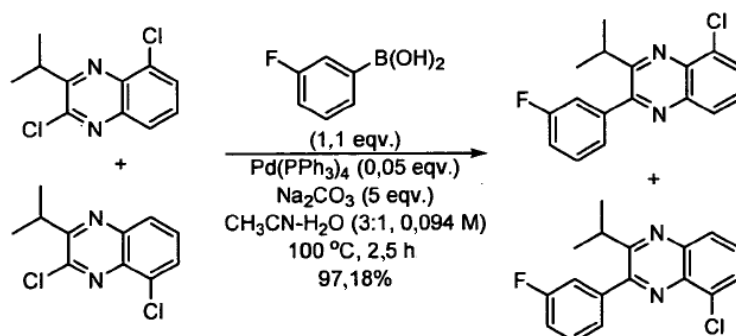
Se agitó una mezcla de 3-clorobenceno-1,2-diamina (preparado en el ejemplo 81, 10,000 g, 70,13 mmol) y 3-metil-2-oxobutirato de etilo (10,22 ml, 70,13 mmol) en ácido polifosfórico (100,00 g) y se calentó a 115°C. Tras 5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se mezcló meticulosamente con agua (300 ml) y se neutralizó con NaOH 10 N (100 ml). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua (1 l) y se secó para dar una mezcla de dos regioisómeros como un sólido de color marrón. Se suspendió el sólido de color marrón en MeOH (100 ml), se filtró y se lavó con MeOH (150 ml) para dar una mezcla de 5-cloro-3-isopropilquinoxalin-2(1H)-ona y 8-cloro-3-isopropilquinoxalin-2(1H)-ona como un sólido de color tostado: CL-EM (ESI) m/z 223,1 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

2,5-Dicloro-3-isopropilquinoxalina y 3,5-dicloro-2-isopropilquinoxalina



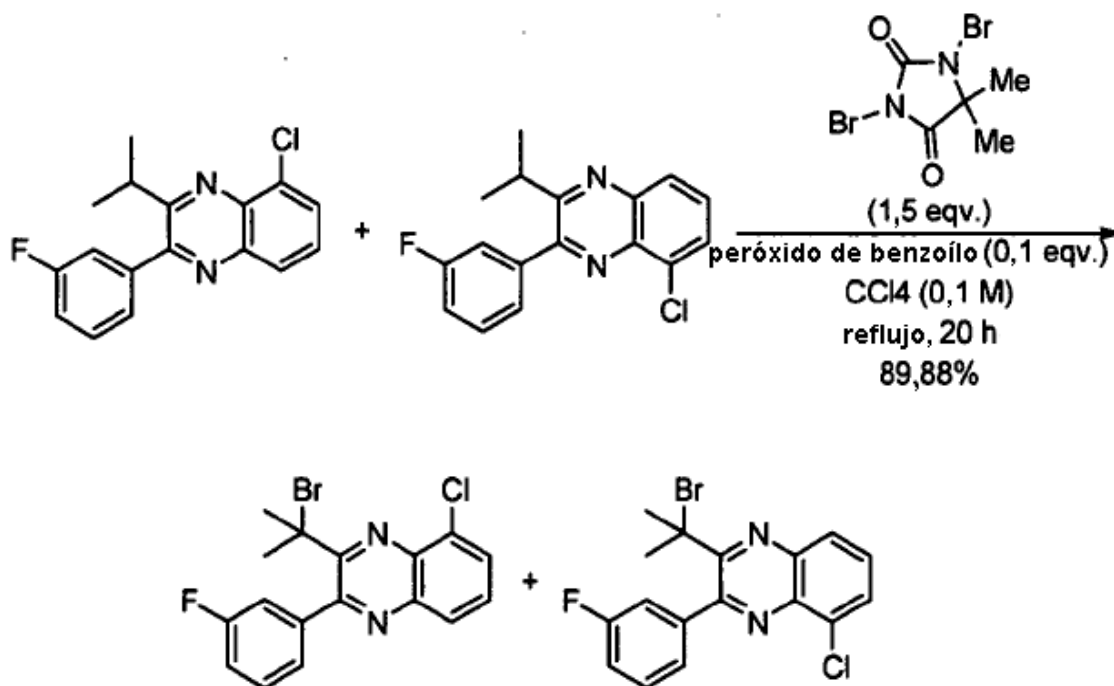
Se agitó a 100°C una mezcla de 5-cloro-3-isopropilquinoxalin-2(1H)-ona y 8-cloro-3-isopropilquinoxalin-2(1H)-ona (3,3933 g, 15,239 mmol) y tricloruro de fosforilo (27,900 ml, 304,78 mmol). Tras 1 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en hielo (~ 200 ml) con agitación y se neutralizó con NH₄OH (100 ml) y hielo (~ 400 ml) con agitación. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se enjuagó con agua (200 ml) y se secó para dar una mezcla de 2,5-dicloro-3-isopropilquinoxalina y 3,5-dicloro-2-isopropilquinoxalina como un sólido de color rojo: CL-EM (ESI) m/z 241,0 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

5-Cloro-3-(3-fluorofenil)-2-isopropilquinoxalina y 5-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-isopropilquinoxalina



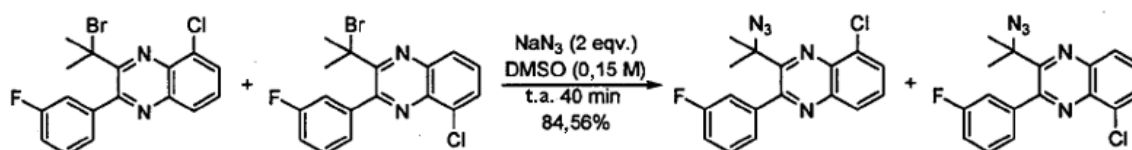
Se agitó a 100°C una mezcla de 2,5-dicloro-3-isopropilquinoxalina y 3,5-dicloro-2-isopropilquinoxalina (2,7397 g, 11,36 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (1,749 g, 12,50 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,6565 g, 0,5681 mmol) y carbonato de sodio anhidro (6,021 g, 56,81 mmol) en acetonitrilo-agua (3:1) (120,00 ml). Tras 2,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 20% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 20% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar una mezcla de 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-isopropilquinoxalina y 5-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-isopropilquinoxalina como un sólido siruposo de color amarillo claro: CL-EM (ESI) m/z 301,1 [M+H]⁺. Se continuó con la mezcla de dos regioisómeros como una mezcla sin purificación adicional para la siguiente etapa.

3-(2-Bromopropan-2-il)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinoxalina y 2-(2-bromopropan-2-il)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina



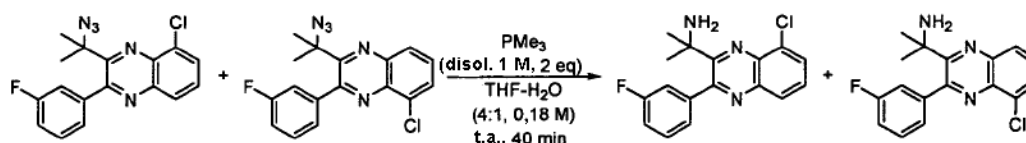
Se suspendieron una mezcla de 5-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-isopropilquinoxalina y 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-isopropilquinoxalina (3,3042 g, 10,99 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4,712 g, 16,48 mmol) en tetracloruro de carbono (109,9 ml, 10,99 mmol). A la mezcla se le añadió peróxido de benzoílo (0,3548 g, 1,099 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras 20 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 120 g usando un gradiente del 0 al 10% de EtOAc en hexano a lo largo de 15 min y luego isocrático al 10% de EtOAc durante 30 min como eluyente para dar 3-(2-bromopropan-2-il)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinoxalina y 2-(2-bromopropan-2-il)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina como un sólido de color amarillo: CL-EM (ESI) m/z 379,0 y 381,0 [M+H]⁺. Se continuó con la mezcla de dos regioisómeros como una mezcla sin purificación adicional para la siguiente etapa.

2-(2-Azidopropan-2-il)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina y 3-(2-azidopropan-2-il)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinoxalina



A una disolución de 3-(2-bromopropan-2-il)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinoxalina y 2-(2-bromopropan-2-il)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina (1,0000 g, 2,634 mmol) en metilsulfóxido (17,56 ml, 2,634 mmol) se le añadió azida de sodio (0,3425 g, 5,268 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 40 min, se repartió la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 2-(2-azidopropan-2-il)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina y 3-(2-azidopropan-2-il)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinoxalina como un sólido de color amarillo: CL-EM (ESI) m/z 342,1 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

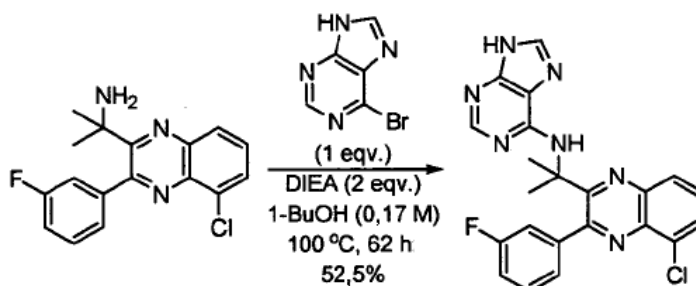
2-(8-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-amina y 2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-amina



A una disolución con agitación de una mezcla de 2-(2-azidopropan-2-il)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina y 3-(2-azidopropan-2-il)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinoxalina (0,9002 g, 2,634 mmol) en THF-H₂O (4:1) (15,00 ml, 2,634 mmol) se le añadió PMe₃ (0,18 ml, 1,099 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 40 min, se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 2-(2-amino-2-propil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina y 3-(2-amino-2-propil)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinoxalina como un sólido de color amarillo: CL-EM (ESI) m/z 342,1 [M+H]⁺. Se continuó en bruto con el producto en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

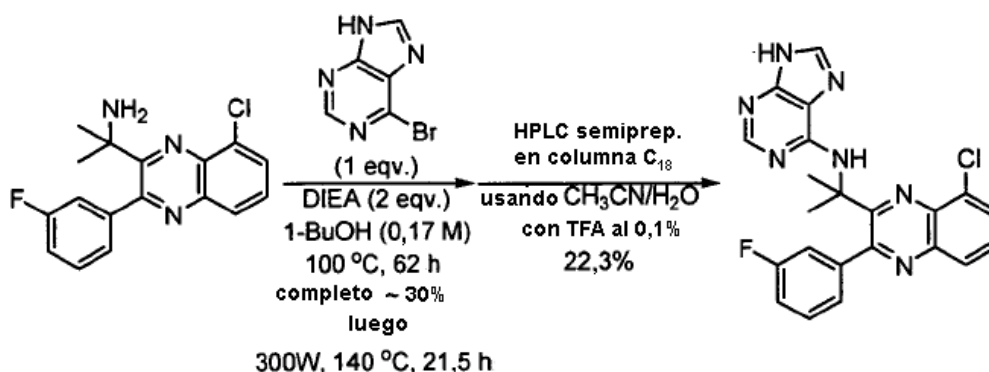
mmol) se le añadió gota a gota disolución 1,0 M de trimetilfosfina en THF (5,268 ml, 5,268 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 40 min, se diluyó la mezcla con NaOH 2 N enfriado con hielo (25 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a presión reducida para dar un jarabe de color verde. Se purificó el jarabe de color verde mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 120 g usando un gradiente del 0% al 20% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 15 min, luego isocrático al 20% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 15 min, luego gradiente del 20% al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 15 min, y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 20 min como eluyente para dar dos regioisómeros separados: 2-(8-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-amina: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 - 8,08 (2 H, m), 7,79 - 7,85 (1 H, m), 7,47 - 7,58 (2 H, m), 7,31 - 7,46 (2 H, m), 1,99 (2 H, s. a.), 1,41 (6 H, s); CL-EM (ESI) m/z 316,1 [M+H]⁺ y 2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-amina: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (1 H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 8,02 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,85 (1 H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,48 - 7,59 (2 H, m), 7,40 - 7,44 (1 H, m), 7,33 - 7,39 (1 H, m), 1,93 (2 H, s), 1,39 (6 H, s); CL-EM (ESI) m/z 316,1 [M+H]⁺ a 1,100 min.

N-(2-(5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-il)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,2423 g, 1,218 mmol), 2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-amina (0,3845 g, 1,218 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,6363 ml, 3,653 mmol) en 1-butanol (7,000 ml, 1,218 mmol). Tras 62 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna gel de sílice usando el 30% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ como eluyente para dar N-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-il)-9H-purin-6-amina como un sólido blanco: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (1 H, s), 8,12 (1 H, dd, j=8,4, 1,0 Hz), 8,00 (2 H, dd, J=7,5, 1,1 Hz), 7,80 - 7,91 (1 H, m), 7,78 (1 H, s), 6,88 - 7,19 (3 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,41 (1 H, s), 1,94 (6 H, s); CL-EM (ESI) m/z 434,2 [M+H]⁺.

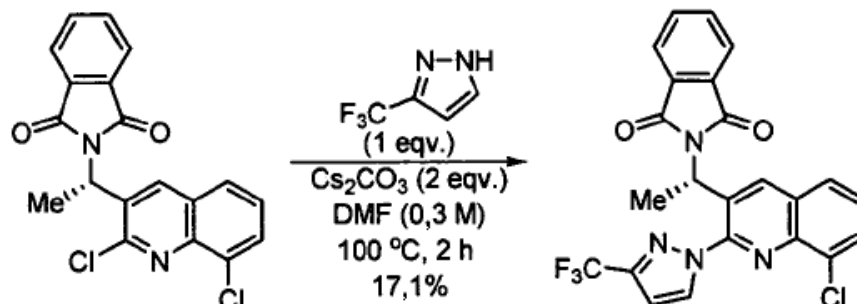
Ejemplo 104: Preparación de N-(2-(8-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-il)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA:



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,0195 g, 0,0982 mmol), 2-(8-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-amina (preparado en el ejemplo 103, 0,0310 g, 0,0982 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0513 ml, 0,295 mmol) en 1-butanol (1,00 ml, 0,0982 mmol) durante 62 h y luego se irradió la mezcla a 300 W a 140°C en un reactor de microondas. Se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se disolvió la mezcla en DMSO (1,5 ml) y se purificó mediante HPLC semiprep. en una columna GeminiTM 10 μ C18 (250 x 21,2 mm, 10 μm) usando un gradiente del 20-70% de CH₃CN (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 40 min como eluyente para dar N-(2-(8-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propan-2-il)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA como un sólido de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (1 H, s), 7,99 - 8,12 (3 H, m), 7,76 - 7,96 (2 H, m), 6,94 - 7,08 (2 H, m), 6,76 (1 H, d, J=7,0 Hz), 6,64 (1 H, d, J=9,0 Hz), 2,01 (6 H, s); CL-EM (ESI) m/z 434,2 [M+H]⁺ (Masa exacta de la forma neutra: 433,122).

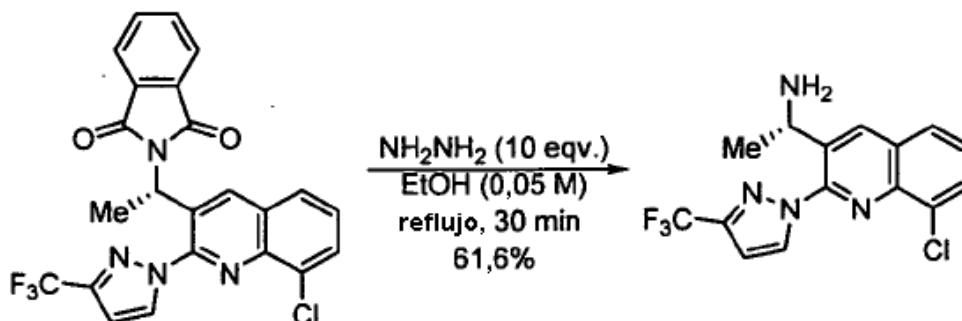
Ejemplo 105: Preparación de N-((S)-1-(8-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA:

2-((S)-1-(8-Cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)-etil)isoindolin-1,3-diona



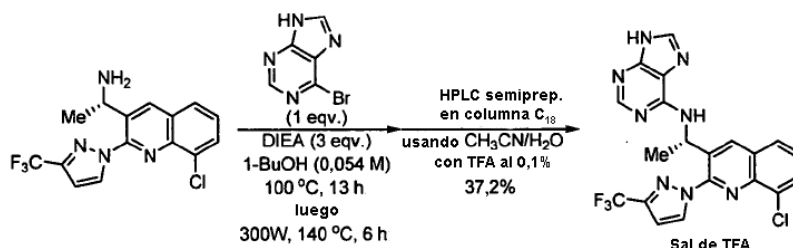
- 5 Se agitó a 100°C una mezcla de (S)-2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (0,2000 g, 0,539 mmol), 3-(trifluorometil)pirazol (0,0733 g, 0,539 mmol), carbonato de cesio (0,351 g, 1,08 mmol) y en DMF (1,80 ml, 0,539 mmol). Tras 2 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se le añadió agua (30 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 10% de EtOAc en hexano a lo largo de 10 min, luego isocrático al 10% de EtOAc durante 10 min, luego un gradiente del 10 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min, luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 2-((S)-1-(8-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona como un jarabe de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,05 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, J=2,2 Hz), 8,25 (1 H, dd, J=8,4, 1,0 Hz), 8,08 (1 H, dd, J=7,7, 0,9 Hz), 7,63 - 7,85 (5 H, m), 6,92 (1 H, d, J=2,7 Hz), 5,94 - 6,05 (1 H, m), 1,83 (3 H, d, J=7,0 Hz); CL-EM (ESI) m/z 471,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10
- 15

(1S)-1-(8-Cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)-etanamina



- 20 A una suspensión de 2-((S)-1-(8-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (0,0435 g, 0,0924 mmol) en etanol (1,85 ml, 0,0924 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,0290 ml, 0,924 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) durante 5 min como eluyente para dar (1S)-1-(8-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)etanamina como un jarabe de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,98 (1 H, s), 8,65 - 8,70 (1 H, m), 8,11 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 8,02 (1 H, dd, J=7,4, 1,2 Hz), 7,65 - 7,72 (1 H, m), 7,12 (1 H, d, J=2,7 Hz), 4,53 (1 H, q, J=6,8 Hz), 2,26 (2 H, s. a.), 1,24 (3 H, d, J=6,7 Hz); CL-EM (ESI) m/z 341,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 25

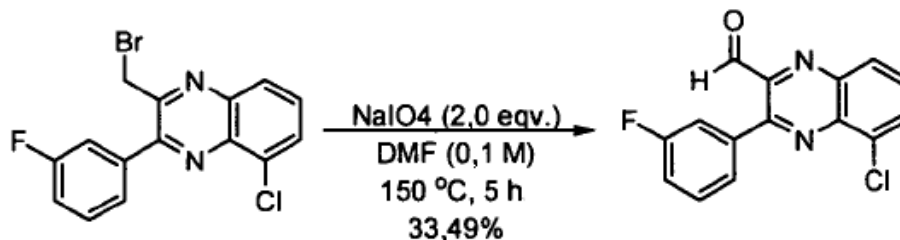
N-((S)-1-(8-Cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)-etil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,0107 g, 0,0540 mmol), (1S)-1-(8-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)etanamina (0,0184 g, 0,0540 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0282 ml, 0,162 mmol) en 1-butanol (1,00 ml, 0,0540 mmol). Tras 13 h a 100°C y luego 6 h a 140°C en reactor de microondas, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se disolvió la mezcla en bruto en DMSO (1,5 ml) y se purificó (1,5 ml (30,9 mg) x 1 inyección) mediante HPLC semiprep. en una columna GeminiTM 10 μ C18 (250 x 21,2 mm, 10 μ m) usando un gradiente del 20-70% de CH₃CN (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 40 min como eluyente, y se secó en el liofilizador para dar N-((S)-1-(8-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA como un sólido blanco: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,73 - 8,93 (3 H, m), 8,15 - 8,41 (2 H, m), 7,98 - 8,09 (2 H, m), 7,60 - 7,71 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J=2,3 Hz), 5,85 (1 H, s. a.), 1,71 (3 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 459,1 [M+H]⁺ (Masa exacta de la forma neutra: 458,098).

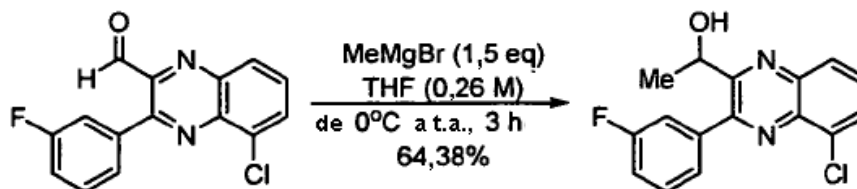
Ejemplo 106: Preparación de N-((S)-1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(5-cloro-3-(3-fluoro-fenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina:

5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-carbaldehído



Se calentó a 150°C una mezcla de 2-(bromometil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalina (preparado en el ejemplo 95, 0,8089 g, 2,301 mmol) y metaperyodato de sodio (0,9842 g, 4,601 mmol) en DMF (15,34 ml, 2,301 mmol) con agitación. Tras 5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ sat. (50 ml x 1) y salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 10% de EtOAc en hexano a lo largo de 10 min, luego isocrático al 10% de EtOAc durante 20 min, luego un gradiente del 0 al 20% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min, luego isocrático al 20% de EtOAc durante 20 min como eluyente para dar 5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-carbaldehído como un sólido: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,18 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 8,25 (1 H, dd, J=7,4, 1,2 Hz), 7,99 (1 H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,56 - 7,70 (3 H, m), 7,38 - 7,46 (1 H, m); CL-EM (ESI) m/z 287,0 [M+H]⁺.

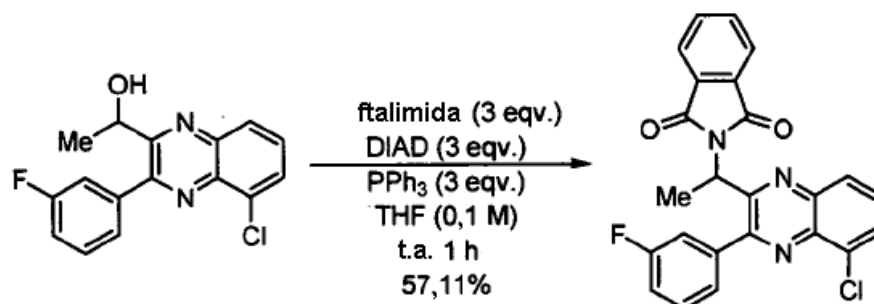
1-(5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanol



A una mezcla heterogénea con agitación de 5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-carbaldehído (0,4405 g, 1,537 mmol) en THF (14,95 ml, 1,537 mmol) se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en dietil éter (1,024 ml, 3,073 mmol) gota a gota a 0°C y entonces se permitió que se calentase la mezcla hasta temperatura ambiente. Tras 3 h, se extinguió la reacción con NH₄Cl ac. saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 1), salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanol

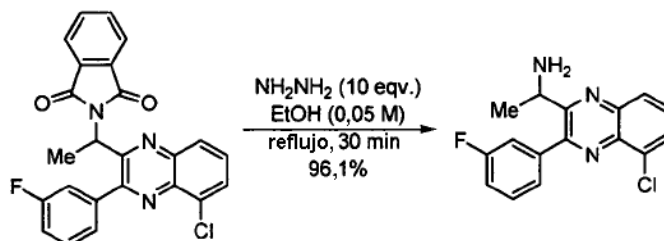
como un sólido: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,14 (1 H, dd, $J=8,4$, 1,2 Hz), 8,06 (1 H, dd, $J=1,6$, 1,4 Hz), 7,87 (1 H, dd, $J=8,4$, 7,6 Hz), 7,56 - 7,71 (3 H, m), 7,37 - 7,46 (1 H, m), 5,50 (1 H, d, $J=6,1$ Hz), 5,04 - 5,13 (1 H, m), 1,48 (3 H, d, $J=6,3$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 303,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(1-(5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona



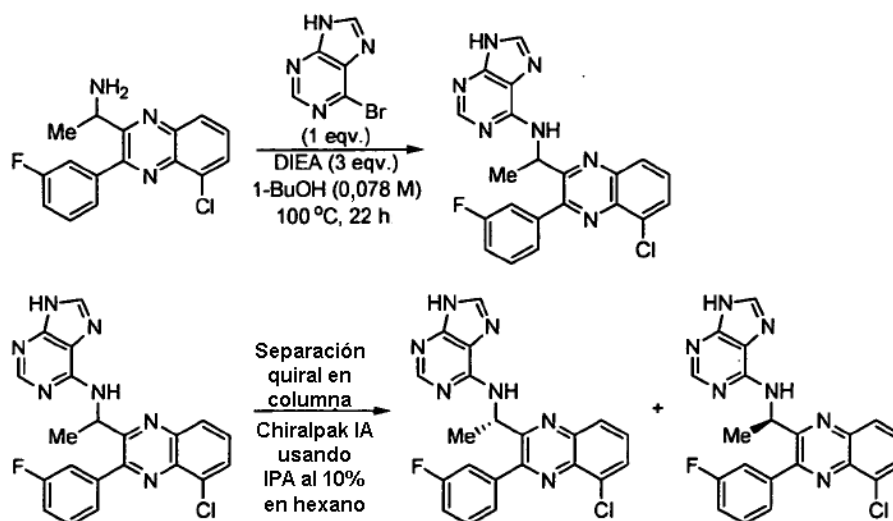
A una disolución de 1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanol (0,2875 g, 0,9497 mmol) en tetrahidrofurano (9,497 ml, 0,9497 mmol) se le añadieron trifenilfosfina (0,7473 g, 2,849 mmol), ftalimida (0,4192 g, 2,849 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,5518 ml, 2,849 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 1 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min e isocrático al 50% de EtOAc durante 5 min como eluyente para dar 2-(1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona como un sólido de color amarillo: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 (1 H, dd, $J=8,4$, 1,4 Hz), 8,09 (1 H, dd, $J=7,6$, 1,4 Hz), 7,91 (1 H, dd, $J=8,4$, 7,6 Hz), 7,73 - 7,80 (2 H, m), 7,60 - 7,68 (2 H, m), 7,31 - 7,38 (1 H, m), 7,14 - 7,24 (2 H, m), 7,00 - 7,09 (1 H, m), 6,04 - 6,13 (1 H, m), 1,77 (3 H, d, $J=6,7$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanamina



A una suspensión de 2-(1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-isoindolin-1,3-diona (0,2272 g, 0,526 mmol) en etanol (10,5 ml, 0,526 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,165 ml, 5,26 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) durante 3 min como eluyente para dar 1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etanamina como un jarabe de color amarillo: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,11 (1 H, dd, $J=8,4$, 1,4 Hz), 8,00 - 8,05 (1 H, m), 7,86 (1 H, dd, $J=8,4$, 7,6 Hz), 7,57 - 7,69 (3 H, m), 7,38 - 7,47 (1 H, m), 4,32 (1 H, q, $J=6,7$ Hz), 2,12 (2 H, s. a.), 1,31 (3 H, d, $J=6,7$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 302,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

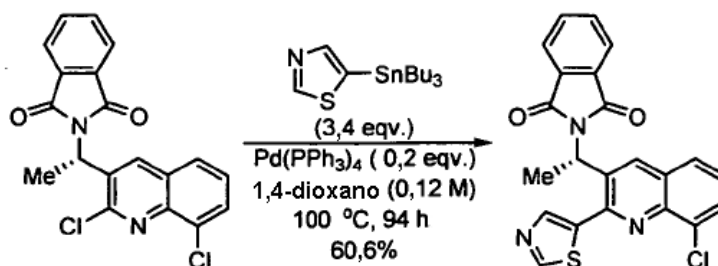
N-((S)-1-(5-Cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,09794 g, 0,4921 mmol), 1-(5-cloro-3-(3-fluoro-fenil)quinoxalin-2-il)etanamina (0,1485 g, 0,4921 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2572 ml, 1,476 mmol) en 1-butanol (6,340 ml, 0,4921 mmol). Tras 22 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 10 min como eluyente para dar el producto deseado como una mezcla racémica como un sólido de color amarillo (0,2806 g). Se suspendió el sólido de color amarillo en CH₂Cl₂-MeOH (2:1) y se filtró para dar N-(1-(5-cloro-3-(3-fluoro-fenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanco. Se separó la mezcla racémica (5 inyecciones de ~ 40 mg en 1 ml) en una columna Chiralpak™ IA (30 x 250 mm, 5 μm) usando gradiente isocrático al 10% de isopropanol en hexano durante 40 min como eluyente para dar dos isómeros separados: N-((S)-1-(5-cloro-3-(3-fluoro-fenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 7,92 - 8,28 (5 H, m), 7,78 - 7,88 (1 H, m), 7,61 - 7,75 (2 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 5,72 (1 H, s), 1,55 (3 H, d, J=6,3 Hz); CL-EM (ESI) m/z 420,1 [M+H]⁺ y N-((R)-1-(5-cloro-3-(3-fluoro-fenil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,91 (1 H, s), 7,96 - 8,30 (5 H, m), 7,82 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,62 - 7,75 (2 H, m), 7,54 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 5,72 (1 H, s), 1,55 (3 H, d, J=5,1 Hz); CL-EM (ESI) m/z 420,1 [M+H]⁺.

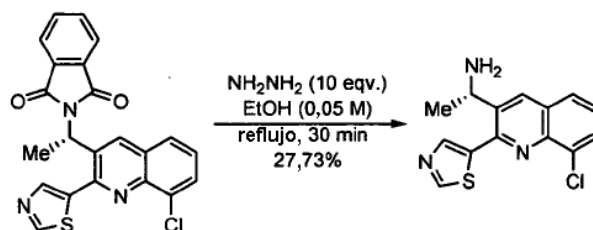
Ejemplo 107: Preparación de N-((S)-1-(8-cloro-2-(tiazol-5-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA:

2-((S)-1-(8-Cloro-2-(tiazol-5-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



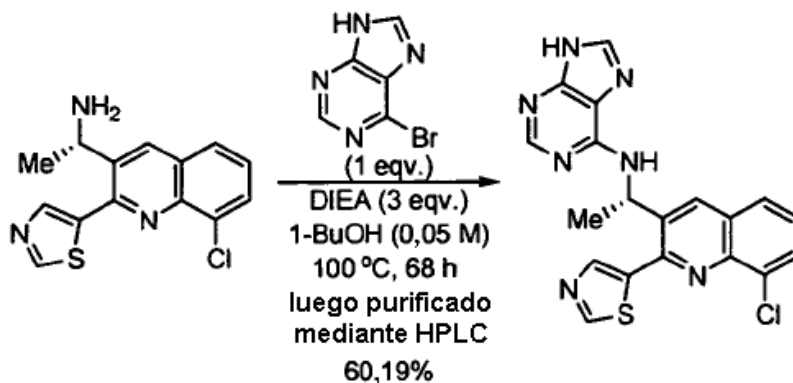
Se agitó a 100°C una disolución de (S)-2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (0,2000 g, 0,5388 mmol), 5-(tributylestannil)tiazol (0,4032 g, 1,078 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,06226 g, 0,05388 mmol) en 1,4-dioxano (4,490 ml, 0,5388 mmol). Tras 94 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de EtOAc durante 7 min como eluyente para dar 2-((S)-1-(8-cloro-2-(tiazol-5-il)-quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (1 H, s), 8,83 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J=0,8 Hz), 8,13 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 7,99 (1 H, dd, J=7,6, 1,4 Hz), 7,71 - 7,82 (4 H, m), 7,60 - 7,69 (1 H, m), 6,03 (1 H, q, J=7,2 Hz), 1,88 (3 H, d, J=7,0 Hz); CL-EM (ESI) m/z 420,1 [M+H]⁺.

(1S)-1-(8-Cloro-2-(tiazol-5-il)quinolin-3-il)etanamina



A una suspensión de 2-((S)-1-(8-cloro-2-(tiazol-5-il)quinolin-3-il)etil)-isoindolin-1,3-diona (0,1280 g, 0,3048 mmol) en etanol (6,097 ml, 0,3048 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,09568 ml, 3,048 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 5 min como eluyente para dar (1S)-1-(8-cloro-2-(tiazol-5-il)quinolin-3-il)etanamina como un sólido: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,26 (1 H, s), 8,77 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,00 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 7,93 (1 H, dd, J=1A, 1,2 Hz), 7,58 (1 H, dd, J=8,2, 7,4 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,4 Hz), 1,42 (3 H, d, J=6,7 Hz); CL-EM (ESI) m/z 290,0 [M+H]⁺.

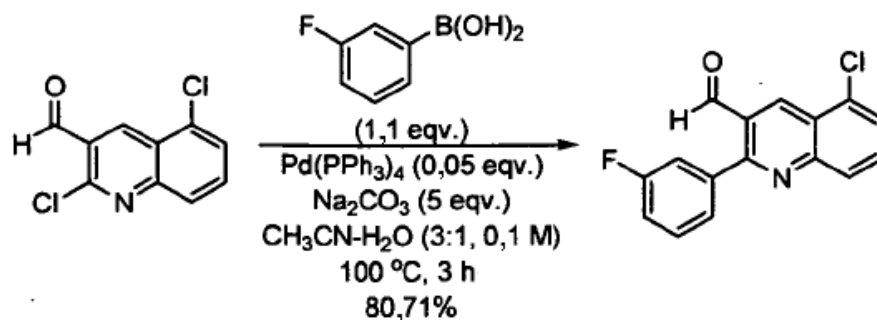
N-((S)-1-(8-Cloro-2-(tiazol-5-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA



Se agitó a 100°C una mezcla de 6-bromopurina (0,01634 g, 0,08213 mmol), (1S)-1-(8-cloro-2-(tiazol-5-il)quinolin-3-il)etanamina (0,02380 g, 0,08213 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,04292 ml, 0,2464 mmol) en 1-butanol (1,521 ml, 0,08213 mmol). Tras 68 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla en bruto (1,5 ml (42,86 mg) x 1 inyección) mediante HPLC semiprep. en una columna Gemini™ 10 μ C18 (250 x 21,2 mm, 10 μm) usando un gradiente del 20-70% de CH₃CN (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 40 min como eluyente, y se secó en el liofilizador para dar N-((S)-1-(8-cloro-2-(tiazol-5-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como una sal de TFA como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,27 (1 H, s), 8,92 (1 H, s), 8,67 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 8,25 - 8,40 (2 H, m), 7,95 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,53 - 7,62 (1 H, m), 5,97 (1 H, s), 1,70 (3 H, d, J=5,5 Hz); CL-EM (ESI) m/z 408,1 [M+H]⁺ (Masa exacta de la forma neutra: 407,072).

Ejemplo 108: Preparación de N-((S)-1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina:

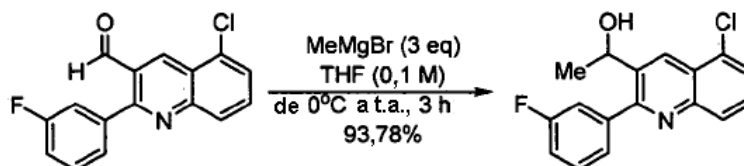
5-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído



Se agitó a 100°C una mezcla de 2,5-dicloroquinolin-3-carbaldehído (1,0000 g, 4,424 mmol), ácido 3-

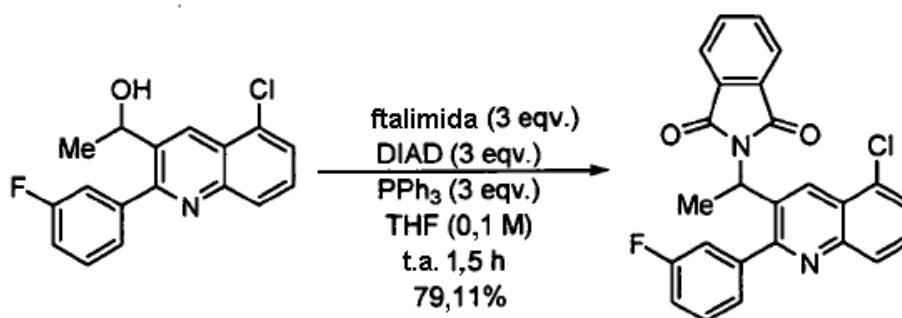
fluorofenilborónico (0,6808 g, 4,866 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,2556 g, 0,2212 mmol) y carbonato de sodio anhidro (2,344 g, 22,12 mmol) en acetonitrilo-agua (3:1) (0,04000 ml). Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 5-cloro-2-(3-fluorofenil)-quinolin-3-carbaldehído como un sólido de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,14 (1 H, s), 9,06 (1 H, d, J=0,8 Hz), 8,13 - 8,18 (1 H, m), 7,92 - 8,00 (2 H, m), 7,59 - 7,67 (2 H, m), 7,53 - 7,58 (1 H, m), 7,39 - 7,47 (1 H, m); CL-EM (ESI) m/z 286,0 [M+H]⁺.

1-(5-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanol



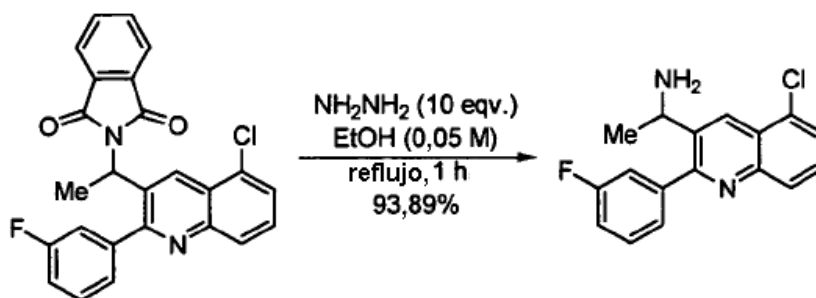
A una mezcla heterogénea con agitación de 5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído (1,0120 g, 3,542 mmol) en tetrahidrofurano (35,42 ml, 3,542 mmol) se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en dietil éter (3,542 ml, 10,63 mmol) gota a gota a 0°C (comenzando a las 11:10 a.m.) y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 3 h, se extinguió la reacción con NH₄Cl ac. saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 1), salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanol como un sólido de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (1 H, s), 8,00 - 8,05 (1 H, m), 7,73 - 7,85 (2 H, m), 7,54 - 7,63 (1 H, m), 7,41 - 7,47 (2 H, m), 7,33 - 7,40 (1 H, m), 5,56 (1 H, d, J=4,3 Hz), 4,98 - 5,06 (1 H, m), 1,27 (3 H, d, J=6,7 Hz); CL-EM (ESI) m/z 302,0 [M+H]⁺.

2-(1-(5-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



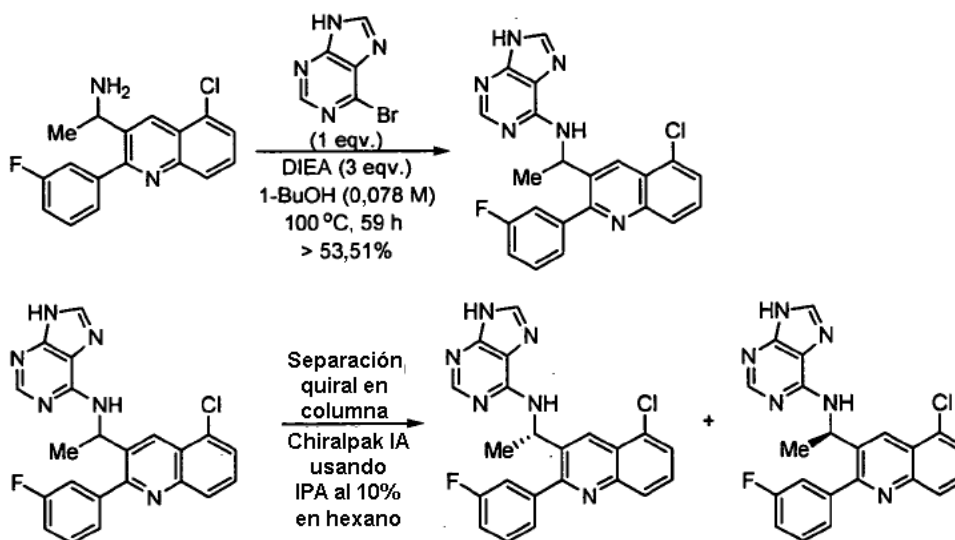
A una disolución de 1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanol (0,9927 g, 3,290 mmol) en tetrahidrofurano (32,90 ml, 3,290 mmol) se le añadieron trifenilfosfina (2,589 g, 9,870 mmol), ftalimida (1,452 g, 9,870 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,943 ml, 9,870 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 1,5 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min e isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 2-(1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (1 H, s), 7,98 - 8,04 (1 H, m), 7,85 - 7,90 (1 H, m), 7,82 (1 H, s), 7,74 - 7,81 (2 H, m), 7,65 - 7,71 (2 H, m), 7,21 - 7,33 (2 H, m), 7,12 - 7,19 (2 H, m), 5,76 - 5,82 (1 H, m), 1,83 (3 H, d, J=6,7 Hz); CL-EM (ESI) m/z 431,0 [M+H]⁺.

1-(5-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina



A una suspensión de 2-(1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-isoidolin-1,3-diona (1,1115 g, 2,580 mmol) en etanol (51,59 ml, 2,580 mmol) se le añadió hidrazina anhidra (0,8097 ml, 25,80 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 1 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml), se filtró para retirar el subproducto precipitado, y se lavó el sólido filtrado con CH_2Cl_2 (50 ml). Se concentró el filtrado que contenía el producto deseado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 25 min, y luego isocrático al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) durante 4 min como eluyente para dar 1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etanamina como un jarabe de color amarillo: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,87 (1 H, s), 7,97 - 8,02 (1 H, m), 7,78 - 7,82 (1 H, m), 7,73 (1 H, dd, $J=8,4, 7,6$ Hz), 7,52 - 7,61 (1 H, m), 7,41 - 7,50 (2 H, m), 7,31 - 7,39 (1 H, m), 4,29 (1 H, q, $J=6,7$ Hz), 2,10 (2 H, s. a.), 1,19 (3 H, d, $J=6,7$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 301,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

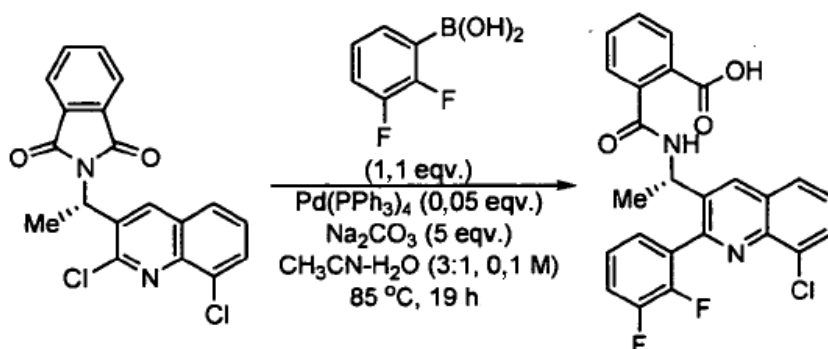
N-((S)-1-(5-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 110°C una mezcla de 6-bromopurina (0,4753 g, 2,388 mmol), 1-(5-cloro-2-(3-fluoro-fenil)quinolin-3-il)etanamina (0,7183 g, 2,388 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,248 ml, 7,165 mmol) en 1-butanol (20,00 ml, 2,388 mmol). Tras 59 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0% al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 20 min y luego isocrático al 50% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 20 min como eluyente para dar el producto deseado como una mezcla racémica como un sólido de color tostado (0,7361 g). Se suspendió el sólido de color tostado en MeOH, se sonicó, y se filtró para dar N-(1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como una mezcla racémica como un sólido blanco. Se separó la mezcla racémica (0,1486 g) (3 inyecciones de ~50 mg en 1,5 ml) en una columna Chiralpak™ IA (30 x 250 mm, 5 μm) usando gradiente isocrático al 10% de isopropanol en hexano durante 40 min como eluyente para dar dos isómeros separados: N-((S)-1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo claro: ^1H -RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 12,92 (1 H, s. a.), 8,83 (1 H, s. a.), 8,63 (1 H, s. a.), 8,11 (2 H, d, $J=18,4$ Hz), 8,00 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,53 - 7,81 (5 H, m), 7,29 - 7,39 (1 H, m), 5,61 (1 H, s. a.), 1,47 (3 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y N-((R)-1-(5-cloro-2-(3-fluoro-fenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo claro: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,93 (1 H, s), 8,84 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 8,10 (2 H, d, $J=18,0$ Hz), 8,00 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,52 - 7,81 (5 H, m), 7,28 - 7,39 (1 H, m), 5,62 (1 H, s. a.), 1,47 (3 H, s. a.); CL-EM (ESI) m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

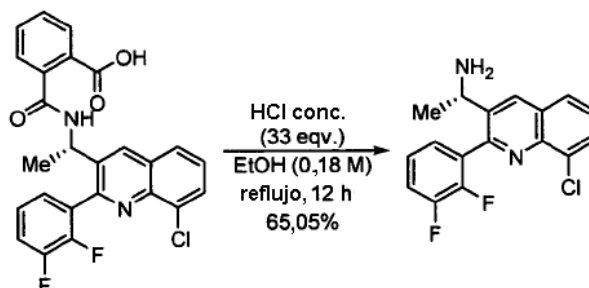
Ejemplo 109: Preparación de N-((S)-1-(8-cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina:

Ácido 2-(((S)-1-(8-cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etil)carbamoil)-benzoico



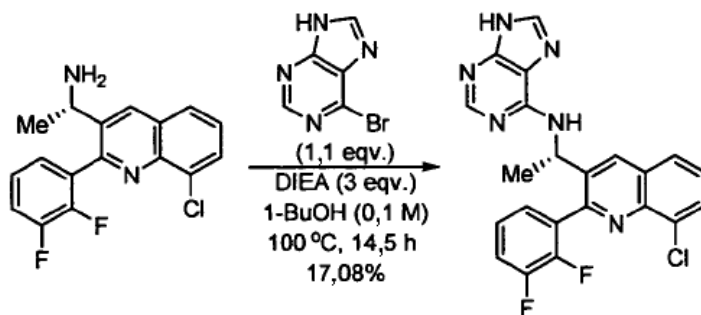
Se agitó a 85°C una mezcla de (S)-2-(1-(2,8-dicloroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (0,2000 g, 0,5388 mmol), ácido 2,3-difluorobencenoborónico (0,09358 g, 0,5926 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,03113 g, 0,02694 mmol) y carbonato de sodio anhidro (0,2855 g, 2,694 mmol) en acetonitrilo-agua (3:1) (5,200 ml, 0,5387 mmol). Tras 19 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml) y HCl 2 N (30 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar ácido 2-(((S)-1-(8-cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etil)carbamoil)benzoico como un sólido de tipo espuma de color amarillo: CL-EM (ESI) m/z 467,0 [M+H]⁺.

(1S)-1-(8-Cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etanamina



A una suspensión de ácido 2-(((S)-1-(8-cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etil)-carbamoil)benzoico (0,2515 g, 0,5387 mmol) en etanol (3,000 ml, 0,5387 mmol) se le añadió HCl 12 N (1,500 ml, 18,00 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 12 h, se vertió la mezcla en agua con hielo (50 ml). Se neutralizó la mezcla con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0% al 50% gradiente de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 5 min como eluyente para dar (1S)-1-(8-cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etanamina como un jarabe de color verde claro: CL-EM (ESI) m/z 319,1 [M+H]⁺.

N-((S)-1-(8-Cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina

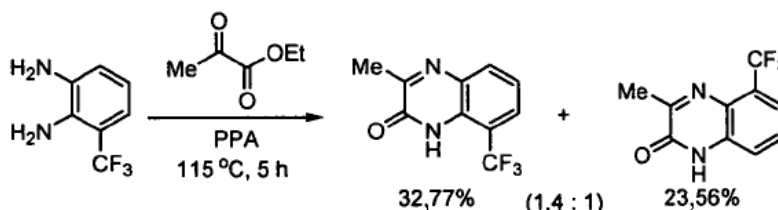


Se agitó a 110°C una mezcla de 6-bromopurina (0,07479 g, 0,3758 mmol), (1S)-1-(8-cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etanamina (0,1089 g, 0,3416 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1785 ml, 1,025 mmol) en

1-butanol (3,416 ml, 0,3416 mmol). Tras 14,5 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 20 min como eluyente para dar N-((S)-1-(8-cloro-2-(2,3-difluorofenil)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 7,91 - 8,28 (5 H, m), 7,61 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,47 (2 H, s. a.), 7,29 (1 H, s. a.), 5,42 (1 H, s. a.), 1,58 (3 H, d, J=7,0 Hz); CL-EM (ESI) m/z 437,2 [M+H]⁺.

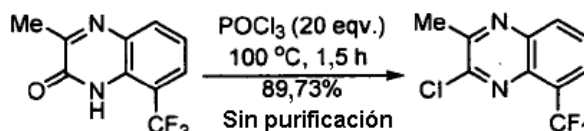
Ejemplo 110: Preparación de N-((S)-1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina:

3-Metil-8-(trifluorometil)quinoxalin-2-ol y 3-metil-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-ol



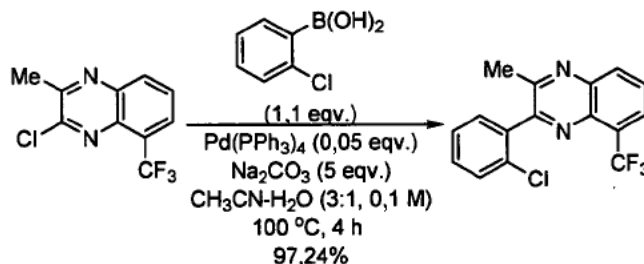
Se agitó una mezcla de piruvato de etilo (1,262 ml, 11,35 mmol) y 3-(trifluorometil)-benceno-1,2-diamina (2,0000 g, 11,35 mmol) en ácido polifosfórico (16,000 g) y se calentó a 115°C. Tras 5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se mezcló meticulosamente con agua (100 ml) y se neutralizó con NaOH 2 N (160 ml). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó el sólido con agua (250 ml) y se secó para dar un sólido de color marrón oscuro como una mezcla de dos regioisómeros. Se purificó el sólido de color marrón oscuro mediante cromatografía ultrarrápida en columna en una columna de gel de sílice (volumen de ~ 400 ml de SiO₂) usando el 30% de EtOAc en hexano y luego el 50% de EtOAc en hexano para dar dos regioisómeros separados: 3-metil-8-(trifluorometil)quinoxalin-2-ol como un sólido de color naranja: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,73 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,45 (1 H, s), 2,45 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 229,0 [M+H]⁺ y 3-metil-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-ol como un sólido de color naranja: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,58 (1 H, s), 7,58 - 7,64 (2 H, m), 7,51 - 7,57 (1 H, m), 2,44 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 229,0 [M+H]⁺.

3-Cloro-2-metil-5-(trifluorometil)quinoxalina



Se agitó a 100°C una mezcla de 3-metil-8-(trifluorometil)quinoxalin-2-ol (0,8292 g, 3,634 mmol) y oxocloruro de fósforo (6,653 ml, 72,68 mmol). Tras 1,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en hielo (~ 50 ml) con agitación y se neutralizó con NH₄OH (30 ml) y hielo con agitación. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se enjuagó con agua (100 ml) y se secó para dar 3-cloro-2-metil-5-(trifluorometil)quinoxalina como un sólido de color rosa: ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 8,35 (1 H, d, J=8,4 Hz), 8,25 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,94 - 8,02 (1 H, m), 2,80 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 247,0 [M+H]⁺. Se continuó con el sólido de color rosa en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

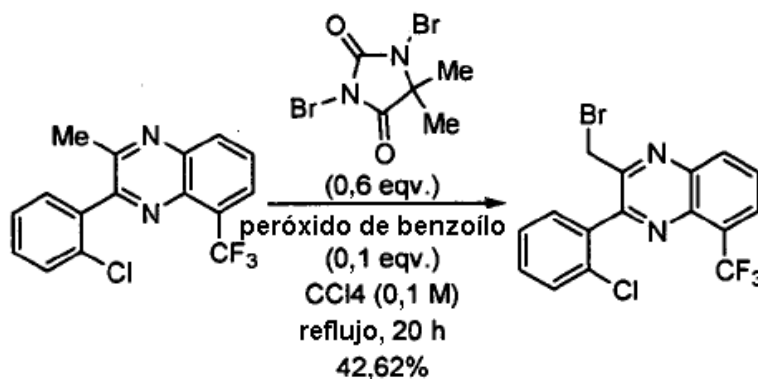
3-(2-Clorofenil)-2-metil-5-(trifluorometil)quinoxalina



Se agitó a 100°C una mezcla de 3-cloro-2-metil-5-(trifluorometil)quinoxalina (0,7939 g, 3,219 mmol), [reactantes], tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1860 g, 0,1610 mmol) y carbonato de sodio anhidro (1,706 g, 16,10 mmol) en CH₃CN-H₂O (3:1) (32,00 ml). Tras 4 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se

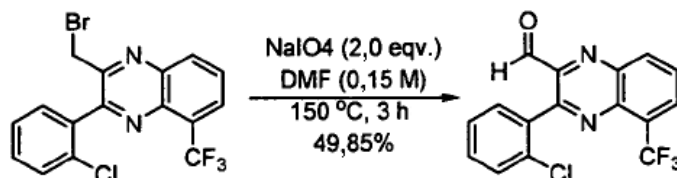
concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 15 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 4 min como eluyente para dar 3-(2-clorofenil)-2-metil-5-(trifluorometil)quinoxalina como un jarabe de color naranja: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 - 8,41 (1 H, m), 8,25 (1 H, d, J=7,4 Hz), 8,01 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,66 - 7,71 (1 H, m), 7,54 - 7,65 (3 H, m), 2,54 (3 H, s); CL-EM (ESI) m/z 323,0 [M+H]⁺.

2-(Bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalina



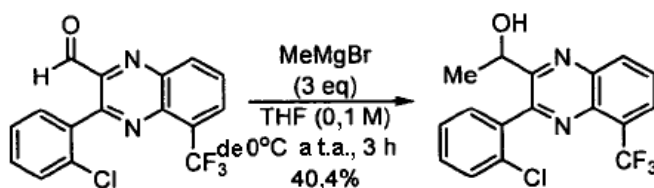
Se suspendieron 3-(2-clorofenil)-2-metil-5-(trifluorometil)quinoxalina (0,9969 g, 3,089 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,5299 g, 1,853 mmol) en tetracloruro de carbono (30,89 ml, 3,089 mmol). A la mezcla se le añadió peróxido de benzoílo (0,09977 g, 0,3089 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras 20 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0 al 5% de EtOAc en hexano a lo largo de 10 min, luego isocrático al 5% de EtOAc durante 30 min, luego un gradiente del 5 al 20% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min, luego isocrático al 20% de EtOAc durante 4 min como eluyente para dar 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-quinoxalina como un sólido siruposo blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (1 H, dd, J=8,6, 0,8 Hz), 8,37 (1 H, d, J=6,7 Hz), 8,09 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,55 - 7,77 (4 H, m), 4,73 (2 H, d, J=61,8 Hz); CL-EM (ESI) m/z 403,0 [M+H]⁺.

3-(2-Clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-carbaldehído



Se calentó a 150°C una mezcla de 2-(bromometil)-3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalina (0,5137 g, 1,279 mmol) y metaperiodato de sodio (0,1416 ml, 2,558 mmol) en DMF (8,527 ml, 1,279 mmol) con agitación. Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0 al 10% de EtOAc en hexano a lo largo de 10 min, luego isocrático al 10% de EtOAc durante 20 min, luego un gradiente del 10 al 40% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min, luego isocrático al 40% de EtOAc durante 5 min como eluyente para dar 3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-carbaldehído como un jarabe de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,15 (1 H, s), 8,66 (1 H, dd, J=8,6, 1,2 Hz), 8,52 (1 H, d, J=7,0 Hz), 8,18 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,53 - 7,67 (4 H, m); CL-EM (ESI) m/z 337,0 [M+H]⁺.

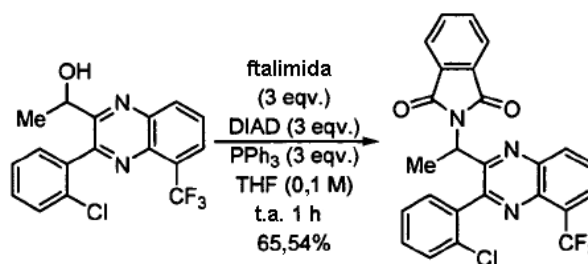
1-(3-(2-Clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etanol



A una mezcla heterogénea con agitación de 3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-quinoxalin-2-carbaldehído (0,2129 g,

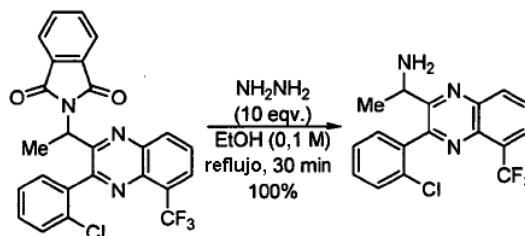
0,632 mmol) en tetrahidrofurano (6,32 ml, 0,632 mmol) se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en dietil éter (0,632 ml, 1,90 mmol) gota a gota a 0°C (comenzando a las 11:20 a.m.) y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 3 h, se extinguió la reacción con NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 1), salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un jarabe de color marrón. Se purificó el jarabe de color marrón mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etanol como un sólido: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (1 H, d, J=8,6 Hz), 8,31 (1 H, d, J=7,0 Hz), 8,05 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,48 - 7,71 (4 H, m), 5,33 (1 H, s. a.), 4,84 (1 H, s. a.), 1,28 - 1,55 (3 H, m); CL-EM (ESI) m/z 353,0 [M+H]⁺.

2-(1-(3-(2-Clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etil)-isoindolin-1,3-diona



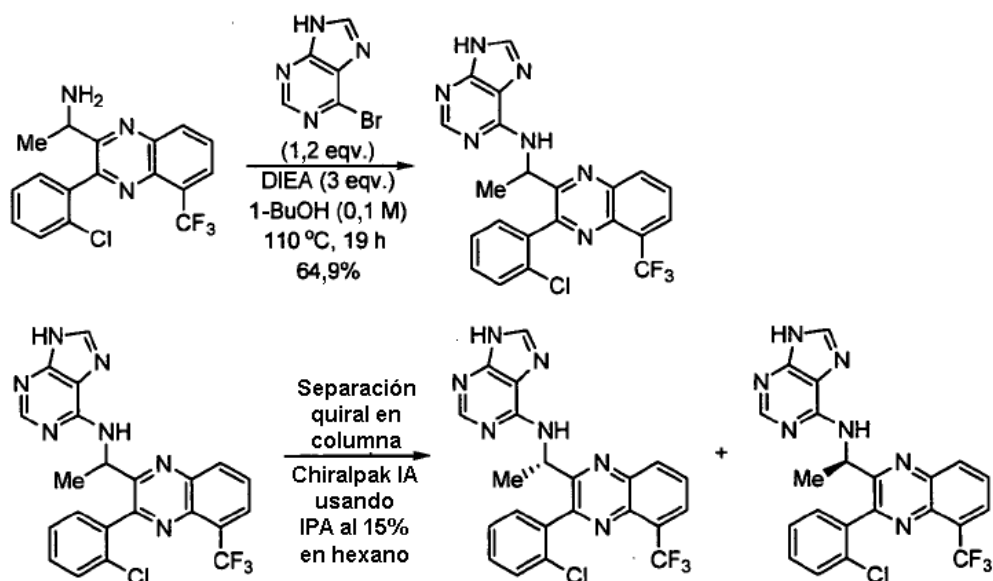
A una disolución de 1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etanol (0,08980 g, 0,2546 mmol) en tetrahidrofurano (2,546 ml, 0,2546 mmol) se le añadieron trifenilfosfina (0,2003 g, 0,7637 mmol), ftalimida (0,1124 g, 0,7637 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,1504 ml, 0,7637 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 1 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 20 min e isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 2-(1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etil)-isoindolin-1,3-diona como un sólido de color amarillo: CL-EM (ESI) m/z 482,0 [M+H]⁺.

1-(3-(2-Clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etanamina



A una suspensión de 2-(1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)-etil)isoindolin-1,3-diona (0,07720 g, 0,160 mmol) en etanol (3,20 ml, 0,160 mmol) se le añadió hidrato de hidrazina (0,0499 ml, 1,60 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 40 g usando un gradiente del 0% al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min, y luego isocrático al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) durante 3 min como eluyente para dar 1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etanamina como un jarabe de color amarillo: CL-EM (ESI) m/z 352,1 [M+H]⁺.

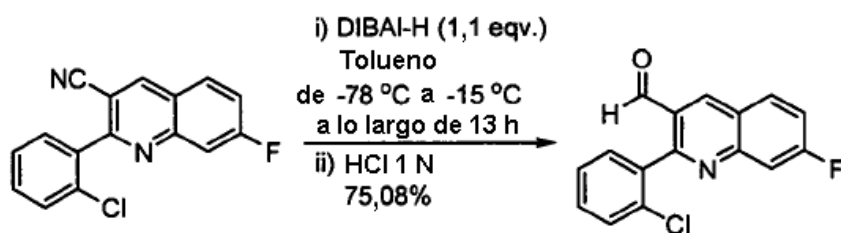
N-((S)-1-(3-(2-Clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina



Se agitó a 110°C una mezcla de 6-bromopurina (0,0383 g, 0,192 mmol), 1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etanamina (0,0564 g, 0,160 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0838 ml, 0,481 mmol) en 1-butanol (1,60 ml, 0,160 mmol). Tras 19 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a lo largo de 14 min y luego isocrático al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ durante 20 min como eluyente para dar N-((S)-1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido de color amarillo claro. Se separó la mezcla racémica (0,0372 g) en una columna Chiralpak™ IA (30 x 250 mm, 5 µm) usando gradiente isocrático al 15% de isopropanol en hexano durante 40 min como eluyente para dar dos isómeros separados: N-((S)-1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,23 - 8,51 (2 H, m), 8,06 - 8,19 (1 H, m), 7,78 - 8,04 (2 H, m), 7,32 - 7,67 (4 H, m), 5,87 (1 H, s. a.), 1,57 (3 H, dd, J=67,4, 6,4 Hz); CL-EM (ESI) m/z 470,2 [M+H]⁺ y N-((R)-1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,23 - 8,49 (2 H, m), 8,13 (1 H, t, J=8,6 Hz), 7,78 - 8,04 (2 H, m), 7,35 - 7,69 (4 H, m), 5,86 (1 H, s. a.), 1,44 - 1,70 (3 H, m); CL-EM (ESI) m/z 470,2 [M+H]⁺.

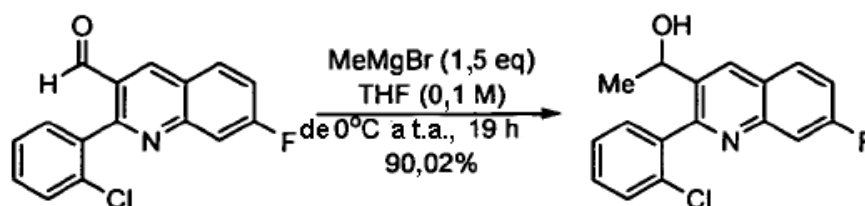
Ejemplo 111: Preparación de N-((S)-1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina:

2-(2-Clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído



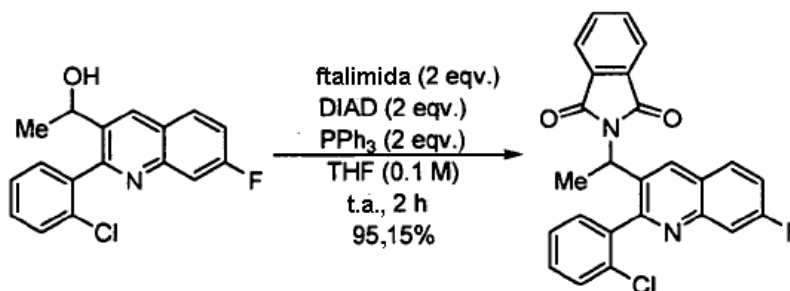
A una disolución de 2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-carbonitrilo (1,000 g, 3,537 mmol) en tolueno (3,537 ml, 3,537 mmol) a -78°C se le añadió con agitación, disol. 1 M de DIBAL-H en tolueno (3,891 ml, 3,891 mmol) y se permitió que se calentase la mezcla hasta -15°C con agitación a lo largo de 13 h. Se enfrió la mezcla en un baño de agua con hielo, se extinguió mediante la adición de HCl ac. 1 N (14,15 ml, 14,15 mmol) y se agitó durante 2 h. A la mezcla se le añadió acetato de potasio (3 g, 30,56 mmol, 8,6 eqv) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado (50 ml x 1), salmuera (50 ml x), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. Se purificó el sólido de color amarillo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-Sep™ de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído como un sólido de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,88 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 8,44 (1 H, dd, J=9,1, 6,4 Hz), 7,92 (1 H, dd, J=10,3, 2,6 Hz), 7,72 - 7,78 (1 H, m), 7,50 - 7,66 (4 H, m); CL-EM (ESI) m/z 286,1 [M+H]⁺.

1-(2-(2-Clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etanol



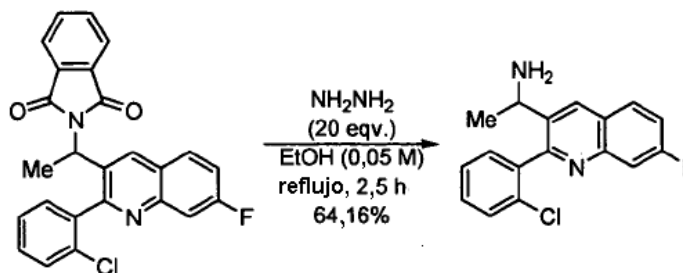
A una mezcla con agitación de 2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído (0,7588 g, 2,656 mmol) en tetrahidrofurano (26,56 ml, 2,656 mmol) se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en dietil éter (1,328 ml, 3,984 mmol) gota a gota a 0°C (comenzando a las 4:00 p.m.) y se permitió que se calentase la mezcla hasta temperatura ambiente con agitación a lo largo de 19 h. Se extinguió la reacción con NH₄Cl ac. saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 1), salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min y luego isocrático al 50% de EtOAc durante 10 min como eluyente para dar 1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etanol como un jarabe de color amarillo: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (1 H, d, J=11,0 Hz), 8,20 (1 H, dd, J=8,6, 6,7 Hz), 7,75 (1 H, dd, J=10,6, 2,7 Hz), 7,42 - 7,66 (5 H, m), 5,39 (1 H, dd, J=57,5, 3,9 Hz), 4,59 - 4,69 (1 H, m), 1,20 (3 H, dd, J=58,7, 6,3 Hz); CL-EM (ESI) m/z 302,0 [M+H]⁺.

2-(1-(2-(2-Clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona



A una disolución de 1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etanol (0,7018 g, 2,326 mmol) en tetrahidrofurano (23,26 ml, 2,326 mmol) se le añadieron trifenilfosfina (1,220 g, 4,652 mmol), ftalimida (0,6844 g, 4,652 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,9159 ml, 4,652 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 2 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano a lo largo de 25 min e isocrático al 50% de EtOAc en hexano durante 10 min como eluyente para dar 2-(1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino: CL-EM (ESI) m/z 431,0 [M+H]⁺.

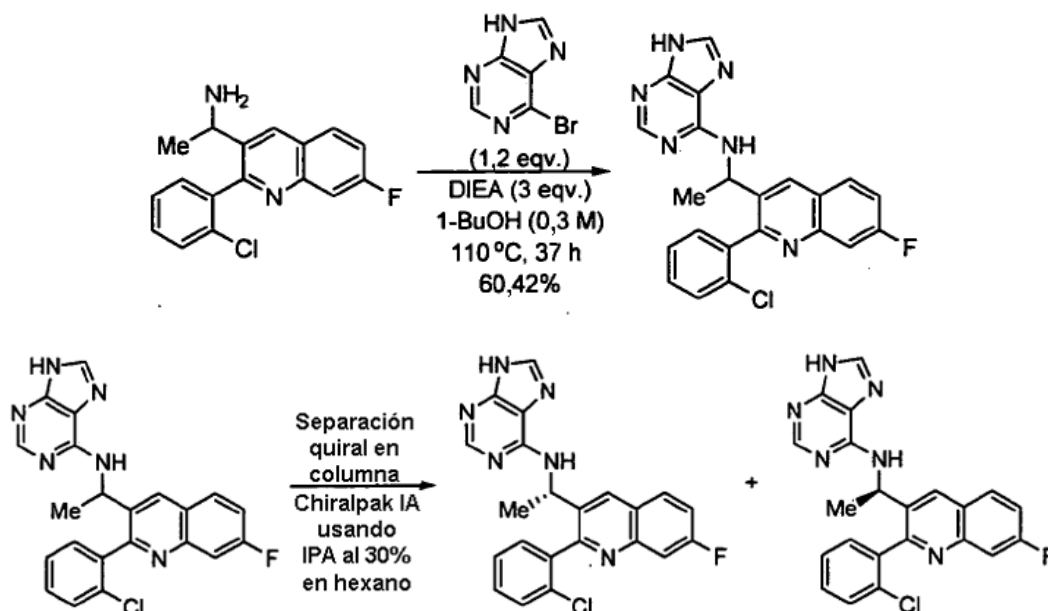
1-(2-(2-Clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etanamina



A una suspensión de 2-(1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-isoindolin-1,3-diona (impura) (0,9331 g, 2,166 mmol) en etanol (43,31 ml, 2,166 mmol) se le añadió hidrato de hidrazina (1,349 ml, 43,31 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Tras 2,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (50 ml), se filtró para retirar el subproducto precipitado, y se lavó el sólido filtrado con CH₂Cl₂ (50 ml). Se concentró el filtrado que contenía el producto deseado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0% al 50% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ a

lo largo de 25 min, y luego isocrático al 50% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 5 min como eluyente para dar 1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)-etanamina como un jarabe de color amarillo: CL-EM (ESI) m/z 301,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 N-((S)-1-(2-(2-Clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina y N-((R)-1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina



10 Se agitó a 110°C una mezcla de 6-bromopurina (0,3221 g, 1,618 mmol), 1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etanamina (0,4056 g, 1,349 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,7047 ml, 4,046 mmol) en 1-butanol (4,495 ml, 1,349 mmol). Tras 37 h, se retiró la mezcla del calor y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-SepTM de 80 g usando un gradiente del 0% al 50% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (89:9:1) en CH_2Cl_2 a lo largo de 20 min y luego isocrático al 50% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (89:9:1) en CH_2Cl_2 durante 20 min como eluyente para dar el producto deseado como una mezcla racémica como un sólido. Se suspendió el sólido en MeOH, se sonicó, y se filtró para dar N-1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido siruposo de color amarillo. Se disolvió la mezcla racémica en CH_2Cl_2 (7,5 ml), se filtró y se separó en una columna ChiralpakTM IA (30 x 250 mm, 5 μm) usando gradiente isocrático al 30% de isopropanol en hexano durante 40 min como eluyente para dar dos isómeros separados: N-((S)-1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,86 (1 H, s), 8,52 - 8,80 (1 H, m), 7,91 - 8,26 (4 H, m), 7,26 - 7,82 (6 H, m), 5,28 (1 H, d, $J=47,7$ Hz), 1,52 (3 H, d, $J=6,7$ Hz) CL-EM (ESI) m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y N-((R)-1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina como un sólido blanquecino: ¹H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,86 (1 H, s), 8,56 - 8,81 (1 H, m), 7,91 - 8,28 (4 H, m), 7,25 - 7,82 (6 H, m), 5,15 - 5,44 (1 H, m), 1,52 (3 H, d, $J=6,8$ Hz); CL-EM (ESI) m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ensayos biológicos

Expresión recombinante de PI3K

25 Se expresaron conjuntamente con p85 subunidades p110 de longitud completa de PI3K α , β y δ , marcadas en el extremo N-terminal con etiqueta de poliHis, con vectores de expresión de baculovirus en células de insecto sf9. Se purificaron heterodímeros P110/p85 mediante cromatografía Ni-NTA, Q-HP, Superdex-100 secuenciales. Se almacenaron las isozimas α , β y δ purificadas a -20°C en Tris 20 mM, pH 8, NaCl 0,2 M, glicerol al 50%, DTT 5 mM, colato de Na 2 mM. Se expresó PI3K γ truncada, residuos 114-1102, marcada en el extremo N-terminal con etiqueta de poliHis, con baculovirus en células de insecto Hi5. Se purificó la isozima γ mediante cromatografía Ni-NTA, Superdex-200, Q-HP secuenciales. Se almacenó la isozima γ congelada a -80°C en NaH_2PO_4 , pH 8, NaCl 0,2 M, etilenglicol al 1%, β -mercaptoetanol 2 mM.

	Alfa	Beta	Delta	Gamma
Tris 50 mM	pH 8	pH 7,5	pH 7,5	pH 8
MgCl ₂	15 mM	10 mM	10 mM	15 mM
Colato de Na	2 mM	1 mM	0,5 mM	2 mM
DTT	2 mM	1 mM	1 mM	1 mM
ATP	1 μM	0,5 μM	0,5 μM	1 μM

PIP2	nada	2,5 uM	2,5 uM	nada
Tiempo	1 h	2 h	2 h	1 h
[Enzima]	15 nM	40 nM	15 nM	50 nM

Ensayos enzimáticos *in vitro*.

Se realizaron los ensayos en 25 µl con las concentraciones finales anteriores de componentes en placas de polipropileno de color blanco (Costar 3355). El fosfoceptor de fosfatidilinositol, PtdIns (4,5) P2 P4508, era de Echelon Biosciences. La actividad ATPasa de las isozimas alfa y gamma no se estimuló en gran medida mediante PtdIns (4,5) P2 en estas condiciones y por tanto se omitió del ensayo de estas isozimas. Se disolvieron los compuestos de prueba en dimetilsulfóxido y se diluyeron con diluciones en serie de tres veces. Se añadió el compuesto en DMSO (1 µl) por pocillo de prueba, y se determinó la inhibición en relación con reacciones que no contenían compuesto, con y sin enzima. Tras la incubación del ensayo a temperatura ambiente, se detuvo la reacción y se determinó el ATP residual mediante la adición de un volumen igual de kit de bioluminiscencia de ATP comercial (Perkin Elmer EasyLite) según las instrucciones del fabricante, y se detectó usando un luminómetro AnalystGT.

Proliferación de células B humanas estimulada por anticuerpos anti-IgM

Células B humanas aisladas:

PBMC aisladas de Leukopac o de sangre reciente humana. Células B humanas aisladas usando el protocolo de Miltenyi y el kit de aislamiento II de células B. Se purificaron células B humanas usando una columna AutoMacs.

Activación de células B humanas

Usar una placa de fondo plano de 96 pocillos, sembrar en placa 50000 células B purificadas/pocillo en medio de proliferación de células B (DMEM + FCS al 5%, Hepes 10 mM, 2-mercaptoetanol 50 µM); 150 µl de medio contienen proteína recombinante CD40L-LZ 250 ng/ml (Amgen) y anticuerpo anti-IgM humana 2 µg/ml (Jackson ImmunoResearch Lab. n.º 109-006-129), mezclados con 50 µl de medio de células B que contiene inhibidores de PI3K e incubar 72 h en un incubador a 37°C. Tras 72 h, marcar mediante pulso las células B con ³H timidina 0,5-1 uCi/pocillo durante la noche, ~18 h, y recoger las células con un colector TOM.

Compuesto	CI50
(3S)-3-(8-cloro-2-(2-clorofenil)-3-quinolinil)-3-(9H-purin-6-ilamino)-1-propanol	0,013138
1-(8-cloro-3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-2-quinolinil)-3-piperidinol	0,098845
2-(3-fluorofenil)-3-((1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-quinolincarbonitrilo	0,003383
2-(3-fluorofenil)-3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-8-quinolincarbonitrilo	0,300015
2-(8-cloro-3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-2-quinolinil)-4-fluorofenol	0,818604
2-(8-cloro-3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-2-quinolinil)benzonitrilo	0,055087
3-((1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-2-(2-piridinil)-8-quinolincarbonitrilo	0,046694
3-(8-cloro-3-((1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-2-quinolinil)-4-piridincarboxamida	4,635
8-cloro-2-fenil-3-((1S)-1-(7H-pirrol-2-il)-4-iloxi)etil)quinolina	0,003035
8-cloro-2-fenil-3-((9H-purin-6-iloxi)metil)quinolina	0,081441
N-((1R)-1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-2-quinoxalinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,053372
N-((1R)-1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,03363
N-((1R)-1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,02103
N-((1R)-1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-quinoxalinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,013869
N-((1R)-1-(8-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,181889
N-((1R)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)propil)-9H-purin-6-amina	0,003757
N-((1R)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)propil)-9H-purin-6-amina	1,243545
N-((1S)-1-(2-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-8-cloro-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,016795
N-((1S)-1-(2-(2,5-difluorofenil)-8-fluoro-3-quinolinil)etil)-7H-purin-6-amina	0,012659
N-(1S)-1-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)-7-fluoro-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,019962
N-(1S)-1-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)-8-fluoro-3-quinolinil)etil)-7H-purin-6-amina	0,03373
N-((1S)-1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoro-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,028993
N-(1S)-1-(2-(2-clorofenil)-7-fluoro-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,028993

N-(1S)-1-(2-(2-clorofenil)-8-fluoro-3-quinolinil)etil)-7H-purin-6-amina	0,01137
N-(1S)-1-(2-(2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,005602
N-(1S)-1-(2-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,005149
N-(1S)-1-(2-(3,5-difluorofenil)-8-fluoro-3-quinolinil)etil)-7H-purin-6-amina	0,00707
N-((1S)-1-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)-8-fluoro-3-quinolinil)etil)-7H-purin-6-amina	0,008089
N-(1S)-1-(2,8-bis(3-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,001062
N-((1S)-1-(2,8-di-2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,067391
N-(1S)-1-(2,8-difenil-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,018823
N-(1S)-1-(3-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-2-quinoxalinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,010401
N-(1S)-1-(5-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,014192
N-((1S)-1-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-quinoxalinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,089326
N-((1S)-1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,008779
N-((1S)-1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-quinoxalinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,008554
N-((1S)-1-(7-fluoro-1-oxido-2-fenil-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,004638
N-((1S)-1-(7-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,006821
N-((1S)-1-(7-fluoro-2-(2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,009416
N-((1S)-1-(7-fluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,148274
N-((1S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,011491
N-((1S)-1-(7-fluoro-2-(3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,01221
N-((1S)-1-(7-fluoro-2-(6-fluoro-2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,00372
N-((1S)-1-(7-fluoro-2-fenil-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,005114
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,001636
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(1,3-tiazol-4-il)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,000537
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(1,3-tiazol-5-il)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,0219
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2,3-difluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,007589
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,014034
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,046566
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-clorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,003602
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-etil-3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,003312
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-etil-5-fluoro-3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,00384
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,003557
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(2-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,003557
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(2-metoxi-1,3-tiazol-4-il)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,017526
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-metil-3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,004344
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina	0,013972
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,003236
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-pirimidinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,090413
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,05577
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,449196
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(3,5-difluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,005039
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(3,5-difluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,005039
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,00263
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(3-clorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,005516
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,006521
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,002416
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)propil)-9H-purin-6-amina	0,0053
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(3-metil-2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,033221
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(3-piridazinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,018032

N-((1S)-1-(8-cloro-2-(3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,003444
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,010478
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(5-fluoro-2-(2-metilpropil)-3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,015529
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(5-fluoro-2-metil-3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,016946
N-(1S)-1-(8-cloro-2-(5-fluoro-3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,003571
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(6-fluoro-2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,003099
N-((1S)-1-(8-cloro-2-(6-metil-2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,10543
N-(1S)-1-(8-cloro-2-fenoxi-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,029313
N-((1S)-1-(8-cloro-2-fenil-3-quinolinil)etil)-9H-purin-6-amina	0,002654
N-((1S)-1-(8-fluoro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)etil)-7H-purin-6-amina	0,005152
N-(1S)-1-(8-fluoro-2-(3-piridinil)-3-quinolinil)etil)-7H-purin-6-amina	0,015402
N-(1S)-1-(8-fluoro-2-fenil-3-quinolinil)etil)-7H-purin-6-amina	0,00142
N-(2-(2-bifenilil)-8-cloro-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,164542
N-(2-(2-clorofenil)-7-fluoro-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,088655
N-(3-(2-clorofenil)-5-fluoro-2-quinoxalinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,299212
N-(3-(2-clorofenil)-5-yodo-2-quinoxalinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,088387
N-(3-(2-clorofenil)-5-metil-2-quinoxalinil)metil)teno[3,2-d]pirimidin-4-amina	0,194243
N-(3-(2-clorofenil)-8-(metilsulfonil)-2-quinoxalinil)metil)-9H-purin-6-amina	2,407455
N-(3-(2-clorofenil)-8-fluoro-2-quinoxalinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,176806
N-(5-cloro-3-(2-(trifluorometil)fenil)-2-quinoxalinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,041805
N-(5-cloro-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-quinoxalinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,165211
N-(5-cloro-3-(2-clorofenil)-2-quinoxalinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,082543
N-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,130021
N-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-quinoxalinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,07192
N-((8-bromo-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,068766
N-((8-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,208949
N-((8-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,157905
N-((8-cloro-2-(2-(1-metiletil)-3-piridinil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,030614
N-((8-cloro-2-(2-(1-metiletil)fenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,017602
N-((8-cloro-2-(2-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	9,706546
N-((8-cloro-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,150914
N-((8-cloro-2-(2,5-difluorofenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,038235
N-((8-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,03835
N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)-3-quinolinil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina	0,36145
N-((8-cloro-2-(2-metil-3-piridinil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,013398
N-((8-cloro-2-(2-piridinil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,034112
N-((8-cloro-2-(2-tiofenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,103629
N-((8-cloro-2-(3-(1-rnetiletil)fenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,305301
N-((8-cloro-2-(3,5-difluorofenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,055993
N-((8-cloro-2-(3-clorofenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,411098
N-((8-cloro-2-(3-fluoro-1-piperidinil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,09547
N-((8-cloro-2-(3-fluorofenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,027542
N-((8-cloro-2-(3-metil-2-piridinil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,07904
N-((8-cloro-2-(4-(1-metiletil)-3-piridinil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,025841
N-((8-cloro-2-(4-(1-metiletil)-5-pirimidinil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,078872
N-((8-cloro-2-(4-(trifluorometil)-3-piridinil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,069518
N-((8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-quinolinil)metil)-7H-purin-6-amina	0,265255
N-((8-cloro-2-(5-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,564971

N-((8-cloro-2-(5-fluoro-2-(3-piridinilmetoxi)fenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,17832
N-((8-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,027381
N-((8-cloro-2-(5-isotiazolil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,06556
N-((8-cloro-2-fenoxi-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,026211
N-((8-cloro-2-fenil-3-quinolinil)metil)-9H-purin-6-amina	0,219179
N-((8-fluoro-2-fenil-3-quinolinil)metil)-7H-purin-6-amina	0,239808
N6-((8-cloro-2-(2-clorofenil)-3-quinolinil)metil)-9H-purin-2,6-diamina	0,008899

Proliferación de células B humanas estimulada por IL-4

Células B humanas aisladas:

- 5 PBMC humanas aisladas de Leukopac o de sangre reciente humana. Células B humanas aisladas usando el protocolo de Miltenyi, kit de aislamiento de células B. Se purificaron células B humanas mediante una columna AutoMacs.

Activación de células B humanas

- 10 Usar una placa de fondo plano de 96 pocillos, sembrar en placa 50000 células B purificadas/pocillo en medio de proliferación de células B (DMEM + FCS al 5%, 2-mercaptoetanol 50 μ M, Hepes 10 mM). El medio (150 μ l) contiene proteína recombinante CD40L-LZ 250 ng/ml (Amgen) e IL-4 10 ng/ml (R&D system n.º 204-IL-025), mezclado con 50-150 μ l de medio de células B que contiene compuestos e incubar 72 h en un incubador a 37°C. Tras 72 h, marcar mediante pulso las células B con 3 H timidina 0,5-1 uCi/pocillo durante la noche, ~18 h, y recoger las células usando un colector TOM.

Ensayos de proliferación de PBMC humanas inducida por antígeno T específico (toxide del tétanos)

- 15 Se preparan PBMC humanas a partir de mezclas madre congeladas o se purifican a partir de sangre humana reciente usando un gradiente de Ficoll. Usar una placa de fondo redondo de 96 pocillos y sembrar en placa 2×10^5 PBMC/pocillo con medio de cultivo (RPMI1640 + FCS al 10%, 2-mercaptoetanol 50 μ M, Hepes 10 mM). Para las determinaciones de CI_{50} , se sometieron a prueba inhibidores de PI3K de desde 10 μ M hasta 0,001 μ M, en incrementos semilogarítmicos y por triplicado. Se añadió toxide del tétanos, un antígeno específico de células T (University of Massachusetts Lab) a 1 μ g/ml y se incubó 6 días en un incubador a 37°C. Se recogen los sobrenadantes tras 6 días para el ensayo ELISA de IL2, entonces se pulsan las células con 3 H-timidina durante ~18 h para medir la proliferación.

Ensayos de GFP para detectar la inhibición de PI3K de clase Ia y clase III

- 25 AKT1 (PKBa) está regulada por PI3K de clase Ia activada por factores mitogénicos (IGF-1, PDGF, insulina, trombina, NGF, etc.). En respuesta a estímulos mitogénicos, AKT1 se transloca desde el citosol hasta la membrana plasmática. Forkhead (FKHRL1) es un sustrato para AKT1. Es citoplasmática cuando se fosforila por AKT (supervivencia/crecimiento). Inhibición de AKT (estasis/apoptosis) – translocación de forkhead al núcleo. Los dominios FYVE se unen a PI(3)P. La mayoría se genera mediante acción constitutiva de PI3K de clase III.

Ensayo de ondulamiento de membrana de AKT (células CHO-IR-AKT1-EGFP/GE Healthcare)

- 30 Lavar las células con tampón de ensayo. Tratarlas con compuestos en tampón de ensayo durante 1 h. Añadir insulina 10 ng/ml. Fijarlas tras 10 min a temperatura ambiente y obtener imágenes.

Ensayo de translocación de Forkhead (células MDA MB468 Forkhead-DiversaGFP)

Tratar las células con compuesto en medio de crecimiento durante 1 h. Fijarlas y obtener imágenes.

Ensayo de PI(3)P de clase III (células U2OS EGFP-2XFYVE/GE Healthcare)

- 35 Lavar las células con tampón de ensayo. Tratarlas con compuestos en tampón de ensayo durante 1 h. Fijarlas y obtener imágenes.

El control para los 3 ensayos es wortmanina 10 μ M:

AKT es citoplasmática.

Forkhead es nuclear.

- 40 PI(3)P agotada de endosomas.

Ensayo de biomarcador: Estimulación por receptor de células B de la expresión de CD69 o B7.2 (CD86)

Se estimuló sangre completa humana heparinizada con anticuerpo anti-IgD 10 µg/ml (Southern Biotech, n.º 903001). Entonces se alicuotaron 90 µl de la sangre estimulada por pocillo de una placa de 96 pocillos y se trataron con 10 µl de diversas concentraciones de compuesto de bloqueo (desde 10-0,0003 µM) diluido en IMDM + FBS al 10% (Gibco). Se incubaron las muestras juntas durante de 4 h (para la expresión de CD69) a 6 h (para la expresión de B7.2) a 37°C. Se transfirió la sangre tratada (50 µl) a una placa de pocillos profundos, de 96 pocillos (Nunc) para la tinción con anticuerpo con 10 µl de cada uno de CD45-PerCP (BD Biosciences, n.º 347464), CD19-FITC (BD Biosciences, n.º 340719) y CD69-PE (BD Biosciences, n.º 341652). Se transfirieron los segundos 50 µl de la sangre tratada a una segunda placa de pocillos profundos, de 96 pocillos para la tinción con anticuerpo con 10 µl de cada uno de CD19-FITC (BD Biosciences, n.º 340719) y CD86-PeCy5 (BD Biosciences, n.º 555666). Se realizaron todas las tinciones durante 15-30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Entonces se lisó la sangre y se fijó usando 450 µl de disolución de lisado de FACS (BD Biosciences, n.º 349202) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces se lavaron las muestras 2X en PBS + FBS al 2% antes del análisis FACS. Se separaron las muestras en o bien células positivas dobles para CD45/CD19 para la tinción con CD69, o bien células positivas para CD19 para la tinción con CD86.

Contraselección de gamma: Estimulación de monocitos humanos para la expresión de fosfo-AKT

Se mantuvo una línea celular de monocitos humanos, THP-1, en RPMI + FBS al 10% (Gibco). Un día antes de la estimulación, se contaron las células usando exclusión de azul tripano en un hemocitómetro y se suspendieron a una concentración de 1×10^6 células por ml de medio. Entonces se alicuotaron 100 µl de células más medio (1×10^5 células) por pocillo de placas de pocillos profundos, de 4-96 pocillos (Nunc) para someter a prueba ocho compuestos diferentes. Se dejaron reposar las células durante la noche antes del tratamiento con diversas concentraciones (desde 10-0,0003 µM) de compuesto de bloqueo. Se añadió el compuesto diluido en medio (12 µl) a las células durante 10 minutos a 37°C. Se diluyó MCP-1 humana (12 µl, R&D Diagnostics, n.º 279-MC) en medio y se añadió a cada pocillo a una concentración final de 50 ng/ml. La estimulación duró 2 minutos a temperatura ambiente. Se añadió tampón de lisis/fijación Phosflow de FACS precalentado (1 ml de 37°C) (BD Biosciences, n.º 558049) a cada pocillo. Entonces se incubaron las placas a 37°C durante 10-15 minutos adicionales. Se centrifugaron las placas a 1500 rpm durante 10 minutos, se eliminó el sobrenadante por aspiración, y se añadió 1 ml de MEOH al 90% enfriado con hielo a cada pocillo con agitación vigorosa. Entonces se incubaron las placas o bien durante la noche a -70°C o bien sobre hielo durante 30 minutos antes de la tinción con anticuerpo. Se centrifugaron las placas y se lavaron 2X en PBS + FBS al 2% (Gibco). Se aspiró el lavado y se suspendieron las células en el tampón restante. Se añadió pAKT de conejo (50 µl, Cell Signaling, n.º 4058L) a 1:100 a cada muestra durante 1 h a t.a. con agitación. Se lavaron las células y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos. Se aspiró el sobrenadante y se suspendieron las células en el tampón restante. Se añadió anticuerpo secundario, Alexa 647 de cabra anti-conejo (50 µl, Invitrogen, n.º A21245) a 1:500, durante 30 minutos a t.a. con agitación. Entonces se lavaron las células 1X en tampón y se suspendieron en 150 µl de tampón para el análisis mediante FACS. Era necesario dispersar las células muy bien pipeteando antes de procesarlas en el citómetro de flujo. Se procesaron las células en un instrumento LSR II (Becton Dickinson) y se separaron en dispersión frontal y lateral para determinar los niveles de expresión de pAKT en la población de monocitos.

Contraselección de gamma: Estimulación de monocitos para la expresión de fosfo-AKT en médula ósea de ratón

Se diseccionaron fémures de ratón de cinco ratones BALB/c hembra (Charles River Labs.) y se recogieron en medio RPMI + FBS al 10% (Gibco). Se extrajo médula ósea de ratón cortando los extremos del fémur y lavando con 1 ml de medio usando una aguja de calibre 25. Entonces se dispersó la médula ósea en medio usando una aguja de calibre 21. Se aumentó el volumen de medio hasta 20 ml y se contaron las células usando exclusión de azul tripano en un hemocitómetro. Entonces se aumentó la suspensión celular hasta $7,5 \times 10^6$ células por 1 ml de medio y se alicuotaron 100 µl ($7,5 \times 10^5$ células) por pocillo en placas de pocillos profundos, de 4-96 pocillos (Nunc) para someter a prueba ocho compuestos diferentes. Se dejaron reposar las células a 37°C durante 2 h antes del tratamiento con diversas concentraciones (desde 10-0,0003 µM) de compuesto de bloqueo. Se añadió el compuesto diluido en medio (12 µl) a células de médula ósea durante 10 minutos a 37°C. Se diluyó MCP-1 de ratón (12 µl, R&D Diagnostics, n.º 479-JE) en medio y se añadió a cada pocillo a una concentración final de 50 ng/ml. La estimulación duró 2 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a cada pocillo 1 ml de tampón de lisis/fijación Phosflow de FACS precalentado a 37°C (BD Biosciences, n.º 558049). Entonces se incubaron las placas a 37°C durante 10-15 minutos adicionales. Se centrifugaron las placas a 1500 rpm durante 10 minutos. Se eliminó el sobrenadante mediante aspiración y se añadió 1 ml de MEOH al 90% enfriado con hielo a cada pocillo con agitación vigorosa. Entonces se incubaron las placas o bien durante la noche a -70°C o bien sobre hielo durante 30 minutos antes de la tinción con anticuerpo. Se centrifugaron las placas y se lavaron 2X en PBS + FBS al 2% (Gibco). Se aspiró el lavado y se suspendieron las células en el tampón restante. Entonces se añadió bloqueo de Fc (2 µl, BD Pharmingen, n.º 553140) por pocillo durante 10 minutos a temperatura ambiente. Tras el bloqueo, se añadieron 50 µl de anticuerpos primarios diluidos en tampón; CD11b-Alexa488 (BD Biosciences, n.º 557672) a 1:50, CD64-PE (BD Biosciences, n.º 558455) a 1:50 y pAKT de conejo (Cell Signaling, n.º 4058L) a 1:100 a cada muestra durante 1 h a TA con agitación. Se añadió tampón de lavado a las células y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos. Se aspiró el

sobrenadante y se suspendieron las células en el tampón restante. Se añadió anticuerpo secundario; Alexa 647 de cabra anti-conejo (50 µl, Invitrogen, n.º A21245) a 1:500, durante 30 minutos a t.a. con agitación. Entonces se lavaron las células 1X en tampón y se suspendieron en 100 µl de tampón para el análisis de FACS. Se procesaron las células en un instrumento LSR II (Becton Dickinson) y se separaron en células positivas dobles para CD11b/CD64 para determinar los niveles de expresión de pAKT en la población de monocitos.

Ensayo de pAKT *in vivo*

Se administran vehículo y compuestos por vía oral (0,2 ml) mediante sonda nasogástrica (Oral Gavage Needles Popper & Sons, New Hyde Park, NY) a ratones (línea transgénica 3751, hembra, 10-12 semanas Amgen Inc, Thousand Oaks, CA) 15 min antes de la inyección i.v. (0,2 ml) de anticuerpos anti-IgM FITC (50 µg/ratón) (Jackson Immuno Research, West Grove, PA). Tras 45 min., se sacrifican los ratones dentro de una cámara de CO₂. Se extrae sangre mediante punción cardiaca (0,3 ml) (jeringuillas de 25 g de 1 cc, Sherwood, St. Louis, MO) y se transfiere a un vial cónico de 15 ml (Nalge/Nunc International, Dinamarca). Se fija inmediatamente la sangre con 6,0 ml de tampón de lisis/fijación Phosflow de BD (BD Bioscience, San Jose, CA), 3X invertido y se coloca en un baño de agua a 37°C. Se retira la mitad del bazo y se transfiere a un tubo eppendorf que contiene 0,5 ml de PBS (Invitrogen Corp, Grand Island, NY). Se tritura el bazo usando una trituradora de tejido (Pellet Pestle, Kimble/Kontes, Vineland, NJ) y se fija inmediatamente con 6,0 ml de tampón de lisis/fijación Phosflow de BD, 3X invertido y se coloca en un baño de agua a 37°C. Una vez que se han recogido los tejidos se disloca cervicalmente el ratón y se desecha el cadáver. Tras 15 min, se retiran los viales cónicos de 15 ml del baño de agua a 37°C y se colocan sobre hielo hasta que los tejidos se procesan adicionalmente. Se filtran los bazos triturados a través de un tamiz celular de 70 µm (BD Bioscience, Bedford, MA) al interior de otro vial cónico de 15 ml y se lavan con 9 ml de PBS. Se centrifugan los esplenocitos y la sangre a 2.000 rpm durante 10 min (frío) y se aspira el tampón. Se resuspenden las células en 2,0 ml de alcohol metílico al 90% frío (-20°C) (Mallinckrodt Chemicals, Phillipsburg, NJ). Se añade lentamente el metanol mientras el tubo cónico se agita con vortex rápidamente. Se almacenan entonces los tejidos a -20°C hasta que las células pueden teñirse para el análisis de FACS.

Inmunización con TNP de múltiples dosis

Se recogió sangre mediante hemorragias oculares retroorbitales de ratones hembra BALB/c de 7-8 semanas de edad (Charles River Labs.) en el día 0 antes de la inmunización. Se dejó que la sangre coagulara durante 30 minutos y se centrifugó a 10.000 rpm en tubos Microtainer de suero (Becton Dickinson) durante 10 minutos. Se recogieron los sueros, se alicuotaron en tubos Matrix (Matrix Tech. Corp.) y se almacenaron a -70°C hasta que se realizó el ELISA. Se les administró a los ratones compuesto por vía oral antes de la inmunización y a periodos de tiempo posteriores basándose en la vida de la molécula. Entonces se inmunizaron los ratones con o bien 50 µg de TNP-LPS (Biosearch Tech., n.º T-5065), 50 µg de TNP-Ficoll (Biosearch Tech., n.º F-1300) o bien 100 µg de TNP-KLH (Biosearch Tech., n.º T-5060) más alumbre al 1% (Brenntag, n.º 3501) en PBS. Se preparó la disolución de TNP-KLH más alumbre invirtiendo suavemente la mezcla 3-5 veces cada 10 minutos durante 1 hora antes de la inmunización. En el día 5, tras el último tratamiento, se sacrificaron los ratones con CO₂ y se realizó una punción cardiaca. Se dejó que la sangre coagulara durante 30 minutos y se centrifugó a 10.000 rpm en tubos Microtainer de suero durante 10 minutos. Se recogieron los sueros, se alicuotaron en tubos Matrix y se almacenaron a -70°C hasta que se realizó el análisis adicional. Entonces se midieron los niveles de IgG1, IgG2a, IgG3 e IgM específicos de TNP en los sueros mediante ELISA. Se usó TNP-BSA (Biosearch Tech., n.º T-5050) para capturar los anticuerpos específicos de TNP. Se usó TNP-BSA (10 µg/ml) para recubrir placas de ELISA de 384 pocillos (Corning Costar) durante la noche. Entonces se lavaron las placas y se bloquearon durante 1 h usando disolución de bloqueo de ELISA de BSA al 10% (KPL). Tras el bloqueo, se lavaron las placas de ELISA y se diluyeron en serie las muestras de suero/patrones y se dejó que se unieran a las placas durante 1 h. Se lavaron las placas y se diluyeron anticuerpos secundarios conjugados con Ig-HRP (anticuerpo de cabra anti-IgG1 de ratón, Southern Biotech n.º 1070-05, anticuerpo de cabra anti-IgG2a de ratón, Southern Biotech n.º 1080-05, anticuerpo de cabra anti-IgM de ratón, Southern Biotech n.º 1020-05, anticuerpo de cabra anti-IgG3 de ratón, Southern Biotech n.º 1100-05) a 1:5000 y se incubaron en las placas durante 1 h. Se usó disolución de peroxidasa TMB (SureBlue Reserve TMB de KPL) para visualizar los anticuerpos. Se lavaron las placas y se dejó que las muestras se revelaran en la disolución de TMB aproximadamente 5-20 minutos dependiendo de la Ig analizada. Se detuvo la reacción con ácido sulfúrico 2 M y se leyeron las placas a una DO de 450 nm.

Para el tratamiento de enfermedades mediadas por PI3Kδ, tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverizador de inhalación, por vía rectal o por vía tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, técnicas de infusión o por vía intraperitoneal.

El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento también pretende incluir la administración profiláctica de un compuesto de la invención, una sal farmacéutica del mismo o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano)

que se cree que necesita tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias y similares.

El régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por PI3K δ , cáncer y/o hiperglucemia con los compuestos de esta invención y/o composiciones de esta invención se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo de enfermedad, la edad, el peso, el sexo, el estado médico del paciente, la gravedad del estado, la vía de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, aunque puede determinarse rutinariamente usando métodos convencionales. Niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg hasta 30 mg por kilogramo de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg son útiles para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se produce preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Por ejemplo, éstas pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, aunque, una vez más, puede determinarse usando métodos de rutina.

El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

Pueden formularse preparaciones inyectables, tales como suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles según lo conocido usando agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) u gotas adecuadas para su administración al ojo, el oído o la nariz.

Para la administración, los compuestos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábica, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o poli(alcohol vinílico), y comprimirse o encapsularse para su administración convencional. Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas pueden constituirse en una forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes,

emulsionantes, tampones, etc.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y cápsulas con recubrimientos entéricos.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o una base ópticamente activo. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Asimismo, los compuestos de esta invención pueden existir como isómeros, es decir, compuestos de la misma fórmula molecular pero en los que los átomos, en relación entre sí, están dispuestos de manera diferente. En particular, los sustituyentes de alquileo de los compuestos de esta invención están normal y preferiblemente dispuestos e insertados en las moléculas tal como se indica en las definiciones para cada uno de estos grupos, leyéndose de izquierda a derecha. Sin embargo, en determinados casos, un experto en la técnica apreciará que es posible preparar compuestos de esta invención en los que estos sustituyentes están invertidos en orientación relativa con los otros átomos en la molécula. Es decir, el sustituyente que va a insertarse puede ser el mismo que se indicó anteriormente excepto porque se inserta en la molécula en la orientación inversa. Un experto en la técnica apreciará que debe interpretarse que estas formas isoméricas de los compuestos de esta invención están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de ese modo productos dispersables o solubles en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

También se abarcan en el alcance de la presente invención ésteres farmacéuticamente aceptables de un grupo que contiene hidroxilo o ácido carboxílico, incluyendo un éster metabólicamente lábil o una forma de profármaco de un compuesto de esta invención. Un éster metabólicamente lábil es uno que puede producir, por ejemplo, un aumento en los niveles en sangre y prolongar la eficacia de la forma no esterificada correspondiente del compuesto. Una forma de profármaco es una que no está en una forma activa de la molécula tal como se administra pero que se vuelve terapéuticamente activa tras alguna biotransformación o actividad *in vivo*, tal como metabolismo, por ejemplo, escisión enzimática o hidrolítica. Para una discusión general de profármacos que implican ésteres véase Svensson y

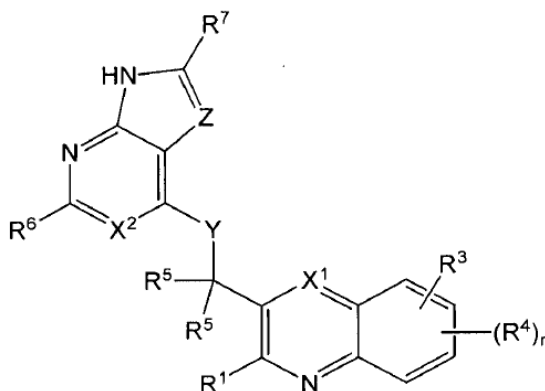
5 Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso. Los ésteres de un compuesto de esta invención
 10 pueden incluir por ejemplo los ésteres metílico, etílico, propílico y butílico, así como otros ésteres adecuados formados entre un resto ácido y un resto que contiene hidroxilo. Los ésteres metabólicamente lábiles pueden incluir por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, iso-propoximetilo, α -metoxietilo, grupos tales como α -(alquil (C₁-C₄)-oxi)etilo, por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, etc.; grupos 2-oxo-1, 3-dioxolen-4-ilmetilo, tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, etc.; grupos alquiltiometilo C₁-C₃, por ejemplo, metiltiometilo, etiltiometilo, isopropiltiometilo, etc.; grupos aciloximetilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo, α -acetoximetilo, etc.; etoxicarbonil-1-
 15 metilo; o grupos metilo sustituidos con α -aciloxi- α , por ejemplo α -acetoxietilo.

20 Además, los compuestos de la invención pueden existir como sólidos cristalinos que pueden cristalizarse en disolventes comunes tales como etanol, N,N-dimetil-formamida, agua, o similares. Por tanto, las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, solvatos y/o hidratos de los compuestos originales o sus sales farmacéuticamente aceptables. Asimismo, debe interpretarse que todas las formas de este tipo se encuentran dentro del alcance de la invención.

25 Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X¹ es C(R⁹);

X² es N;

Y es N(R¹¹), O o S;

Z es CR⁸ o N;

n es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -O(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)fenilo, -O(alquilo C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquilo C₁₋₃)fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄; o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

R^6 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^7 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^8 se selecciona de H, haloalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I, OR^a , NR^aR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

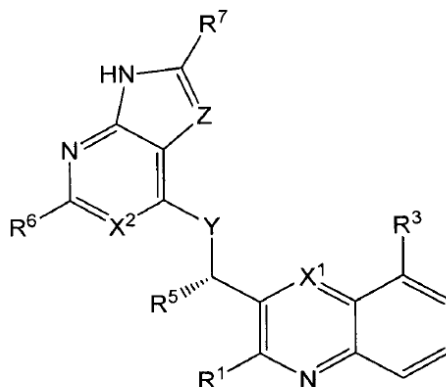
R^9 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;

R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;

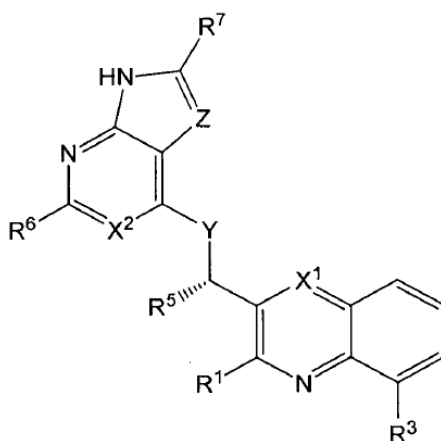
R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo C_{1-6} sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} .

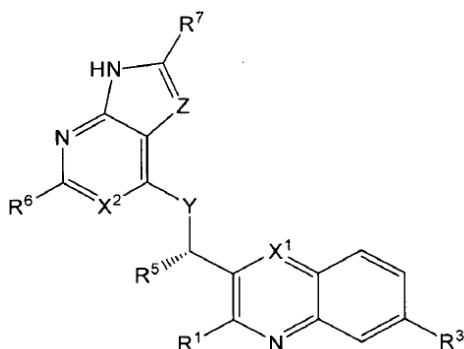
2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

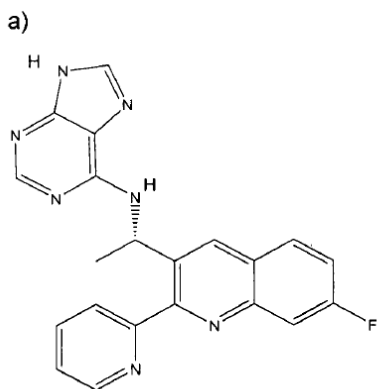


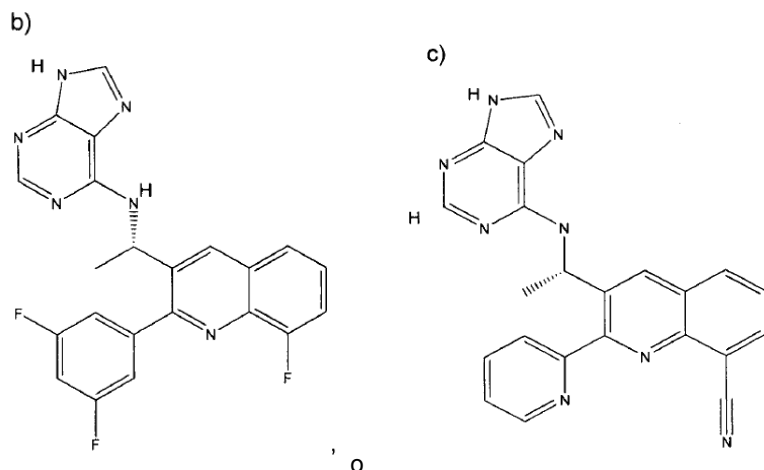
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es F, Cl o Br; y n es O.

- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el fenilo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

- 10 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

- 15 8. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:





o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de a) a c).

9. Compuesto según la reivindicación 8, como base libre.

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos de vejiga inestable o inflamatoria, afecciones cutáneas con componentes inflamatorias, estados inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunitarias, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia grave, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren y anemia hemolítica autoinmunitaria, estados alérgicos e hipersensibilidad.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de cánceres, que están mediados, son dependientes de o están asociados con la actividad de p110δ.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de cáncer de colon, glioblastoma, carcinoma endometrial, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides, linfoma celular, trastornos linfoproliferativos, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino, leucemia, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, tumores sólidos.