

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 533**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/IB2012/055929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12798854 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2771342**

54 Título: **Derivados de purina y su uso en el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

28.10.2011 US 201161552746 P

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

25.10.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BRIARD, EMMANUELLE;
FURET, PASCAL;
LERCHNER, ANDREAS;
MEIER, PETER;
RADETICH, BRANKO;
SANDHAM, DAVID ANDREW y
ZHU, YANYI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 587 533 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina y su uso en el tratamiento de enfermedades

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con derivados de purina y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos para su preparación, su uso en el tratamiento de enfermedades, su uso, bien sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de preparaciones farmacéuticas, el uso de las preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades, y un método de tratamiento de dichas enfermedades, que comprende la administración de los derivados de purina a un animal de sangre caliente, especialmente un humano.

10 Antecedentes de la invención

La superfamilia de fosfatidilinositol-3-quinasas comprende 4 diferentes lípidos o proteínas quinasas relacionadas con PI3K. Las Clase I, II y III son quinasas lipídicas que se diferencian en virtud de sus especificidades de sustrato, mientras que las PI3K de clase IV (también llamadas PIKKs) son proteínas quinasas. Las fosfatidilinositol-3-quinasas Clase I comprenden una familia de quinasas lipídicas que catalizan la transferencia de fosfato a la posición D-3' de lípidos de inositol para producir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP2) y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) que, a su vez, actúan como segundos mensajeros en cascadas de señalización acoplado las proteínas que contienen homología con pleckstrina, FYVE, Phox y otros dominios enlazantes de fosfolípidos en una variedad de complejos de señalización frecuentemente a la membrana plasmática ((Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem 70:535 (2001); Katso et al., Annu. Rev. Cell/ Dev. Biol. 17:615(2001)) de las dos PI3Ks de Clase I, la Clase 1A de PI3K son heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica p110 (isoformas α , β , δ) asociados constitutivamente con una subunidad reguladora que puede ser p85 α , p55 α , p50 α , p85 β o p55 γ . La subclase Clase 1B tiene un miembro de familia, un heterodímero compuesto de una subunidad catalítica p110 γ asociada con una de dos subunidades reguladoras, p101 o p84 (Fruman et al., Annu Rev. Biochem 67:481 (1998). Suire et al., Curr. Biol. 15:566 (2005)). Los dominios modulares de las subunidades p85/55/50 incluyen dominios de homología con Src (SH2) que se enlazan a residuos de fosfotirosina en un contexto de secuencia específica sobre un receptor activado y tirosina quinasas citoplasmáticas, dando como resultado la activación y localización de las PI3K de Clase 1A. La PI3K de Clase 1B se activa directamente por receptores acoplados con proteínas G que se enlazan a un repertorio diverso de péptidos y de ligandos no peptídicos (Stephens et al., Cell 89:105 (1997)); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001)). Consecuentemente, los productos de fosfolípidos resultantes de PI3K de la Clase I se enlazan a receptores corriente arriba con actividades celulares corriente abajo incluyendo proliferación, supervivencia, quimiotaxis, tráfico celular, motilidad, metabolismo, respuestas inflamatorias y alérgicas, transcripción y traducción (Cantley et al., Cell 64:281 (1991); Escobedo y Williams, Nature 335:85 (1988); Fantl et al., Cell 69:413 (1992)).

En muchos casos, PIP₂ y PIP₃ reclutan Akt, el producto del homólogo humano del oncogén viral v-Akt, a la membrana plasmática, donde actúa como un punto nodal para muchas rutas de señalización intracelulares importantes para el crecimiento y la supervivencia ((Fantl et al., Cell 69:413-423(1992); Bader et al., Nature Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco and Sawyer, Nature Rev. Cancer 2:489 (2002)). La regulación aberrante de PI3K, que frecuentemente incrementa la supervivencia a través de la activación de Akt, es uno de los eventos más frecuentes en el cáncer humano y se ha demostrado que se producen en múltiples niveles. El gen supresor de tumores PTEN, que desfosforila fosfoinosítidos en la posición 3' del anillo de inositol y al hacerlo antagoniza la actividad de PI3K, se suprime funcionalmente en una variedad de tumores. En otros tumores, los genes para la isoforma p110 α , PIK3CA, y para Akt se amplifican y se ha demostrado la expresión de la proteína incrementada de sus productos de genes en varios cánceres humanos. Adicionalmente, las mutaciones y la translocación de p85 α que sirven para sobreregular el complejo p85-P110 se han descrito en los cánceres humanos. Además, las mutaciones de sentido contrario somáticas en PIK3CA que activan rutas de señalización corriente abajo se han descrito en frecuencias significativas en una amplia diversidad de cánceres humanos (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304:554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573 (2005)). Estas observaciones muestran que la desregulación de la fosfoinositol 3-quinasa y los componentes corriente arriba y corriente abajo de esta ruta de señalización es una de las desregulaciones más comunes asociadas con cánceres humanos y enfermedades proliferativas (Parsons et al., Nature 436:792 (2005); Hennessey et al., Nature Rev. Drug Disc. 4:988-1004 (2005)).

El objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) es un miembro de la PI3K de clase IV. mTOR ensambla una red de señalización que transduce señales de nutrientes y diversos otros estímulos para regular un amplio rango de funciones celulares incluyendo el crecimiento celular, proliferación, supervivencia, autofagia, diversos tipos de diferenciación y metabolismo. En células de mamíferos, la proteína mTOR se encuentra formando complejo en dos entidades distintas llamadas complejos mTORC1 y mTORC2. El complejo mTORC1, es decir mTOR asociado con raptor, ha sido el tema de numerosos estudios. Es mTORC1 que integra las entradas de nutrientes y factores de crecimiento, y es a su vez responsable por la regulación del crecimiento celular, principalmente a través de los reguladores de la síntesis de proteínas tales como 4EBP1 o RPS6. La regulación de mTORC1 requiere activación de PI3K y Akt para la activación, lo que significa que mTORC1 es un efector de la ruta de PI3K. Se ha demostrado

que mTOR cuando se asocia en el complejo mTOR 2 (mTORC2) es responsable de la activación de Akt por fosforilación de S473 (numeración de Akt 1) (Sarbasov et al., Science 307:7098 (2005)). mTORC2 es por lo tanto considerado aquí como un activador corriente arriba de Akt. De manera interesante, mTOR, por tanto, puede ser considerado como importante tanto corriente arriba como corriente abajo de Akt. Por lo tanto, la Inhibición catalítica de mTOR podría representar una forma única de abordar un muy fuerte bloque de la ruta de PI3K-Akt, abordando tanto los efectores corriente arriba como corriente abajo.

También se ha demostrado un enlace entre la inhibición de mTOR y la autofagia (Ravikumar et al., Nat Genet. 36(6):585-95 (2004)). La autofagia es esencial para la homeostasis neuronal y su disfunción ha sido enlazada con la neurodegeneración. La pérdida de la autofagia en las neuronas causa la enfermedad neurodegenerativa en ratones (Komatsu et al., Nature 441:880-4 (2006); Hara et al., Nature 441:885-9 (2006)) lo que sugiere un papel crítico para la autofagia para mantener la homeostasis de proteína en las neuronas. Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por inclusiones de proteínas mal plegadas como una de las características. La inducción de la autofagia mejora la eliminación de las proteínas mal plegadas y por lo tanto se propone como terapia para proteinopatías neurodegenerativas. La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno neurodegenerativo dominante autosómico, donde una mutación del gen IT15 que codifica la proteína huntingtina (HTT) conduce a la expansión de poliglutaminas en Exón1 de Htt. La agregación intracelular de esta proteína mutante htt y atrofia cerebral (en particular, el córtex y el estriato) son las principales características de HD. Clínicamente conduce a la perturbación del movimiento y la disfunción cognitiva, además de trastornos psiquiátricos y la pérdida de peso.

La inhibición de mTOR induce la autofagia y reduce la agregación de Htt mutante y la muerte celular mediada por Htt mutante en modelos in vitro e in vivo de HD (Ravikumar et al., Nat Genet. 36(6):585-95 (2004)). Por lo tanto, la inhibición de mTOR provee una oportunidad para la intervención farmacéutica y la modulación de los procesos celulares alterados característicos de la HD.

En vista de lo anterior, se considera que los inhibidores de mTOR son de valor en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como cáncer y otros trastornos, en particular, HD.

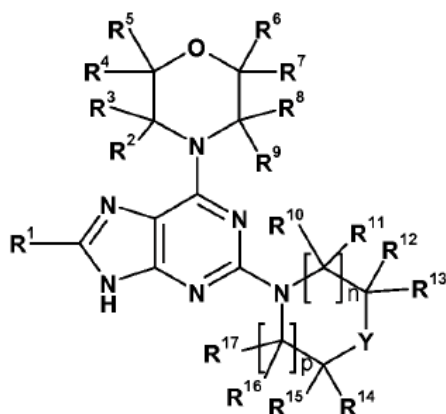
La WO 2010/114494 describe derivados de purina que son inhibidores de mTOR.

La presente invención se relaciona con novedosos derivados de purina que tienen actividad inhibidora de mTOR, con su preparación, uso médico y con medicamentos que los comprenden.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

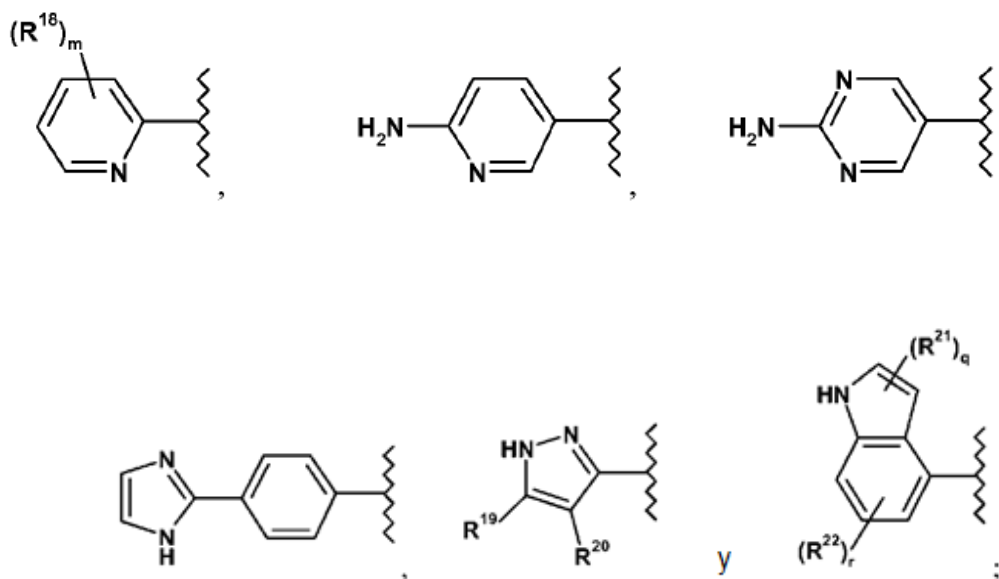
4



(I)

en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste de



en donde

R^{18} en cada ocurrencia representa independientemente fluoro o metilo;

5 m representa 0, 1, 2 o 3;

R^{19} y R^{20} representan independientemente hidrógeno o fluoro;

R^{21} representa fluoro;

R^{22} en cada ocurrencia representa independientemente fluoro, metoxi, hidroximetilo o metoxicarbonilo;

q representa 0, 1 o 2 y r representa 0, 1, 2 o 3 con la condición de que $q + r$ no es 0;

10 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 representan independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o fluoro- C_{1-3} alquilo; o R^3 y R^6 juntos forman un puente de metileno; o R^3 y R^8 juntos forman un puente de etileno;

o R^5 y R^6 juntos forman un puente de etileno;

n y p representan independientemente 0, 1 o 2;

15 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} en cada ocurrencia representan independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo, fluoro- C_{1-3} alquilo o hidroxí- C_{1-3} alquilo;

o R^{11} y R^{16} juntos forman un puente de etileno;

o R^{13} y R^{14} juntos forman un puente de etileno;

o R^{14} y R^{15} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, están enlazados para formar un anillo tetrahidropiraniolo;

20 y Y representa O, CHR^{23} , $CR^{24}R^{25}$ o NR^{26} , en donde

R^{23} representa hidroxilo o fluoro- C_{1-3} alquilo; o R^{23} y R^{13} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, están enlazados para formar un anillo de tetrahidrofuranilo fusionado;

R^{24} y R^{25} representan independientemente hidrógeno o halógeno; o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, están enlazados para formar un anillo tetrahidropiraniolo; y

25 R^{26} representa C_{1-3} alquilo u oxetaniolo;

y

Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la siguiente lista de compuestos:

- 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(3-propil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 5 2-(3-Etil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(6-oxa-2-aza-espiro[3.5]non-2-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(tetrahidro-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-9H-purina;
 10 2-(Hexahidro-furo[3,4-c]piridin-5-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-2-(3-isopropil-morfolin-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-9H-purina;
 2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(7-oxa-1-aza-espiro[3.5]non-1-il)-9H-purina;
 15 {4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol;
 y {4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol.

Definiciones

Tal como se utiliza aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

- 20 Tal como se utiliza aquí, el término "C₁₋₃ alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que tiene hasta 3 átomos de carbono. Ejemplos representativos de C₁₋₃ alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "C₁₋₃ hidroxil-alquilo" se refiere a un grupo C₁₋₃ alquilo como se define aquí más arriba, sustituido por un radical hidroxil. Ejemplos representativos de hidroxil-C₁₋₃ alquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo-metilo, 2-hidroxil-etilo, 2-hidroxil-propilo y 3-hidroxil-propilo.

- 25 Tal como se utiliza aquí, el término "C₁₋₃ fluoro-alquilo" se refiere a un radical C₁₋₃ alquilo, como se define más arriba, sustituido por uno o más radicales fluorados. Ejemplos de fluoro-C₁₋₃ alquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y 3,3-difluoropropilo.

- 30 Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el", "la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tales como") provisto aquí sólo tiene por objeto iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

- 35 El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifique específicamente otra cosa) se refiere a compuestos de fórmula (I), los compuestos de los Ejemplos, sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, y/o hidratos o solvatos de tales compuestos, así como, todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo deuterio). El término "agentes de la invención" se entiende que tiene el mismo significado como "compuestos de la presente invención".

- 40 Tal como se utiliza aquí, el término "inhibir", "inhibición", o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad de línea de base de una actividad o proceso biológico.

Tal como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superimponerse en su asociado de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su asociado de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos de los compuestos. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles una de la otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse ya sea por R o S. Compuestos resolestos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto el caso en que cualquier portador convencional es incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Tal como se utiliza aquí, el término "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno en particular se refiere a la administración de un compuesto de la invención a un sujeto antes de que cualesquiera de los síntomas de la enfermedad o trastorno sean evidentes.

Tal como se utiliza aquí, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen, en particular, "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables.

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Tal como se usa aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, por razones médicas o en la calidad de vida de tal tratamiento.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o mejora los síntomas, alivia las condiciones, hace más lenta o retrasa la progresión de la enfermedad, o previene una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente alivia, inhibe, previene y/o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por mTOR o (ii) asociada con la actividad de mTOR, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de mTOR; (2) reduce o inhibe la actividad de mTOR. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para reducir al menos parcialmente o inhibir la actividad de mTOR. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en las realizaciones anteriores para mTOR también se aplica por los mismos medios de cualesquiera otras proteínas/péptidos/ enzimas relevantes, tales como los PI3K de clase IV.

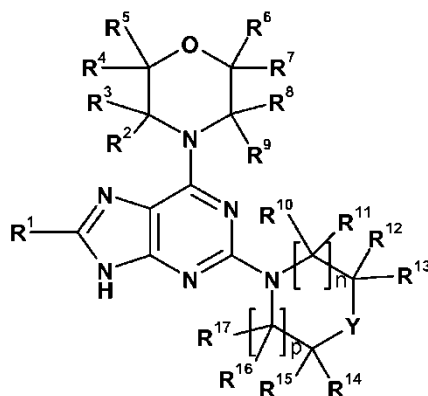
Tal como se utiliza aquí, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, lentificar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención provee compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por la inhibición de mTOR.

5 Realización 1: un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe aquí anteriormente.

Realización 2: un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

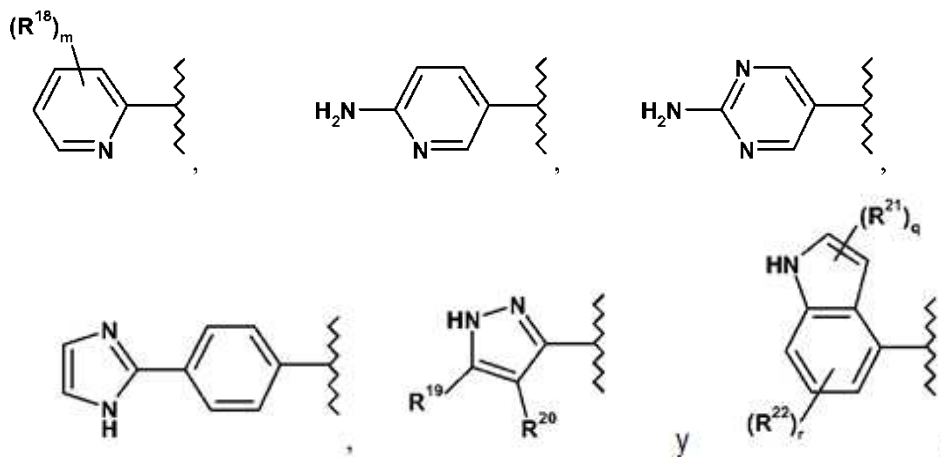


(I)

en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste de

10



en donde

R¹⁸ en cada ocurrencia representa independientemente fluoro o metilo;

15 m representa 0, 1, 2 o 3;

R¹⁹ y R²⁰ representan independientemente hidrógeno o fluoro;

R²¹ representa fluoro;

R²² en cada ocurrencia representa independientemente fluoro, metoxi, hidroximetilo o metoxicarbonilo;

q representa 0, 1 o 2 y r representa 0, 1, 2 o 3 con la condición de que q + r no es 0;

20 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o fluoro-C₁₋₃ alquilo; o R³ y R⁶ juntos forman un puente de metileno; o R³ y R⁸ juntos forman un puente de etileno; o R⁵ y R⁶ juntos forman un puente de etileno;

n y p representan independientemente 0, 1 o 2;

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} en cada ocurrencia representan independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo, fluoro- C_{1-3} alquilo o hidroxio- C_{1-3} alquilo; o R^{11} y R^{16} juntos forman un puente de etileno; o R^{13} y R^{14} juntos forman un puente de etileno; o R^{14} y R^{15} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, están enlazados para formar un anillo tetrahidropiraniilo; y

5

Y representa O, CHR^{23} , $CR^{24}R^{25}$ o NR^{26} , en donde

R^{23} representa hidroxilo o fluoro- C_{1-3} alquilo; o R^{23} y R^{13} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, están enlazados para formar un anillo de de tetrahidrofuranilo fusionado;

10

R^{24} y R^{25} representan independientemente hidrógeno o halógeno; o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, están enlazados para formar un anillo tetrahidropiraniilo; y

R^{26} representa C_{1-3} alquilo u oxetaniilo.

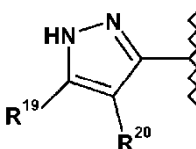
Realización 3: un compuesto de acuerdo con la Realización 1 o la Realización 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 representa



15

Realización 4: un compuesto de acuerdo con la Realización 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m representa 0.

Realización 5: un compuesto de acuerdo con la Realización 1 o la Realización 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 representa

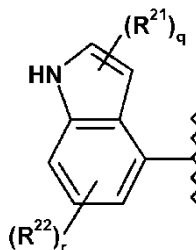


20

Realización 6: un compuesto de acuerdo con la Realización 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{19} y R^{20} representan ambos hidrógeno.

25

Realización 7: un compuesto de acuerdo con la Realización 1 o la Realización 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 representa



Realización 8: un compuesto de acuerdo con la Realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q representa 0 o 1 y r representa 0, 1 o 2.

30

Realización 9: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 representan independientemente hidrógeno o metilo; o R^3 y R^6 juntos forman un puente de metileno; o R^3 y R^8 juntos forman un puente de etileno; o R^5 y R^6 juntos forman un puente de etileno.

Realización 10: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y representa O.

Realización 11: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y representa CHR²³ o CR²⁴R²⁵.

- 5 Realización 12: Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 1 que se selecciona de:
- 2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;
- 2-(3-Metil-morfolin-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-9H-purina;
- 10 8-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 8-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-(3-metil-morfolin-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- {4-[2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1H-indol-6-il}-metanol;
- 2-(3-Metil-morfolin-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;
- 2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;
- 15 2,6-Di-morfolin-4-il-8-piridin-2-il-9H-purina;
- 2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
- 2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(3-propil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
- 20 8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
- 2-(3-Etil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(6-oxa-2-aza-espiro[3.5]non-2-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9H-purina;
- 25 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(tetrahidro-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-9H-purina;
- 2-(Hexahidro-furo[3,4-c]piridin-5-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-2-(3-isopropil-morfolin-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-9H-purina;
- 2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 30 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(7-oxa-1-aza-espiro[3.5]non-1-il)-9H-purina;
- {4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol;
- {4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol;
- 5-[2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-piridin-2-ilamina;
- 5-[2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-piridin-2-ilamina;
- 35 5-[2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-pirimidin-2-il-amina;

8-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(6-Metoxi-1H-indol-4-il)-2-(3-metil-morfolin-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 metil éster de ácido 4-[2,6-Bis-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1H-indol-6-carboxílico;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Realización 12: Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 1 que se selecciona de:

2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;
 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-9H-purina;

10 8-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 {4-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1H-indol-6-il}-metanol;
 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;
 2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;

15 2,6-Di-morfolin-4-il-8-piridin-2-il-9H-purina;
 2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-((R)-3-propil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;

20 8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-((R)-3-Etil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(6-oxa-2-aza-espiro[3.5]non-2-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9H-purina;

25 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(tetrahidro-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-9H-purina;
 2-(Hexahidro-furo[3,4-c]piridin-5-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-2-((R)-3-isopropil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-9H-purina;
 2-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;

30 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(7-oxa-1-aza-espiro[3.5]non-1-il)-9H-purina;
 {(S)-4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol;
 {(R)-4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol;
 5-[2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-piridin-2-ilamina;
 5-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-piridin-2-ilamina;

5-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)- 9H-purin-8-il]-pirimidin-2-il-amina;

8-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;

8-(6-Metoxi-1H-indol-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;

metil éster de ácido 4-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1H-indol-6-carboxílico;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A causa de uno o más de un átomo de carbono asimétrico, que puede estar presente en un compuesto de la fórmula (I), un compuesto correspondiente de la fórmula (I) pueden existir en forma activa ópticamente pura o en forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo en la forma de una mezcla racémica. Todos tales isómeros ópticos puros y todas sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

10 Dependiendo de la selección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende que incluye todos tales isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoisoméricas y formas ópticamente puras. Isómeros (R)- y
15 (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser E o configuración Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Cuando un compuesto que comprende uno o más centros quirales se dibuja aquí con la estereoquímica indicada en la estructura dibujada, se prevé entonces el isómero óptico individual. Cuando un compuesto que
20 comprende uno o más centros quirales se dibuja aquí sin la estereoquímica indicada en la estructura dibujada, entonces no se prevé ningún isómero óptico específico y la estructura química dibujada puede representar cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros que tienen esa estructura, por ejemplo una mezcla racémica o diastereomérica.

25 En una realización, se provee un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en el que el compuesto tiene un estereocentro y el estereoisómero está en la configuración R.

En una realización, se provee un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en el que el compuesto tiene un estereocentro y el estereoisómero está en la configuración S.

En una realización, se provee un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en el que el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero está en la configuración R R.

30 En una realización, se provee un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en el que el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero está en la configuración R S.

En una realización, se provee un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en el que el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero está en la configuración S R.

35 En una realización, se provee un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en el que el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero está en la configuración S S.

En una realización, se provee un compuesto de los Ejemplos, en el que el compuesto tiene uno o dos estereocentros, como una mezcla racémica.

40 También es posible que los intermediarios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas tales formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es la unidad estructural imidazol en donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia
45 incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Los compuestos de la presente invención pueden ser capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos amino o grupos similares de los mismos.

50 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, en forma libre. En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, en forma de sal. En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, en forma

de sal de adición de ácido. En una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En aún una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En aún una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma libre. En aún una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal. En aún una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En aún una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía otra realización, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogeno fosfato/dihidrogeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Las listas de sales adecuadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya ambas formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son aquellas utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la invención, esto es, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) por procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, co-fusión, o poner en contacto en los compuestos de solución de la fórmula (I) con los formadores de cocristales bajo condiciones de cristalización y aislar cocristales formados de este modo. Formadores de cocrystal adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Cualquier fórmula dada aquí también está destinada a representar las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos,

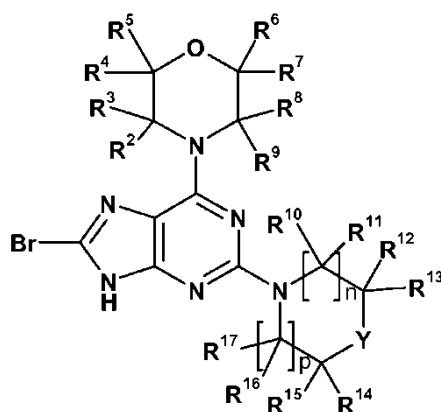
- tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes y Preparaciones utilizando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.
- Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (esto es, ^2H o D) puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo incrementada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solventes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

- Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida aquí. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por los métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea Beilstein)).

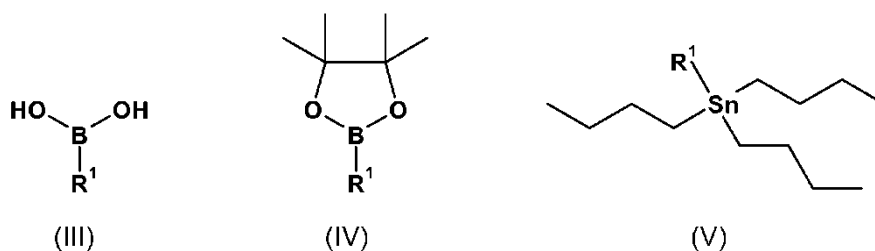
En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende

- (a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



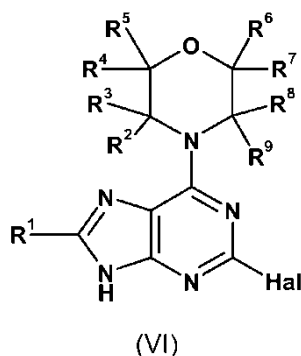
(II)

- en la que Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , n y p son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), (IV) o (V)



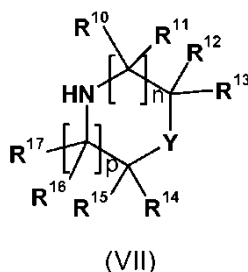
en la que R¹ es como se define para la fórmula (I), o

(b) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



5

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen para la fórmula (I) y Hal representa halógeno, por ejemplo cloro, con un compuesto de fórmula (VII)



10

en la que Y, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, n y p son como se definen para la fórmula (I), y

(c) la reducción opcional, oxidación u otra funcionalización del compuesto resultante,

(d) la escisión de cualesquier grupos protectores presentes

15 (e) la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable,

(f) la separación opcional de mezclas de isómeros ópticamente activos en sus formas isoméricas ópticamente activas individuales.

20 Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción descrita en la etapa (a) anterior se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador metálico adecuado, por ejemplo Pd(PPh₃)₄ o PdCl₂(dppf), opcionalmente una base adecuada, por ejemplo fluoruro de cesio, un adecuado solvente, por ejemplo tolueno o NEt₃, acetonitrilo/agua, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 90 a 150°C.

La reacción descrita en la etapa (b) anterior se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo DIPEA, un solvente adecuado, por ejemplo 1-butanol, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 70 a 90°C.

25 La reducción opcional adicional, oxidación u otra funcionalización de compuestos de fórmula (I) se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, y en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (esto es, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tiene al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de adición de ácidos se pueden convertir, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

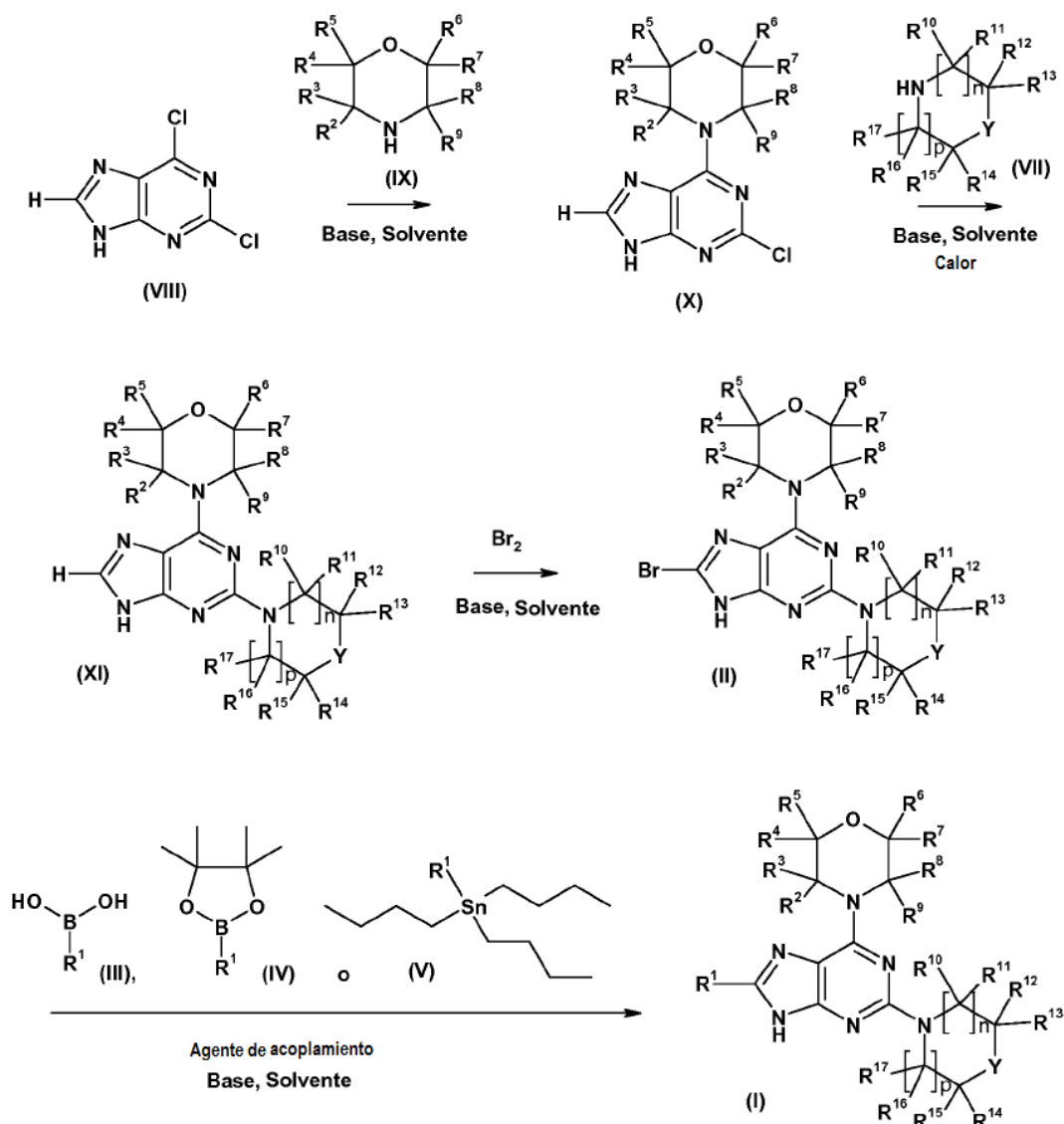
Cualesquier mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Para aquellos compuestos que contienen un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como mezclas racémicas o diastereoméricas. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral disponible comercialmente.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en los que los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermediarios se pueden convertir también unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos para los expertos en la técnica.

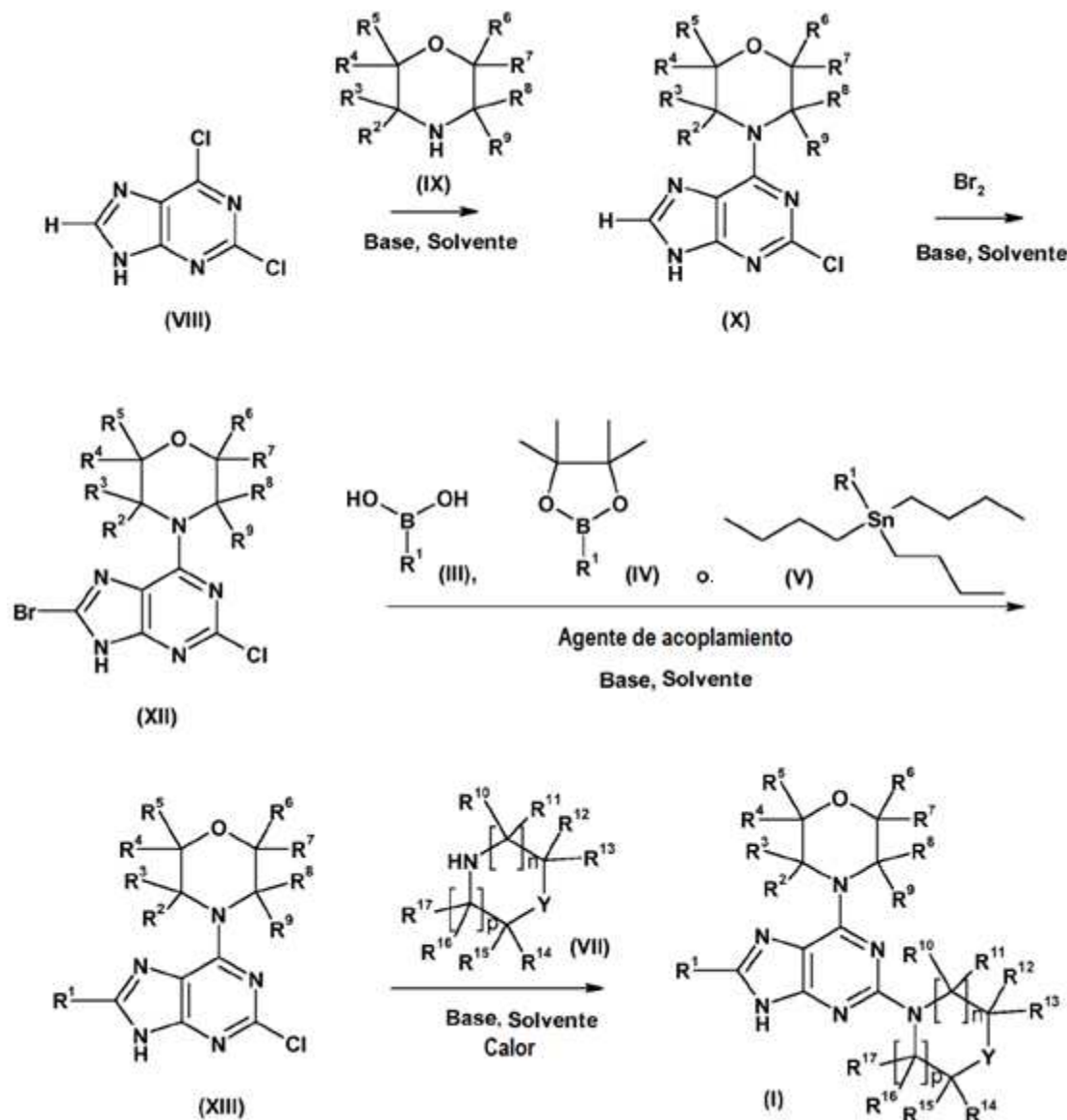
Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción descritos más adelante proveen rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los Esquemas y discuten más adelante, otros materiales de partida y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proveer una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos más adelante pueden ser modificados adicionalmente a la luz de esta divulgación usando la química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

Esquema 1: Procedimiento general 1 para síntesis de compuestos de purina



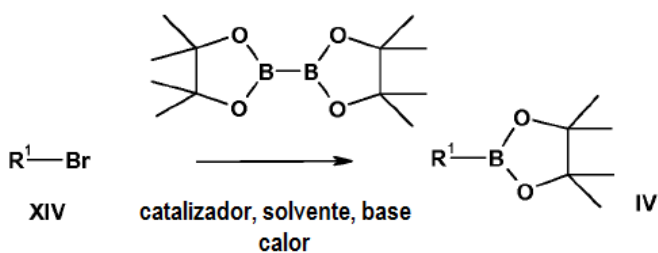
En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 en cuatro etapas, a partir de material comercialmente disponible (VIII). Tal como en las etapas individuales en el esquema que se muestra más arriba, la etapa uno involucra la preparación del intermediario (X) por el desplazamiento de cloro con un nucleófilo tal como intermediario morfolino funcionalizado (IX). El intermediario (XI) se puede preparar por reacción del intermediario (X) con el intermediario (VII) en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina, solvente tal como dimetil acetamida y calor. La etapa tres involucra la bromación del intermediario (XI) a intermediario (II) utilizando bromo en un solvente apropiado tal como diclorometano. Los compuestos objetivo de fórmula (I) se pueden preparar por acoplamiento del intermediario (II) con una variedad de ácidos borónicos o ésteres sintetizados disponibles comercialmente de estructuras (III) o (IV), o derivados de tributilestanilo de fórmula (V), utilizando catalizadores de metales más frecuentemente ejemplificados por complejos de paladio comercialmente disponibles.

Esquema 2: Procedimiento general 2 para síntesis de compuestos de purina



En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2 en cuatro etapas, a partir de material comercialmente disponible (VIII). Tal como en las etapas individuales en el esquema mostrado más arriba, la etapa uno involucra la preparación del intermediario (X) por desplazamiento de cloro con un nucleófilo tal como un intermediario morfolino funcionalizado de fórmula (IX). El intermediario (XII) se puede preparar por bromación del intermediario (X) en presencia de un solvente apropiado tal como diclorometano. La etapa tres involucra el acoplamiento del intermediario (XII) con una variedad de ácidos borónicos o ésteres sintetizados disponibles comercialmente de estructuras (III) o (IV), o derivados de tributilestanilo de fórmula (V), utilizando catalizadores de metal más frecuentemente ejemplificados por complejos de paladio disponibles comercialmente. Los compuestos objetivo de fórmula (I) pueden prepararse por tratamiento del intermediario (XII) con un intermediario morfolino funcionalizado (VII) en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina, solvente tal como dimetil acetamida y calor o bajo irradiación de microondas.

Esquema 3: Procedimiento general para síntesis de ésteres borónicos



5 Los ésteres borónicos de fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3 en una etapa donde R^1 es como se describe en la fórmula (I). La etapa involucra la reacción de bromuro de arilo sustituido o bromuro de heteroarilo de fórmula (XIV) con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio comercialmente disponibles, un solvente tal como dioxano, y a una temperatura que varía de 80°C a 120°C .

10 La invención incluye además cualquier variante de los procesos presentes, en los que los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermediarios se pueden convertir también unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos para los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en lo sucesivo, frecuentemente denominados como "agentes de la invención", exhiben propiedades farmacológicas valiosas, cuando se prueba in vitro, y puede, por lo tanto, ser útiles en medicamentos, en terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo como compuestos de herramientas.

15 Los agentes de la invención son inhibidores de mTOR. Las propiedades inhibitoras de un compuesto de la invención hacia mTOR pueden ser evaluadas en pruebas como se describe de aquí en adelante.

Ensayos biológicos

Prueba 1: ensayo de enlazamiento a mTOR ATP basado en TR-FRET para mTOR humana recombinante

20 Se realizan diluciones de 8 puntos en serie de compuestos (reserva de 10 Mm) en DMSO al 90% en una "placa maestra" de 384 pozos y se transfieren 50 nL sobre una placa de ensayo de 384 pozos (volumen pequeño, de poliestireno blanco; Matrix/Thermo Scientific Cat. No. #4365)

2. El volumen final del ensayo es 10 μL y el orden de la adición es como sigue:

50 nL de dilución de compuestos;

25 5 μL de una mezcla de GST-mTOR y anticuerpo anti-GST Europeo con o sin el inhibidor de PI3K/mTOR PI-103 (3-(4-(4-morfolin)pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol, Calbiochem);

5 μL de trazador-314.

Incubado durante 60 minutos a temperatura ambiente.

TR-FRET medido en un lector Biotek Synergy2 a:

Excitación 340 nm/emisión 665 nm

30 Excitación 340 nm/emisión 620 nm

El regulador de ensayo consiste de HEPES 50 mM pH 7.5, MgCl_2 5 mM, EGTA 1 mM, Pluronic al 0.01 % F-127. Trazador 314 (inhibidor de quinasa competitivo de ATP marcado con 647 de Alexa Fluor®; Cat. No. PV6087), anticuerpo anti-GST Europeo (Cat. No PV5594) (Cat. No PV5594) y mTOR humano truncado etiquetado con GST de terminal N (FRAP1) (Cat. No PV4754) están disponibles de Invitrogen.

35 Se utilizaron las siguientes concentraciones finales:

GST-mTOR 3 nM;

anticuerpo anti-GST Europio 1 nM;

+/- 10 µM PI-103; y

Trazador 314 10 nM.

5 Las concentraciones finales de compuestos diluidos son 9091; 2730; 910; 273; 91; 27; 9; y 3 nM. La concentración final de DMSO es 0.45%

Se utilizan los siguientes controles:

Señal alta: vehículo solvente, GST-mTOR, anticuerpo Eu-anti-GST, trazador 314;

Señal baja: vehículo solvente, GST-mTOR, anticuerpo Eu-anti-GST, PI-103, rastreador -314

3. Las determinaciones de IC₅₀ se pueden realizar como sigue:

10 La señal sin procesar a 340/665 es dividida por la señal sin procesar a 340/620 para dar una relación de emisión

La relación de emisión se convierte a porcentaje de inhibición para cada concentración de compuesto. Los valores de IC₅₀ se calculan por ajuste de una curva sigmoide de respuesta a la dosis para una gráfica de lectura del ensayo sobre la concentración del compuesto. Todos los ajustes y análisis se realizaron con el programa XLfit4 (ID Business Solutions, Guildford, Reino Unido).

15 Prueba 2: ensayo celular de mTOR

20 Un ensayo basado en células (formato de 384 pozos) fue desarrollado para la determinación de los efectos del compuesto sobre la actividad de mTOR quinasa celular en células de MEF (fibroblastos de embrión de ratón) derivadas de ratones que carecen de TSC1 (Complejo 1 de Tuberculosis) un potente supresor de la actividad de mTOR. quinasa. Debido a la carencia de TSC1 la mTOR quinasa se activa constitutivamente dando como resultado una fosforilación potenciada permanentemente de Thr 389 de la S6 quinasa 1 (S6K1), que es uno de los objetivos corriente abajo de mTOR (Kwiatkowski D.J., Zhang H., Bandura J.L. et al. (2002)]. Un modelo de ratón de TSC1 revela letalidad dependiente del sexo de los hemangiomas de hígado, y sobreexpresión de la actividad de la p70S6 quinasa en células nulas de TSC. Hum.Mol.Gen. 11: 525-534).

Día 0 :

25 Siembra de células: subconfluentes TSC1-/- MEFs se cultivan en DMEM de alta glucosa suplementado con 10% FCS inactivado por calor y 2% Hepes. mTOR es constitutivamente activo en estas células que conducen a fosforilación potenciada permanentemente de p70S6 quinasa. Las células se recolectaron por tripsinización, se resuspendieron en medio de crecimiento, se contaron y se ajustaron a 133,333 células/ml. Se agregaron 30 µl por pozo a una placa de 384 pozos usando un instrumento Multidrop (Thermo scientific), dando como resultado 4000
30 células/pozo. Las placas se incuban a 37°C/5% de CO₂ durante 20 horas (para permitir la sedimentación y adherencia a la superficie).

Día 1 :

35 Tratamiento del compuesto: Ocho diluciones en serie 3 veces de compuestos de prueba (empezando en 1.8 mM) se preparan en 90% de DMSO y se compilaron en placas maestras de 384 pozos (Greiner). Un inhibidor de pan-pi3k/mTOR (0.8 mM de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona en 90% de DMSO) se agregó a los pozos para el control bajo. Se agrega 90% de DMSO a los pozos para los controles altos.

40 Los compuestos se proveen como aplicaciones de 250 nl (Hummingbird) en microplacas de polipropileno de 384 pozos (placas compuestas). se agregan 50 µl de medio de crecimiento a las placas de compuestos (dilución 1:) con el Multidrop. Después de agitación (1 min a 2000 rpm), 10 µl de la primera dilución se transfiere entonces a la placa de células con una pipeta Matrix Plate Mate 2x3 (dilución final 1:4).

Después de 1 hora de tratamiento, el medio se retira de la placa y se agregan 20 µl de regulador de lisis Surefire por pozo con el Multidrop.

45 Ensayo de Surefire: Los lisados celulares se congelan durante 15 minutos, descongelados con agitación y transferidos a Proxiplacas de 384 pozos (5 µl/pozo) para el ensayo de Surefire de P-p70s6k (T389) (Perkin Elmer # TGR70S50). La primera mezcla se compone de regulador de reacción (que contiene el anticuerpo específico), el regulador de activación y las perlasceptoras (40 vol, 10 vol y 1 vol respectivamente). Se agregan 5 µl por pozo a los lisados con una estación de trabajo Zephyr® SPE (Caliper Life Sciences) y se incuban durante 2 horas con

agitación a temperatura ambiente. Después de este tiempo de incubación, se agrega la segunda mezcla de regulador de dilución y perlas donantes (20 vol y 1 vol, respectivamente) a la placa con el mismo instrumento (2 µl/pozo). Después de 2 horas, la placa se puede leer con un lector EnVision® Multilabel (Perkin Elmer). Dado que las perlas son sensibles a la luz, su transferencia y la incubación se ejecutan en una habitación oscura (luz verde).

5 Día 2:

Análisis de datos: Los datos sin procesar se utilizan para generar curvas de respuesta a la dosis para los compuestos de prueba y los valores de IC₅₀ calculados de los mismos.

Prueba 3: Ensayo de autofagia

10 La autofagia es una ruta catabólica que degrada citosol en volumen en compartimentos lisosomales permitiendo que los aminoácidos y ácidos grasos sean reciclados. Uno de los reguladores clave de la autofagia es el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR), una serina/treonina quinasa conservada que suprime la iniciación del proceso de autofagia cuando los nutrientes, los factores de crecimiento y la energía están disponibles. Para cuantificar la inducción de la autofagia mediante inhibidores de mTOR, utilizamos un informador mCherry-GFP-LC3 que es susceptible de suministro retroviral en células de mamífero, expresión estable y análisis por microscopía de fluorescencia.

15

Informador mCherry-GFP-LC3

La secuencia de aminoácidos del constructo mCherry-GFP-LC3 se muestra a continuación (SEQ ID NO: 1). La secuencia mCherry está subrayada, la secuencia GFP está en negrita y la secuencia LC3A está en caja.

MVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAK

LKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWER

VMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPDGPVMQKKTMGWEA

SSERMYPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNV

NIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKPVAT**MVSKGEELFT**

GVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPT****

LVTTLTYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTR

AEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKN

GIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSK

DPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK**SGLRSRAQASNSAVD**MPSDRP****

FKQRRSFADRCKEVQQIRDQHPSKIPVIIERYKGEKQLPVLDTKFLVPD

HVNMSELVKIIRRLQLNPTQAFFLLVNQHSMVSVSTPIADIYEQEKDED

GFLYMVYASQETFGF

20 De aquí en adelante se describe un algoritmo de protocolo de formación de imágenes y reconocimiento de imágenes para visualizar y medir los cambios en la ruta autofágica.

Quantificación de la autofagia mediante imágenes y análisis de alto contenido

1. Día 0: Sembrado en placas de células. células mCherry-GFP-LC3 subconfluentes H4 se recolectan por tripsinización, se resuspendieron en medio de crecimiento, y se contaron las células (células H4: línea celular de neuroglioma humano (ATCC)). Se prepara una suspensión de células de 66 000 células/mL y se agregan 30 µl en los pozos de una placa de 384 pozos usando una pipeta multicanal electrónica. Esto da como resultado 2000 células/pozos sembrados. Las placas de las células son sometidas a rotación brevemente y se colocan a 37°C y 5% de CO₂.
2. Día 1: tratamiento del compuesto. Las respuestas a las dosis del compuesto se preparan en DMSO. Las respuestas a las dosis se diluyen entonces 1:50 en medio. Se agregan 10 µl del compuesto diluido a 30 ul de células, produciendo una dilución final de 1:200 del compuesto original y final de 0.5% de DMSO. Los tratamientos del compuesto se realizan por triplicado. Las placas de 384 pozos se colocan a 37°C y 5% de CO₂. El tratamiento del compuesto se lleva a cabo durante 16-18 h (véase Nota 1).
3. Día 2: fijación de la célula. Las células se fijan mediante la adición de 10 µL/pozo 5x fijador de Mirsky concentrado suplementado con 25 µg/ml Hoechst33342. Esto da como resultado un volumen total de 50 µl por pozo y una concentración 1x de fijador de Mirsky y 5 µg/mL de Hoechst33342. La placa de 384 pozos es sometida a rotación brevemente y se incuba durante 1 h a temperatura ambiente. Las células se lavan entonces utilizando un lavador de placas de 384 pozos usando un protocolo que aspira el volumen a 10 µl/pozo antes de dispensar 100 µL/pozo de 1X TBS. La aspiración y etapas de dispensación se repiten 4 veces y se deja un volumen final de 100 µl/pozo. La placa se sella usando una lámina adhesiva de PCR.
4. Formación de imágenes. La parte inferior de la placa se limpia con etanol al 70% y luego se formó la imagen utilizando el microscopio de epifluorescencia automatizado Incell 1000. Se utiliza magnificación de 20x y se forman imágenes de 4 áreas diferentes (campos) por pozo, esto típicamente captura un total de alrededor de 400 células por pozo. Las imágenes Hoechst33342 se adquieren usando una excitación de 360 nm (filtro de D360_40x), una emisión de 460 nM (filtro HQ460_40M) y un tiempo de exposición de 150 ms. Las imágenes GFP se adquieren usando una excitación de 475 nm (filtro de S475_20x), una emisión de 535 nM (filtro HQ535_50M) y un tiempo de exposición de 1 s. Las imágenes mCherry se adquieren usando una excitación de 535 nm (filtro de HQ535_50x), una emisión de 620 nM (filtro HQ620_60M) y un tiempo de exposición de 1 s. Se utiliza un espejo de paso de banda cuádruple para todas las imágenes.
5. Análisis de imágenes. Se utiliza el software de análisis Incell para analizar las imágenes utilizando el algoritmo de Análisis de Objetivo Múltiple. En primer lugar, los núcleos se detectan en la imagen Hoechst33342 usando la segmentación de sombrero de copa y un área nuclear mínima de 50 µm². Las células se definen usando un collar de 10 µm alrededor de los núcleos. En segundo lugar, los puntos lagrimales (orgánulos) se identifican en la imagen mCherry dentro de las células usando segmentación múltiple de sombrero de copa. En tercer lugar, la máscara de los puntos lagrimales mCherry se transfiere sobre imagen de GFP. En cuarto lugar, se mide la intensidad de fluorescencia de GFP dentro de la máscara de puntos lagrimales mCherry (intensidad de referencia).
6. El parámetro "orgánulos" refleja puntos lagrimales positivos en mCherry del informador mCherry-GFP-LC3 y se utiliza para calcular "LC3 puntos lagrimales/célula". Para este propósito, el número de orgánulos se calcula por célula y se promedia sobre todas las células en un pozo dado (promedio por base de célula). El número de puntos lagrimales LC3 positivos en mCherry (eje y) se representan frente a los valores de respuesta a la dosis del compuesto (eje x) y los valores de EC₅₀ se calculan para cada compuesto. Los valores de EC₅₀ representan la potencia del compuesto en términos de la activación de la autofagia (por ejemplo, incremento en recuento de puntos lagrimales LC3 positivos en mCherry).

Notas

1. La modulación por autofagia y la redistribución de mCherry-GFP-LC3 se pueden observar ya después de un tiempo de tratamiento de compuesto de 3-4 h. Sin embargo, los efectos más robustos se ven con los tiempos de tratamiento 16-18 h.

Los compuestos de los Ejemplos mostraron los valores presentados en la Tabla 1 a continuación cuando se probaron en los ensayos anteriores.

Tabla 1

Ejemplo Número	Prueba 1: ensayo de enlazamiento a mTOR IC ₅₀ (nM)	Prueba 2: ensayo celular de T389 IC ₅₀ (nM)	Prueba 3: Autofagia EC ₅₀ (nM)
1	139	1010	351
2	104	131	1050

ES 2 587 533 T3

Ejemplo Número	Prueba 1: ensayo de enlazamiento a mTOR IC ₅₀ (nM)	Prueba 2: ensayo celular de T389 IC ₅₀ (nM)	Prueba 3: Autofagia EC ₅₀ (nM)
3	164	76	422
4	2122	1550	2155
5	21	122	n.d.
6	66	1185	423
7	184	997	1317
8	1027	806	n.m.
9	860	n.d.	n.d.
10	343	135	1439
11	385	190	1524
12	194	534	674
13	143	618	935
14	76	250	855
15	60	194	752
16	308	259	n.m.
17	112	224	663
18	91	249	n.m.
19	296	471	727
20	484	319	n.m.
21	122	179	n.d.
22	1510	1040	1682
23	78	104	n.m.
24	369	229	302
25	380	1930	n.d.
26	67	318	n.d.
27	2412	1191	4743
28	754	272	2371
29	1314	498	3606
30	364	1137	1457
31	28	71	145
32	533	1120	>6000

n.d. = no determinado; n.m. = no medible

5 Como se indica por los resultados de la prueba descritos aquí anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos modulados por la inhibición de la enzima mTOR; en consecuencia, los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procesos utilizados en la misma) se pueden usar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas aquí. Por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e

incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para el que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan generalmente a base de solventes reconocidos por las personas expertas en la técnica como seguros para ser administrado a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más reguladores, agentes estabilizantes, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificadores, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proveer una presentación elegante del fármaco (esto es, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o de ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (esto es, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando disolución convencional y procedimientos de mezcla. Por ejemplo, la sustancia fármaco en volumen (esto es, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proveer una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y fácilmente manipulable.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se pueden empacar en una variedad de formas, dependiendo del método utilizado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el contenedor tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede incluir también advertencias apropiadas.

En una realización, la invención se relaciona con el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como tumores y/o crecimiento de células cancerosas mediadas por la mTOR. Las enfermedades pueden incluir aquellas que muestran la sobreexpresión o amplificación de PI3K alfa, Rheb, mutación somática de PIK3CA o mutaciones de la línea germinal o mutación somática de PTEN, TSC1, TSC2, o mutaciones y translocación de p85 que sirven para sobreregular el complejo p85-p110. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres humanos o animales (por ejemplo, murinos), incluyendo, por ejemplo, sarcoma; pulmón; bronquios; próstata; mama (incluyendo los cánceres de mama esporádicos y víctimas de la enfermedad de Cowden); páncreas; cáncer gastrointestinal; colon; recto; carcinoma de colon; adenoma colorrectal; tiroides; hígado; ducto biliar intrahepático; hepatocelular; glándula adrenal; estómago; gástrico; glioma; glioblastoma; endometrial; melanoma; riñón; pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cérvix uterina; vagina; ovario; mieloma múltiple; esófago; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; un carcinoma del cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; adenoma vellosos de colon; una neoplasia; una neoplasia de carácter epitelial; linfomas; un carcinoma mamario; carcinoma de células basales; carcinoma de células escamosas; queratosis actínica; enfermedades tumorales, incluyendo tumores sólidos; un tumor del cuello o la cabeza; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden stroem.

En otras realizaciones, la condición o trastorno se selecciona del grupo que consiste de: policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide, asma, COPD, ARDS, síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoan) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, bulus penfigoide, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bulosa adquirida, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policandritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celiaca idiopática, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveitis (anterior y posterior), fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática, la glomerulonefritis, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión, trombosis venosa profunda, apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolismo, embolismo pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones tromboticas periféricas, y enfermedad de la arteria coronaria, lesiones de reperfusión, retinopatía, tales como retinopatía diabética o retinopatía hiperbárica inducida por oxígeno, y condiciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

Síndromes adicionales con un enlace molecular establecido o potencial a la desregulación de la actividad de mTOR quinasa son, por ejemplo, descritas en "K. Inoki et al.; Disregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease, Nature Genetics, vol 37, 19-24"; "D.M. Sabatini; mTOR and cancer: insights into a complex relationship, Nature Reviews, vol. 6, 729-734"; and in "B.T. Hennessy et al.; Exploiting the PI3K/Akt pathway for cancer drug discovery, Nature Reviews, vol. 4, 988-1004", y son como sigue:

- 5
 - Rechazo de trasplante de órganos o tejido, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de, por ejemplo, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, páncreas, trasplantes de piel o córnea; enfermedad de injerto contra huésped, tal como después del trasplante de médula ósea;
 - reestenosis
- 10
 - Esclerosis tuberosa
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Retinitis pigmentosa y otros trastornos degenerativos de la retina
 - Enfermedades autoinmunes incluyendo la encefalomiелitis, diabetes mellitus dependiente de insulina, lupus, dermatomiositis, artritis y enfermedades reumáticas
- 15
 - Leucemia linfoblástica aguda resistente a los esteroides
 - Enfermedades fibróticas incluyendo esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis quística
 - Hipertensión pulmonar
 - inmunomodulación
 - Esclerosis múltiple
- 20
 - Síndrome de VHL
 - Complejo de Carney
 - Poliposis adenomatosa familiar
 - Síndrome de poliposis juvenil
 - Síndrome de Birt-Hogg-Dube
- 25
 - Cardiomiopatía hipertrófica familiar
 - Síndrome de Wolff-Parkinson-White
 - Trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y demencias del causadas por mutaciones de tau, ataxia espinocerebelosa tipo 3, enfermedad de la neurona motora causada por mutaciones de SOD1, lipofucinoses ceroides neuronales/enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica)
- 30
 - Enfermedades oftalmológicas tales como la degeneración macular húmeda y seca, uveítis, incluyendo uveítis autoinmune, retinopatía, tales como retinopatía diabética o retinopatía hiperbárica inducida por oxígeno, y glaucoma
 - Pérdida de masa muscular (atrofia, caquexia) y miopatías tales como la enfermedad de Danon.
- 35
 - Infecciones bacterianas y virales, incluyendo M. tuberculosis, estreptococos del grupo A, HSV tipo I, infección por VIH
 - Neurofibromatosis incluyendo neurofibromatosis tipo 1, y
 - Síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad de Cowden.
- 40

Los compuestos con una actividad inhibitoria sobre mTORC1 han mostrado beneficio en la inmunomodulación y en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el carcinoma de células renales adelantado o trastornos asociados de mutación de línea germinal de Tubero-Esclerosis (TSC).

Para los usos anteriores la dosificación requerida, por supuesto, variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que se va a tratar y el efecto deseado. En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente a dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 100.0 mg/kg por peso corporal, por ejemplo, aproximadamente 0,03 a aproximadamente 10,0 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 3 g, por ejemplo, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.5 g, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de ca. 0.1 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo, aproximadamente 1.0 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La manera preferida de administración es la oral, utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ser ajustado de acuerdo con el grado de aflicción. Las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada. Otra manera preferida para administrar compuestos de la presente invención es la inhalación. Este es un método efectivo para suministrar un agente terapéutico directamente en el tracto respiratorio.

Consecuentemente, la invención también provee:

■ un método para la prevención o el tratamiento de condiciones, trastornos o enfermedades mediadas por la activación de la PI3K (por ejemplo PI3 quinasa alfa) y/o enzimas de mTOR por ejemplo tal como se indicó más arriba, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se provee un método para prevenir o tratar el cáncer, un trastorno neurodegenerativo o una enfermedad oftalmológica, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer. En aún otra realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

■ un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento, por ejemplo, en cualquiera de las condiciones, trastornos o enfermedades indicadas aquí, en particular para el uso en una o más enfermedades mediadas por fosfatidilinositol 3-quinasa. En una realización, se provee un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, un trastorno neurodegenerativo o una enfermedad oftalmológica. En otra realización, el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer. En aún otra realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

■ el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente farmacéutico activo en un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de cualquiera de las condiciones, trastornos o enfermedades indicadas aquí, en particular para el tratamiento o la prevención de uno o más enfermedades mediadas por fosfatidilinositol 3- quinasa. En una realización, se provee el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer, una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad oftalmológica. En otra realización, el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer. En aún otra realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

■ el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una o más enfermedades mediadas por fosfatidilinositol 3-quinasa. En una realización, se provee el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer, un trastorno neurodegenerativo o una enfermedad oftalmológica. En otra realización, el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer. En aún otra realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

Un agente de la invención puede ser administrado como ingrediente farmacéutico activo solo o como una combinación con al menos otro ingrediente activo farmacéutico efectivo, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención del cáncer o de un trastorno neurodegenerativo. Tal combinación farmacéutica puede estar en la forma de una forma de dosificación unitaria, forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad predeterminada de cada uno de los al menos dos componentes activos en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, diluyente o vehículo. Alternativamente, la combinación farmacéutica puede estar en la forma de un paquete que comprende los al menos dos componentes activos por separado, por ejemplo, un paquete o dispositivo dispensador adaptado para la administración concomitante o separada de los al menos dos componentes activos,

en los que estos componentes activos se disponen por separado. En un aspecto adicional, la invención se relaciona con tales combinaciones farmacéuticas.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona por lo tanto con un producto de combinación que comprende un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico.

- 5 En una realización, el producto de combinación es una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el producto de combinación es un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una realización, el kit comprende 10 medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es un empaque tipo blíster, tal como típicamente usado para el empaque de tabletas, cápsulas y similares. El kit de la invención puede ser utilizado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de 15 la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

En vista de su actividad inhibidora de la mTOR, los compuestos de la invención, ya sea solos o en combinación, pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer. En una realización, la invención se relaciona por lo tanto con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente 20 terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes anticáncer establecidos a continuación:

(a) Inhibidores de quinasa: por ejemplo inhibidores de quinasas del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) tales como quinazolininas de moléculas pequeñas, incluyendo gefitinib (US 5457105, US 5616582, y US 5770599), ZD-6474 (WO 01/32651), erlotinib (Tarceva®, US 5,747,498 y WO 96/30347), y lapatinib (US 6,727,256 y WO 02/02552); inhibidores de quinasas del Factor de Crecimiento Endotelial vascular (VEGFR), incluyendo SU- 25 11248 (WO 01/60814), SU 5416 (US 5,883,113 y WO 99/61422), SU 6668 (US 5,883,113 y WO 99/61422), CHIR-258 (US 6,605,617 y US 6,774,237), vatalanib o PTK-787 (US 6,258,812), VEGF-Trap (WO 02/57423), B43-Genistein (WO-09606116), fenretinide (p-hidroxifenilamina de ácido retinoico) (US 4,323,581), IM-862 (WO 02/62826), bevacizumab o Avastin® (WO 94/10202), KRN-951, 3-[5-(metilsulfonilpiperadin metil)-indolil]-quinolona, AG-13736 y AG-13925, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinas, ZK-304709, Veglin®, VMDA-3601, EG-004, CEP-701 (US 5,621,100), Cand5 (WO 04/09769); inhibidores de tirosina quinasa Erb2 tales como pertuzumab (WO 01/00245), trastuzumab, y rituximab; inhibidores de la proteína quinasa Akt, tales como RX-0201; inhibidores de Proteína Quinasa C (PKC), tales como LY-317615 (WO 95/17182), y perifosine (US 2003171303); inhibidores de Raf/Map/MEK/Ras quinasa incluyendo sorafenib (BAY 43-9006), ARQ- 350RP, LERAFON, BMS-354825 AMG-548, y otros divulgados en WO 03/82272; inhibidores de quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR); inhibidores de Quinasa Dependiente de Células (CDK), incluyendo CYC-202 o roscovitina (WO 97/20842 y WO 99/02162); inhibidores de quinasa del receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas tales como CHIR- 258, 3G3 mAb, AG-13736, SU-11248 y SU6668; e inhibidores de Bcr-Abl quinasa y proteínas de fusión tales como STI- 571 o Gleevec® (imatinib).

(b) Antiestrógenos: tales como Moduladores del Receptor de Estrógeno Selectivo (SERMs), incluyendo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno; inhibidores de la aromataasa incluyendo Arimidex® o anastrozol; Subreguladores del Receptor de Estrógeno (ERDs) incluyendo Faslodex® o fulvestrant.

(c) Antiandrógenos: tales como flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetimida, cetoconazol, y corticoesteroides.

(d) Otros inhibidores tales como: inhibidores de la proteína farnesil transferasa incluyendo tipifarnib o R-115777 (US 2003134846 y WO 97/21701), BMS-214662, AZD-3409, y FTI-277; inhibidores de la topoisomerasa que incluyen merbarona y diflomotecan (BN-80915); inhibidores de la proteína de husillo de quinesina mitótica (KSP) incluyendo SB-743921 y MKI-833; moduladores del proteasoma tales como bortezomib o Velcade® (US 5,780,454), XL-784; e inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) incluyendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos I (NSAIDs).

(e) Fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer: tales como anastrozol (Arimidex®), bicalutamide (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), inyección de busulfán (Busulfex®), capecitabine (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil- 5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribine (Leustatin®), coclofosfamida (Cytosan® o Neosar®), citarabina, citosina arabinósido (Cytosar-U®), la inyección de liposomas citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomycin D, Cosmegan), clorhidrato de daunorubicina (Cerubidine®), inyección de liposomas de citrato de daunorubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efadex®), flutamida (Eulexin®), tezcatibina, Gemcitabina (difluorodesoxicitidina), hidroxiurea (Hydrea®),

- 5 Idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalan (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), milotarg, paclitaxel (Taxol®), Phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), teniposido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecan para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), y vinorelbina (Navelbine®).
- 10 (f) Agentes alquilantes tales como: VNP-40101M o cloretizina, oxaliplatino (US 4,169,846, WO 03/24978 y WO 03/04505), glufosfamida, mafosfamida, Etopophos (US 5,041,424), prednimustina; treosulfano; busulfán; irofluvén (acilfulvén); penclomedina; pirazoloacridina (PD-115934); O6-bencilguanina; decitabina (5-aza-2-desoxicitidina); Brostalicina; mitomicina C (MitoExtra); TLK-286 (Telcyta®); temozolomida; trabectedina (US 5,478,932); AP- 5280 (formulación platinato de cisplatino); porfiromicina; y clearazide (mecloretamina).
- (g) Agentes quelantes: tales como tetratiomolibdato (WO 01/60814); RP-697; T84.66 Quimérico (cT84.66); gadofosveset (Vasovist®); deferoxamina; y bleomicina opcionalmente en combinación con electroporación (EPT).
- 15 (h) Modificadores de la respuesta biológica: tales como moduladores inmunes, incluyendo estaurospina y análogos macrocíclicos de los mismos, incluyendo UCN-01, CEP-701 y midostaurina (véanse los documentos WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5,621,100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO 02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13506 y WO 88/07045); escualamina (WO 01/79255); DA-9601 (WO 98/04541 y US 6,025,387); alemtuzumab; interferones (por ejemplo, IFN-a, IFN-b etc.); interleucinas, específicamente IL-2 o aldesleucina, así como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, y las variantes biológicas activas de las mismas que tienen secuencias de aminoácidos mayores que 70% de la secuencia humana nativa; 20 altretamina (Hexalen®); SU 101 o leflunomida (WO 04/06834 y US 6,331,555); imidazoquinolinas tales como resiquimod e imiquimod (US 4,689,338, 5,389,640, 5,268,376, 4,929,624, 5,266,575, 5,352,784, 5,494,916, 5,482,936, 5,346,905, 5,395,937, 5,238,944, y 5,525,612); y SMIPs, incluyendo benzazoles, antraquinonas, tiosemicarbazonas, y triptantirinas (WO 04/87153, WO 04/64759, y WO 04/60308).
- 25 (i) Vacunas contra el cáncer: incluyendo Avicine® (Tetrahedron Lett. 26: 2269-70 (1974)); oregovomab (OvaRex®); Theratope® (STN-KLH); vacunas de melanoma; series GI-4000 (GI-4014, GI-4015 y GI-4016), que se dirigen a cinco mutaciones en la proteína Ras; GlioVax-1; MelaVax; Advexin® o INGN-201 (WO 95/12660); Sig/E7/LAMP-1, que codifica HPV-16 E7; Vacuna MAGE-3 o M3TK (WO 94/05304); HER-2VAX; ACTIVE, que estimula las células T específicas para los tumores; vacuna contra el cáncer GM-CSF; y vacunas basadas en Listeria monocitogenes.
- 30 (j) Terapia antisentido: incluyendo composiciones antisentido, tales como AEG-35156 (GEM-640); AP-12009 y AP-11014 (oligonucleótidos antisentido específicos para TGF-beta2-); AVI-4126; AVI-4557; AVI-4472; oblimersen (Genasense®); JFS2; aprinocarsen (WO 97/29780); GTI-2040 (oligo antisentido de ARNm de R² ribonucleótido reductasa) (WO 98/05769); GTI-2501 (WO 98/05769); oligodesoxinucleótidos antisentido de c-Raf encapsulados en liposomas (LErafAON) (documento WO 98/43095); y Sirna-027 (ARNm de VEGFR-1 direccionado a terapias basadas en ARNi).
- 35

Por lo tanto, en otra realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende;

- i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- ii) al menos un compuesto seleccionado de
- (a) inhibidores de quinasa,
- 40 (b) antiestrógenos,
- (c) antiandrógenos,
- (e) fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer,
- (f) agentes alquilantes,
- (g) agentes quelantes,
- 45 (h) modificadores de la respuesta biológica, y
- ii) uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y everolimus (Afinitor®).

En vista de su actividad inhibidora de la mTOR, los compuestos de la invención, bien sea solos o en combinación, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. En una realización, la invención se relaciona por lo tanto con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona de:

- 5 (a) inhibidores de la acetilcolinesterasa: tales como donepezilo (Aricept™), rivastigmina (Exelon™) y galantamina (Razadyne™);
- (b) antagonistas de glutamato: tales como memantina (Namenda™);
- (c) medicamentos antidepresivos: para bajo estado de ánimo e irritabilidad tales como citalopram (Celexa™), fluoxetina (Prozac™), paroxeina (Paxil™), sertralina (Zoloft™) y trazodona (Desyrel™);
- 10 (d) ansiolíticos: para la ansiedad, inquietud, comportamiento verbalmente disruptivo y resistencia, como lorazepam (Ativan™) y oxazepam (Serax™);
- (e) medicamentos antipsicóticos: para alucinaciones, delirios, agresividad, agitación, hostilidad y falta de cooperación, tales como el aripiprazol (Abilify™), clozapina (Clozaril™), haloperidol (Haldol™), olanzapina (Zyprexa™), quetiapina (Seroquel™), risperidona (Risperdal™) y ziprasidona (Geodon™);
- 15 (f) estabilizadores del humor: tales como la carbamazepina (Tegretol™) y divalproex (Depakote™);
- (g) agonistas nicotínicos alfa - 7;
- (h) antagonistas de mGluR5;
- (i) agonistas de H3; y
- (j) vacunas de terapia amiloide.
- 20 Así, en otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende;
- i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- ii) al menos un compuesto seleccionado de
- (a) inhibidores de la acetilcolinesterasa,
- (b) antagonistas del glutamato,
- 25 (c) medicamentos antidepresivos,
- (d) ansiolíticos,
- (e) medicamentos antipsicóticos,
- (f) estabilizadores del humor,
- (g) agonistas nicotínico alfa - 7,
- 30 (h) antagonistas de mGluR5,
- (i) agonistas de H3, y
- ii) uno o más excipiente, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Consecuentemente, la invención provee, en aspectos adicionales

- 35 ■ una combinación farmacéutica, por ejemplo, para uso en cualquiera de los métodos descritos aquí, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico, para la administración simultánea o secuencial.
- un producto de combinación que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico.
- 40 ■ un producto de combinación que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso en terapia, por ejemplo,

para uso en cualquiera de las terapias descritas aquí. En una realización, la terapia es el tratamiento o prevención del cáncer o de un trastorno neurodegenerativo. En otra realización, la terapia es el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer. En aún otra realización, la terapia es el tratamiento o prevención de la enfermedad de Huntington.

- 5 ■ una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, otro agente terapéutico, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- un método como el definido más arriba que comprende la coadministración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico, por ejemplo, como se indicó más arriba.
- 10 ■ una combinación farmacéutica, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la presente invención como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) otro agente terapéutico, por ejemplo, como se indica más arriba; por lo que tal kit puede comprender instrucciones para su administración.
- 15 Los siguientes ejemplos de compuestos de la presente invención ilustran la invención. Los métodos para preparar tales compuestos se describen de aquí en adelante.

EJEMPLOS

Abreviaturas

EtOAc	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
brs	singlete ancho
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CsF	fluoruro de cesio
d	doblete
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
DIPEA	di-isopropiletil amina
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOH	etanol
LC-MS	cromatografía líquida – espectrometría de masas
MeOH	metanol
m	multiplete
MS	espectrometría de masas
NEt ₃	triethylamina
RMN	resonancia magnética nuclear
¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protón
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio
PPh ₃	trifenil fosfina
s	singlete
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
EtOH	etanol
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
SiO ₂	sílica gel
MgSO ₄	sulfato de magnesio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
Pd	paladio
ac	acuoso
TBME	tertbutilmetiléter
mL	mililitro
LDA	diisopropilamina de litio
Ni-Raney	níquel Raney
ax	axial
eq	ecuatorial
MHz	megahertz
Rt	tiempo de retención
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio

Métodos analíticos

RMN: Los espectros de protones se registran en un espectrómetro Bruker Avance o espectrómetro Varian Oxford 400 a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se indican en ppm con respecto al dimetil sulfóxido (δ 2.50) o cloroformo (δ 7.26). Una pequeña cantidad de la muestra seca (2-5 mg) se disuelve en un solvente deuterado adecuado (1 mL).

5

LC/MS:

La muestra se disuelve en un solvente adecuado tal como MeCN, DMSO o MeOH y se inyecta directamente en la columna usando un manipulador de muestras automatizado. El análisis se realiza usando uno de los siguientes métodos:

10 Método 1 de LC-MS

Columna: Acquity HSS T3, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm;

Eluyente: Agua (+ 0.05% de ácido fórmico + 3.75 mM de acetato de amonio): acetonitrilo (+ 0.04% de ácido fórmico), de 98:2 a 2:98 en 1.4 min, mantener el 98% durante 0.75 min;

Tasa de flujo/Temperatura: 1.2 ml/min a 50°C.

15 Método 2 de LC-MS

Columna: Machery-Nagel Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.6 mm);

Solventes/Gradiente: A: 0.05% de TFA en agua; B: 0.05% de TFA en acetonitrilo; de 95% A/5% B a 5% A/95% B en 8min.

Tasa de flujo/Temperatura: 1.4 ml/min a 45°C.

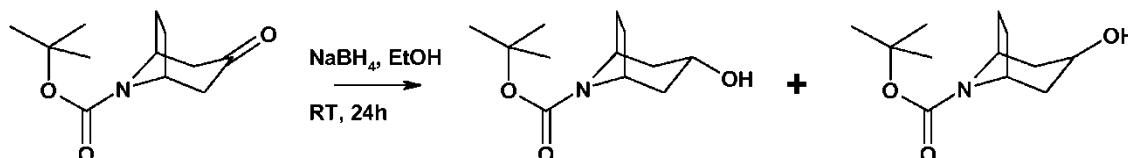
20 Síntesis de intermediarios amina

Los intermediarios amina son comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la literatura, o de una manera análoga, o se pueden preparar como se describe de aquí en adelante, o de una manera análoga.

Síntesis de intermediarios amina bicíclicos

Amina bicíclica 1: tert-butil éster de ácido 3-Hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

25

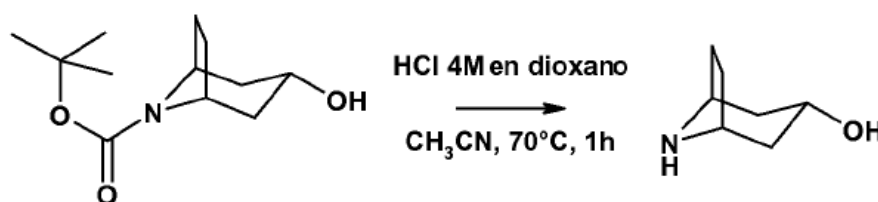


A una solución de tert-butil éster de ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1.03 g, 4.57 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó NaBH_4 gota a gota. La mezcla se agitó durante 4.5 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno, seguido por una segunda adición de NaBH_4 (0.36 g, 9.60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17.5 horas y se realizó una última adición de NaBH_4 (0.36 g, 9.60 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se agregó una solución saturada de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel usando ciclohexano/EtOAc como eluyente para producir, después de la evaporación, a los isómeros axiales y ecuatoriales (186 mg, 17.9%) y (205 mg, 19.7%) como sólidos de color blanco. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 4.57 (d, 1 H), 4.02 (m, 2H), 3.89 (d, 1 Hax), 1.89 - 1.71 (m, 5H), 1.65 - 1.54 (m, 1 H), 1.47 - 1.28 (m, 11H) y 4.60 (d, 1H) 3.99 (m, 2H), 3.91 (m, 1 Heq), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

30

35

Amina bicíclica 2: 8-Aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



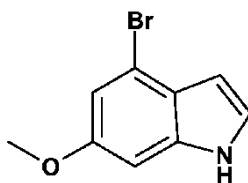
Una solución de HCl (4N en dioxano, 0.82 mL, 3.27 mmol) se agregó a una suspensión de tert-butil éster de ácido 3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico en acetonitrilo. La mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora, se enfrió y concentró. El producto (138 mg, 93%) se aisló como una sal de ácido clorhídrico. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 9.07 - 8.49 (m, 1 H), 3.94 (m, 2H), 3.85 (m, 1 H), 1.97 - 1.74 (m, 6H), 1.60 (t, 2H)

- 5 El isómero axial (137 mg, 93%) se preparó de la misma manera. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 9.01 - 8.44 (m, 1 H), 3.89 (m, 3H), 2.29 (d, 2H), 2.07 (dt, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H)

Síntesis de intermediarios indol

- 10 Los intermediarios indol o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la literatura, o de una manera análoga, o se pueden preparar como se describe de aquí en adelante, o de una manera análoga

Indol 1: 4-Bromo-6-metoxi-1H-indol



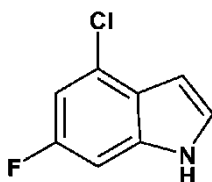
(a) N-(3-Bromo-5-metoxi-fenil)-N-hidroxi-acetamida

- 15 Se disolvió 3-Bromo-5-nitroanisol (1.5 g, 6.46 mmol) en 20 mL de 1,2-dicloroetano y 20 mL de etanol, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron Ni-Raney (30 mg) e hidrato de hidrazina (0.79 mL, 12.9 mmol) dentro de 10 minutos, y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, cuando se agregaron 50 mg de Ni-Raney. Después de agitar durante 16 horas, se agregaron otros 50 mg de Ni-Raney, y después de agitación adicional durante 4 horas, se agregaron otros 50 mg de Ni-Raney. La agitación se continuó durante 4 horas a temperatura ambiente, cuando el material de partida ha desaparecido por completo. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proveer N-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-N-hidroxi-amina como un sólido, el cual se disolvió en 80 ml de tolueno. Se agregó bicarbonato de sodio (597 mg, 7.11 mmol), seguido por cloruro de acetilo (0.51 mL, 7.11 mol). La agitación a temperatura ambiente se continuó durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (40 g SiO₂; EtOAc/heptano en un gradiente de 5/95 a 1/3) para producir el compuesto del título como un sólido (360 mg, 21% en 2 etapas). LC-MS a 254 nm; [M+H] 260.0/262.1; Rt 0.82 min; (método 1 de LCMS). ¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆): 10.85 (brs, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
- 20
- 25

(b) 4-Bromo-6-metoxi-1H-indol

- 30 Se disolvió N-(3-Bromo-5-metoxi-fenil)-N-hidroxi-acetamida (360 mg, 1.384 mmol) en acetato de vinilo (1.92 mL, 20.8 mmol), y se agregó Li₂PdCl₄ (18.2 mg, 69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera; la capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido, el cual se disolvió en 20 mL de MeOH. Se agregó NaOH acuoso 1N (2.61 mL, 2.61 mmol), y la reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de HCl acuoso 2 N (1.3 mL, 2.6 mmol), seguido por adición de 500 mg de Na₂CO₃. Después de la adición de 50 mL de EtOAc, las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (20 g SiO₂, EtOAc/heptano en un gradiente de 0/100 a 1/4) para producir el compuesto del título como un líquido (145 mg, 46% en 2 etapas). ¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆): 11.26 (brs, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H).
- 35

Indol 2: 4-Cloro-6-fluoro-1H-indol



- 40 (a) 1-Cloro-3-fluoro-5-nitro-benceno

Se suspendió perborato de sodio tetrahidrato (7.69g, 50.0 mmol) en 30 mL de ácido acético, y esta suspensión se calentó hasta 55 °C. Se disolvió 3-Cloro-5-fluoroanilina (1.46g, 10 mmol) en 20 mL de ácido acético y se agregó

dentro de hora. La reacción se agitó durante 1 hora a 55 °C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron 300 mL de TBME se agregó, y la mezcla de reacción se filtró. La capa orgánica se lavó con salmuera, seguido por 20 mL de Na₂S₂O₃ acuoso, seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (40 g SiO₂; ciclohexano) para producir el compuesto del título como un sólido (320 mg, 18%). ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): 8.20 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

(b) N-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-N-hidroxi-acetamida

Se disolvió 1-Cloro-3-fluoro-5-nitro-benceno (320 mg, 1.82 mmol) en 5 mL de 1,2-dicloroetano y 5 mL de etanol, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron Ni-Raney (30 mg, 2.0 mmol) e hidrato de hidrazina (0.11 mL, 1.82 mmol) en 10 minutos, y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, cuando se agregaron 50 mg de Ni-Raney. Después de agitar durante 16 horas, se agregaron otros 50 mg de Ni-Raney, y después de agitación adicional durante 4 horas, se agregaron otros 50 mg de Ni-Raney. La agitación se continuó durante 4 horas a temperatura ambiente, cuando el material de partida ha desaparecido por completo. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proveer N-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-N-hidroxiacetamida como un sólido, el cual se disolvió en 15 ml de tolueno. Se agregó bicarbonato de sodio (160 mg, 1.91 mmol), seguido por cloruro de acetilo (136 mL, 1.91 mmol) en 0.5 mL de tolueno. La agitación a temperatura ambiente se continuó durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (40 g SiO₂; EtOAc/heptano en un gradiente de 5/95 to 1/3) para producir el compuesto del título como un sólido (214 mg, 53% en 2 etapas). LC-MS a 254 nm; [M+H]⁺ 204.1; Rt 0.83 min; (método 1 de LCMS). ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 2.24 (s, 3H).

(c) 4-Cloro-6-fluoro-1H-indol

Se disolvió N-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-N-hidroxi-acetamida (200 mg, 982 μmol) en acetato de vinilo (1.81 mL, 19.6 mmol), y se agregó Li₂PdCl₄ (25.7 mg, 98 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 hr a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera; la capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido, el cual se disolvió en 8 mL de MeOH. Se agregó NaOH acuoso 1 N (1.89 mL, 1.89 mmol), y la reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de HCl acuoso 2 N (0.95 mL, 1.9 mmol), seguido por adición de 300 mg de Na₂CO₃. Después de la adición de 50 mL de EtOAc, las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (12 g SiO₂; EtOAc/heptano en un gradiente de 0/100 a 1/4) para producir el compuesto del título como un líquido (72 mg, 45% en 2 etapas). ¹H-NMR (DMSO-d₆): 11.52 (brs, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.45 (d, 1H).

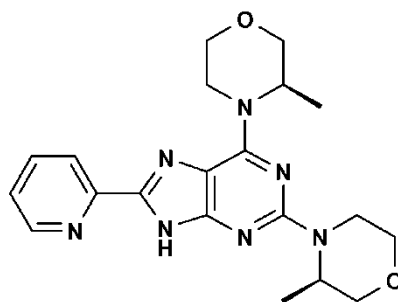
Síntesis de intermediarios éster borónico

Los intermediarios éster borónicos usados en la preparación de compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la literatura, o de una manera análoga, o se pueden preparar como se describe de aquí en adelante, o de una manera análoga.

Éster borónico 1: 6-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

A una solución de 4-bromo-6-metoxi-1H-indol (200 mg, 885 μmol) en dioxano (5 mL) se agregó bajo argón bis(pinacolato)diboro (247 mg, 973 μmol) seguido por triciclohexilfosfina (14.9 mg, 53 μmol), bis(dibencilidenoacetona) Pd (15.3 mg, 27 μmol) y acetato de potasio (130 mg, 1.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 65 °C bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó entonces por adición de 30 mL de EtOAc y 20 mL de salmuera. Los solventes orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (20 g de SiO₂, tertbutilmetiléter/heptano en una relación de 3/7) para dar el producto (190 mg, 79%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.89 (brs, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

Ejemplo 1: 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina



a) 2-Cloro-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina

Se disolvieron 2,6-Dicloro-9H-purina (2.36 g, 12.5 mmol), clorhidrato de (R)-3-metilmorfolina (1.89 g, 13.8 mmol), y diisopropiletilamina (5.46 mL, 31.3 mmol) en 15 mL de isopropanol, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 75 °C. La mezcla de reacción se diluyó entonces con 200 mL de CH₂Cl₂. Los solventes orgánicos se lavaron con Na₂CO₃ acuoso, seguido por agua y salmuera. El secado sobre Na₂SO₄, el filtrado y concentración bajo presión reducida dieron un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (150 g SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH/aq NH₃ en una relación de 96/4/0.1) para dar el producto como un sólido (2.87 g, 91%). LC-MS a 254 nm; [M+H] 254.1/256.1; Rt 0.72 min; (método 1 de LCMS). ¹H RMN (DMSO-d₆): 13.25 (1H, brs), 8.17 (1H, s), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.51 (ddd, 1H), 1.31 (d, 3H)

b) 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina

Se agitaron 2-Cloro-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (1.02 g, 4 mmol), diisopropiletilamina (1.40 mL, 8 mmol), y clorhidrato de (R)-3-metilmorfolina (826 mg, 6 mmol) en 2-butanol (5 mL) en un tubo de microondas cerrado bajo argón a 50 °C, hasta que se disolvieron todos los ingredientes. La reacción se agitó entonces a 180 °C durante 100 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se diluyó con 200 mL de CH₂Cl₂.

La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso y salmuera. El secado sobre Na₂SO₄, el filtrado y concentración bajo presión reducida dieron un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (120 g SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ acuoso en un gradiente con una relación de 100/0/0.1 a 94/6/0.1) para dar el producto como una espuma (1.11 g, 87%). LC-MS a 254 nm; [M+H] 319.0; Rt 0.71 min; (método 1 de LCMS). ¹H RMN (DMSO-d₆): 12.44 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.51 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.50 (ddd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.07 (ddd, 1H), 1.27 (d, 3H) 1.15 (d, 3H).

c) 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina

Se disolvió 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (600 mg, 1.89 mmol) en EtOAc (25 mL) bajo argón. Después de la adición de 3,4-dihidro-2H-pirano (172 µl, 1.89 mmol), anhídrido de ácido trifluoro acético (27 ml, 188 mmol), y ácido trifluoro acético (319 µl, 4.15 mmol), la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C. Después de 6 horas, se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (1.44 mL, 15.7 mmol). La reacción se agitó entonces durante 22 horas a 70 °C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron 500 mg de Na₂CO₃ sólido y la agitación se continuó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (40 g SiO₂, heptano/EtOAc en un gradiente de 9/1 a 2/3) para dar el producto como una espuma (600 mg, 79%).

LC-MS a 254 nm; [M+H] 403.3; Rt 1.11 min; (método 1 de LCMS).

d) 8-Bromo-2,6-bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina

Se disolvió diisopropilamina (290 µl, 2.04 mmol) en 4 mL de THF a -60 °C, cuando se agregó butil litio en hexano (1.27 mL, 2.04 mmol) para formar LDA. Se disolvió 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (585 mg, 1.45 mmol) en 8 mL de THF y se agregó a la mezcla de reacción a -78 °C en 10 minutos. La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Se agregó dibromotetracloroetano (947 mg, 2.91 mmol) en 4 mL de THF en 10 minutos. La reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 80 mL de EtOAc y 50 mL de salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (30 g SiO₂, heptano/TBME en una relación 7/3) para dar el producto como una espuma (546 mg, 78%). LC-MS at 254 nm; [M+H] 481.3/483.2; Rt 1.37 min; (método 1 de LCMS). ¹H RMN (DMSO-d₆): 5.50 (dd, 1H), 5.4-4.5 (brs, 2H), 4.48 (brs, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 3H), 3.5-3.0 (brs, 1H), 3.46 (ddd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.96 (d, 1H), 1.78 (d, 1H), 1.70-1.48 (m, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).

e) 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina

Se disolvió 8-Bromo-2,6-bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (40 mg, 83 μ mol) en 2 mL de tolueno bajo argón en un vial de microondas, y se agregaron 2-(tributylestanil)-piridina (36 mg, 83 μ mol) y Pd(PPh₃)₄ (4.8 mg, 4.2 μ mol). El vial de microondas se tapó, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 120 °C. El vial se enfrió hasta temperatura ambiente y se abrió. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (12 g SiO₂, heptano/TBME en un gradiente de 4/1 a 2/3) para dar el producto como un sólido (35 mg, 88%). LC-MS a 254 nm; [M+H] 480.3; Rt 1.34 min; (método 1 de LCMS). ¹H RMN (DMSO-d₆): 8.68 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.58-4.48 (m, 1 H), 4.18 (dd, 1 H), 3.99-3.86 (m, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1 H), 3.64-3.56 (m, 1 H), 3.5-3.0 (brs, 1 H), 3.55-3.39 (m, 3H), 3.28-3.17 (m, 1 H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.65-1.45 (m, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.18 (d, 3H).

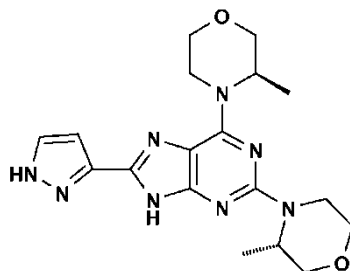
f) 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina

Se disolvió 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (33 mg, 69 μ mol) en 3 mL de THF. Se agregó HCl acuoso 2N (344 μ l, 688 μ mol), y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 100 mg de Na₂CO₃ y 10 mL de CH₂Cl₂, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (12 g SiO₂, heptano/EtOAc en un gradiente de 100/0 a 3/2) para dar el producto como un sólido (24 mg, 88%).

LC-MS a 254 nm; [M+H] 396.3; Rt 1.03 min; (método 1 de LCMS).

¹H RMN (DMSO-d₆): 12.98 (s, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.12 (d, 1H), 7.89 (ddd, 1H), 7.40 (ddd, 1 H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.57 (dd, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 4.0-3.0 (brs, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.89 (dd, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H), 3.53 (ddd, 1H), 3.41 (ddd, 1H), 3.09 (ddd, 1H), 1.30 (d, 3 H) 1.17 (d, 3 H)

Ejemplo 2: 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina



a) 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina

Se agitaron 2-Cloro-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (712 mg, 2.81 mmol), diisopropiletilamina (0.98 mL, 5.61 mmol), y clorhidrato de (S)-3-metilmorfolina (579 mg, 4.21 mmol) en 2-butanol (3 mL) en un tubo de microondas de 5 mL cerrado bajo argón a 50 °C, hasta que se disolvieron todos los ingredientes. La reacción se agitó entonces a 175 °C durante 48 horas. La capa orgánica se diluyó con 200 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. El secado sobre Na₂SO₄, el filtrado y la concentración bajo presión reducida dieron un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (40 g SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH/aq NH₃ en un gradiente de 100/0/0.1 a 90/10/0.1) para dar el producto como un sólido (588 mg, 66%).

LC-MS a 254 nm; [M+H] 319.2; Rt 0.70 min; (método 1 de LCMS).

¹H RMN (DMSO-d₆): 12.42 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.50 (dd, 1H), 4.09 (d, 1 H), 4.0-3.0 (brs, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.87 (d, 1 H), 3.71 (d, 1 H), 3.67 (d, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1H), 3.48 (ddd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.05 (ddd, 1H), 1.24 (d, 3 H) 1.12 (d, 3 H).

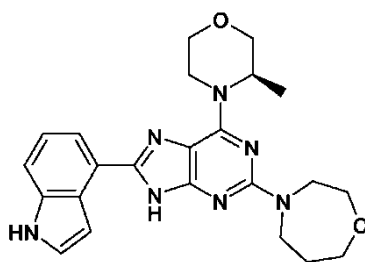
b) 8-Bromo-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina

Se disolvieron 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (786 mg, 2.47 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL). Se agregó lentamente bromo (0.16 mL, 3.09 mmol) diluido en 2 mL de CH₂Cl₂ en 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregó Na₂S₂O₃ acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con salmuera y NaHCO₃ acuoso. El secado sobre Na₂SO₄, el filtrado y la concentración bajo presión reducida dieron un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (40 g SiO₂, heptano/EtOAc en un gradiente de 2/3 a 4/1) para dar el producto como una espuma (455 mg, 46%). LC-MS a 254 nm; [M+H] 399.1/397.2; Rt 0.94 min; (método 1 de LCMS).

c) 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina

Se disolvió 8-Bromo-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (50 mg, 126 μ mol) en dimetoxietano (2 mL) y agua (0.2 mL), seguido por adición de ácido 1 H-pirazol-3-ilborónico (21.1 mg, 189 μ mol), PdCl₂(dppf) (9.21 mg, 13 mmol) y NEt₃ (53 μ l, 378 μ mol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (12 g SiO₂, EtOAc) para dar el producto (19 mg, 39% de rendimiento). LC-MS a 254 nm; [M+H] 385.3; Rt 0.81 min; (método 1 de LCMS). ¹H RMN (DMSO-d₆): 13.13 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 1.26 (d, 3H) 1.15 (d, 3H)

10 **Ejemplo 3:** 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-9H-purina



a) 8-Bromo-2-cloro-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina

15 A una solución de 2-cloro-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (950 mg, 3.74 mmol) en CH₂Cl₂ (19 mL) se agregó bromo (0.23 mL, 4.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se agregó tiosulfato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (gradiente 0-70% EtOAc/ciclohexano) para producir el producto como un sólido de color blanco (495 mg, 39%). LCMS a 254 nm; [M+H] 334.1; Rt 0.89 min; (método 1 de LCMS). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 14.09 (br. s., 1H), 5.4-4.9 (m, 2H) 3.96 (d, 1H) 3.75 (d, 1H) 3.65 (dd, 1H) 3.42 - 3.57 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 1.29 (d, 3H) b)

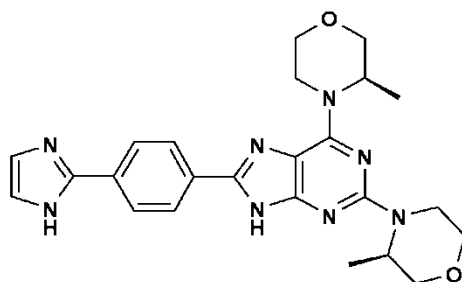
b) 2-Cloro-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina

25 En un tubo sellado, a una solución de 8-bromo-2-cloro-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (495 mg, 1.49 mmol) en CH₃CN/H₂O (11/1.1 mL) se agregó fluoruro de cesio (452 mg, 2.98 mmol), ácido indol-4-borónico (266 mg, 1.64 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (172 mg, 0.15 mmol). Entonces, la reacción se llevó a cabo bajo irradiación de microondas a 160°C durante 30 min. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (gradiente 20-100% EtOAc/ciclohexano) para proveer 2-cloro-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (350 mg, 63.8%) como un sólido de color amarillo pálido. LC-MS a 254 nm; [M+H] 369.2; R t 1.00 min; (método 1 de LCMS). (400 MHz, DMSO-d₆): 13.59 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.38-7.20 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.79 - 3.88 (m, 1H), 3.69 - 3.79 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 1.41 (d, 3H)

c) 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-9H-purina

35 A la solución de 2-cloro-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (50 mg, 0.14 mmol) en 1-butanol (300 μ L) se agregó 1,4-oxazepano (20.6 mg, 0.20 mmol), seguido por DIPEA (47.4 μ L, 0.27 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 24 horas. Al término de la reacción, la solución se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (gradiente 30-100% EtOAc/ciclohexano) para proveer 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-6-morfolin-4-il-9H-purina (35 mg, 59%) como un sólido de color beis. LC-MS a 254 nm; [M+H] 432.3; Rt 1.00 min; (método 1 de LCMS). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12.47 (br. s., 1H), 11.00 (br. s., 1H), 7.67 (d, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.16 (t, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.23 - 1.18 (m, 3H) μ

Ejemplo 4: 8-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina



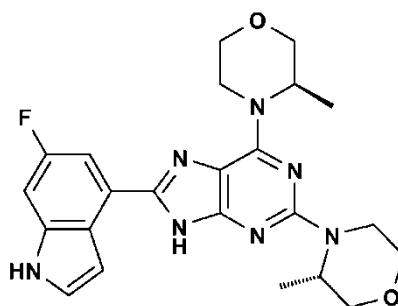
a) 8-Bromo-2,6-bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina

Se disolvió 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (637 mg, 2 mmol) en 50 mL de CH₂Cl₂ y se agitó bajo argón. Se disolvió bromo (124 µl, 2.4 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ y se agregó en 2 minutos. La reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 5 mL de Na₂S₂O₃ acuoso, la mezcla se agitó durante 15 minutos, y los solventes orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera y NaHCO₃ acuoso, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (40 g SiO₂, heptano/EtOAc en un gradiente de 2/3 a 4/1) para dar una espuma (422 mg, 53%). ¹H RMN (DMSO-d₆): 13.20 (1H, brs), 5.4-4.5 (brs, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.48 (ddd, 1H), 3.41 (ddd, 1H), 3.4-3.1 (brs, 1H), 3.07 (ddd, 1H), 1.26 (d, 3H), 1.15 (d, 3H)

b) 8-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina

Se disolvió 8-Bromo-2,6-bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (99 mg, 250 µmol) en 2 mL de acetonitrilo y 0.2 mL de agua bajo argón. Se agregaron ácido 4-(1H-imidazol-2-il)fenil borónico (58.7 mg, 313 µmol), CsF (57 mg, 375 µmol), y Pd(PPh₃)₄ (28.9 mg, 25 µmol). La suspensión se agitó a 50 °C durante 10 minutos en un vial de microondas cerrado. Luego se irradió durante 40 minutos en un aparato de microondas a 150 °C. El vial se enfrió y se destapó, y la mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de CH₂Cl₂ y 10 mL de isopropanol. Los solventes orgánicos se lavaron con salmuera y NaHCO₃ acuoso, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (40 g SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ acuoso en un gradiente de 100/0/0.1 a 90/10/0.1) para dar el producto como un sólido (58 mg, 48%). LC-MS a 254 nm; [M+H] 461.3; Rt 0.76 min; (método 1 de LCMS). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): 13.03 (s, 1 H), 12.62 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.02 (d, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.55 (dd, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 4.0-3.0 (brs, 1 H), 3.99 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.55 (ddd, 1H), 3.45 (ddd, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 1.32 (d, 3 H), 1.19 (d, 3 H)

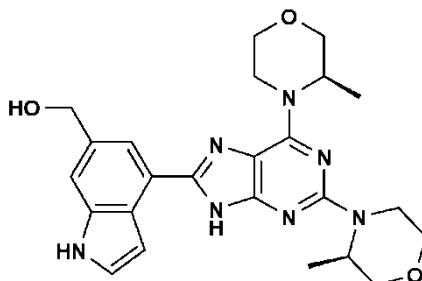
Ejemplo 5: 8-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina



Se disolvió 4-Cloro-6-fluoro-1 H-indol (72 mg, 0.42 mmol) en 4 mL de dioxano bajo argón. Se agregaron Bis(pinacolato) diboro (198 mg, 778 µmol), triciclohexilfosfina (19.8 mg, 71 µmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (20.3 mg, 35 µmol), y acetato de potasio (104 mg, 1.06 mmol) bajo argón. La reacción se agitó durante 24 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 30 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 20 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se filtró a través de una columna (40 g SiO₂; EtOAc/ heptano en un gradiente de 0/100 a 12/88) para producir una mezcla, que se concentró bajo presión reducida, y luego se disolvió en 2 mL de acetonitrilo y 0.2 mL de agua bajo argón. Se agregó 8- Bromo-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina (100 mg, 153 µmol), seguido por fluoruro de cesio (25.8 mg, 170 µmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (26 mg, 23 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 135 °C durante 2 horas en un vial sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 40 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (10 g SiO₂; tertbutilmetiléter) para dar el compuesto del título como una espuma (36 mg, 19% en 2 etapas). LC-MS a 254 nm; [M+H] 452.3; Rt 1.06 min; (método 1 de LCMS). ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): 12.95 (s, 1 H), 11.33 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.56 (d, 1 H), 4.17 (d, 1 H), 4.0-3.0 (brs, 1 H), 4.00 (d, 1 H), 3.91

(d, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.60 (d, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 3.44 (dd, 1 H), 3.11 (ddd, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.18 (d, 3H).

Ejemplo 6: {4-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1H-indol-6-il}-metanol



5

Se disolvió metil éster de ácido 4-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1H-indol-6-carboxílico (ejemplo 32, 72 mg, 146 μ mol) en 10 ml THF bajo argón. Se agregó LiAlH_4 1 N en THF (0.22 mL, 0.22 mmol) a 5 °C, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de Na_2SO_4 saturado acuoso (1 mL). La mezcla se diluyó con 30 mL de CH_2Cl_2 y 3 mL de isopropanol. Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (12 g SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ en un gradiente de 100/0 a 88/12) para dar el producto como un sólido (58 mg, 84%). LC-MS a 254 nm; $[\text{M}+\text{H}]$ 464.3; Rt 0.88 min; (método 1 de LCMS). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.83 (s, 1 H), 11.22 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 5.16 (t, 1 H), 4.61 (d, 2H), 4.55 (dd, 1 H), 4.19 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.59 (dd, 1H), 3.56 (ddd, 1H), 3.44 (ddd, 1H), 3.10 (ddd, 1H), 1.35 (d, 3 H), 1.17 (d, 3 H)

Ejemplos 7 a 32

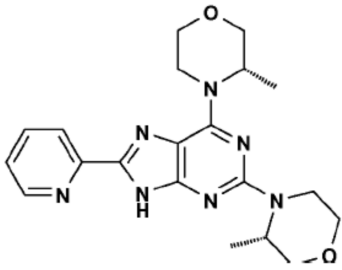
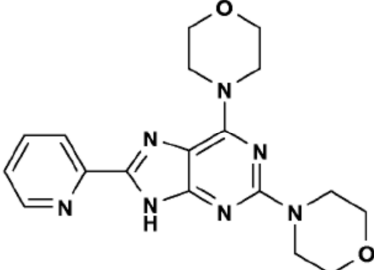
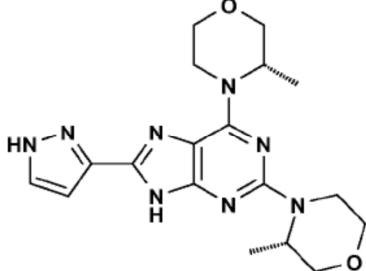
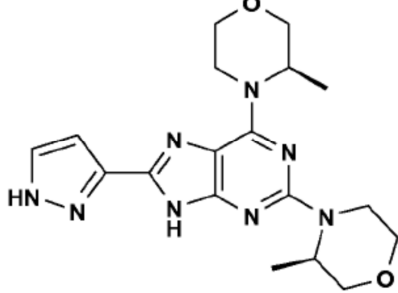
Los Ejemplos 7 a 9 en la Tabla 2 a continuación se pueden hacer usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo1 usando el intermediario ácido borónico o éster borónico apropiado.

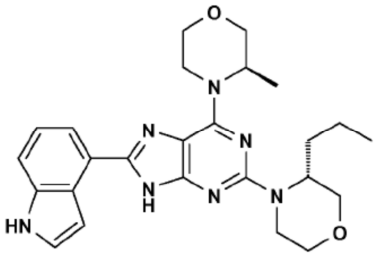
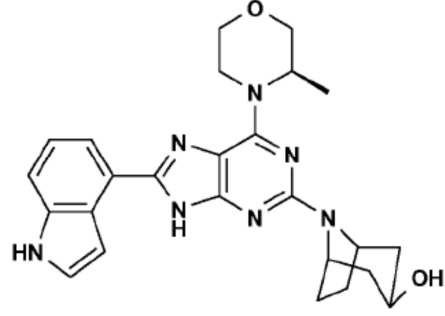
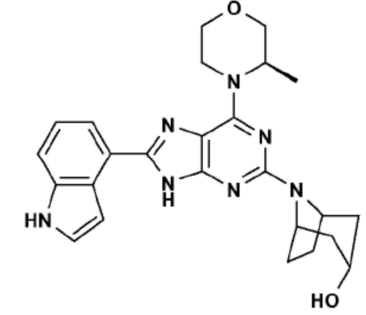
Los Ejemplos 10 a 11 en la Tabla 2 a continuación se pueden hacer usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo2 usando el intermediario ácido borónico o éster borónico apropiado.

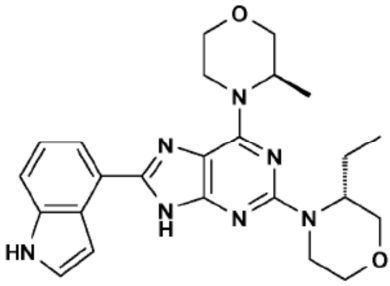
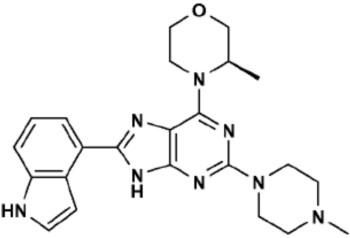
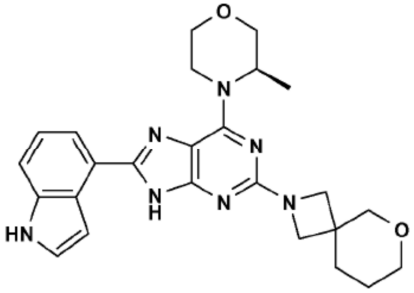
Los Ejemplos 12 a 26 en la Tabla 2 a continuación se pueden hacer usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo3 usando el intermediario ácido borónico o éster borónico apropiado.

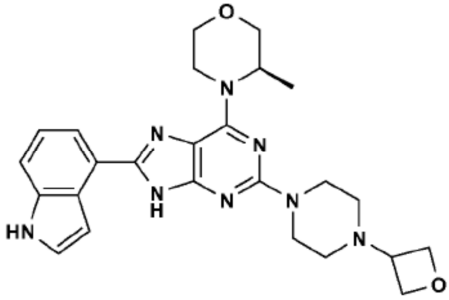
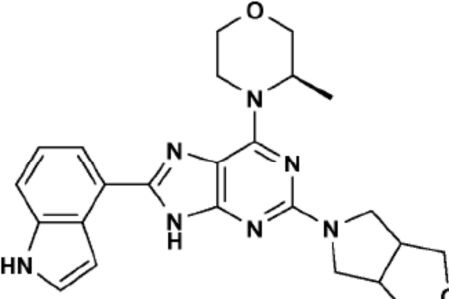
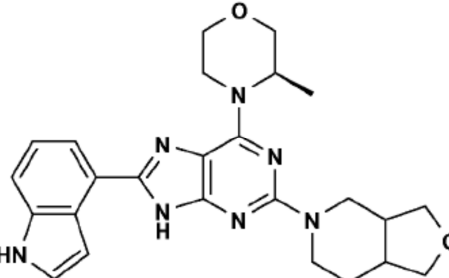
Los Ejemplos 27 a 32 en la Tabla 2 a continuación se pueden hacer usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo4 usando el intermediario ácido borónico o éster borónico apropiado.

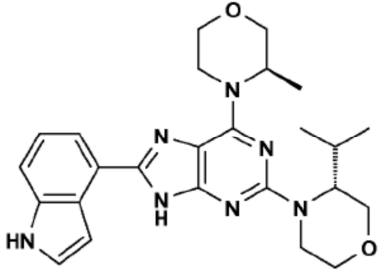
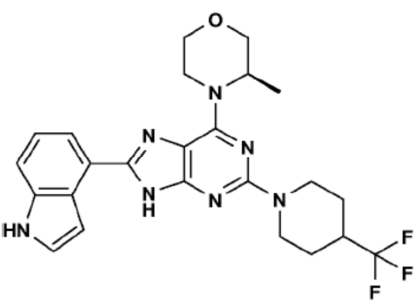
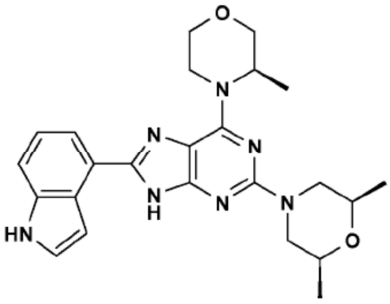
Ejemplo Número	Estructura y Nombre	^1H RMN	LC/MS
7	<p>2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina</p>	^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.00 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.14 (d, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.59 (dd, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.59 (dd, 1H), 3.56 (ddd, 1H), 3.43 (ddd, 1H), 3.11 (ddd, 1H), 1.31 (d, 3 H) 1.18 (d, 3 H)	<p>Método 1</p> <p>Tiempo de Retención: 1.06 min</p> <p>Masa (ES+): 396.4</p>

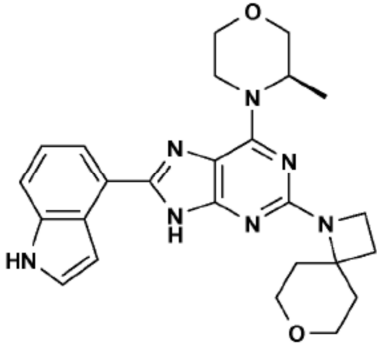
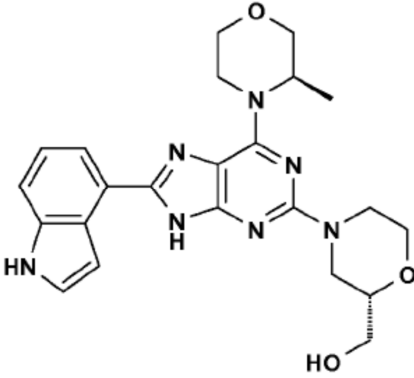
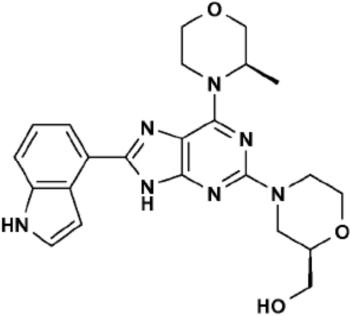
Ejemplo Número	Estructura y Nombre	¹ H RMN	LC/MS
8	 <p>2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):12.99 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.89 (ddd, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.56 (dd, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H), 3.53 (ddd, 1H), 3.41 (ddd, 1H), 3.09 (ddd, 1H), 1.30 (d, 3 H) 1.16 (d, 3 H)	<p>Método 1</p> <p>Tiempo de Retención:1.04 min</p> <p>Masa (ES+): 396.4</p>
9	 <p>2,6-Di-morfolin-4-il-8-piridin-2-il-9H-purina</p>		<p>Método 2</p> <p>Tiempo de Retención:4.38 min</p> <p>Masa (ES+): 367.95</p>
10	 <p>2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):13.13 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.6-4.47 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.59 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 1.29 (d,3H) 1.17 (d,3H)	<p>Método 1</p> <p>Tiempo de Retención:0.81 min</p> <p>Masa (ES+): 385.3</p>
11	 <p>2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):13.12 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 7.82 (d, 1 H), 6.74 (d, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.08 (ddd, 1H), 1.27 (d, 3 H), 1.15 (d, 3 H)	<p>Método 1</p> <p>Tiempo de Retención:0.81 min</p> <p>Masa (ES+): 385.3</p>

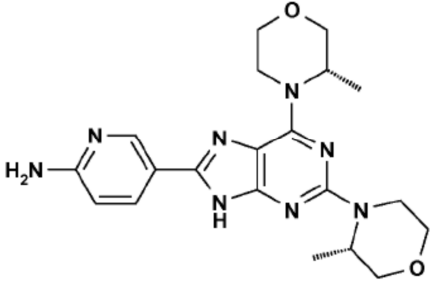
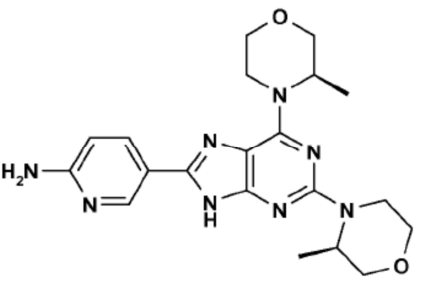
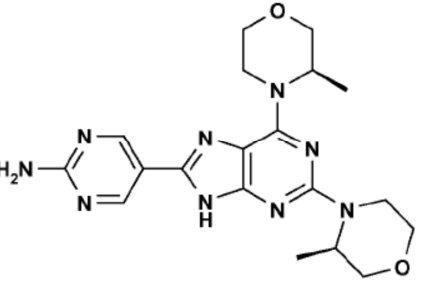
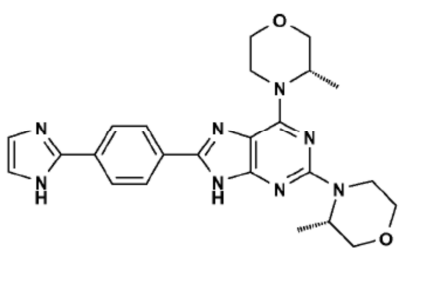
Ejemplo Número	Estructura y Nombre	¹ H RMN	LC/MS
12	 <p data-bbox="323 683 820 739">8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-((R)-3-propil-morfolin-4-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.77 (br. s., 1 H), 11.28 (br. s., 1H), 7.66 (d, 1 H), 7.46 -7.43 (m, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 5.6-5.4 (s, 1 H), 5.1-4.8 (m, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.59 -3.48 (m, 2H), 3.45 -3.35 (m, 1H), 3.31 (br. s., 1H), 3.10 (td, 1H), 1.75 -1.68 (m, 1H), 1.60 -1.53 (m, 1H), 1.37-1.20 (m, 5H), 0.89 (t, 3H)	Método 1 Tiempo de Retención:1.17 min Masa (ES+): 462.3
13	 <p data-bbox="323 1164 820 1220">8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.93 (s, 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 -7.44 (m, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.16 (t, 1H), 5.5-5.0 (m, 1H), 4.56 (br. s., 2H), 4.36 (d, 1H), 4.07 -3.95 (m, 3H), 3.84 -3.71 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 1H), 1.94 (d, 2H), 1.82 -1.66 (m, 4H), 1.66 -1.49 (m, 2H), 1.45 -1.31 (m, 3H)	Método 1 Tiempo de Retención:0.85 min Masa (ES+): 460.4
14	 <p data-bbox="323 1646 820 1702">8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.87 (s, 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.66 (d, 1H), 7.50 -7.40 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.6-5.0 (m, 1H), 4.58-4.46 (m, 3H), 4.07 -3.94 (m, 2H), 3.88 (br. s., 1H), 3.85 -3.68 (m, 2H), 3.58 (t, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 2.14-2.06 (d, 2H), 2.94 -1.79 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.36 (d, 3H)	Método 1 Tiempo de Retención:0.86 min Masa (ES+): 460.3

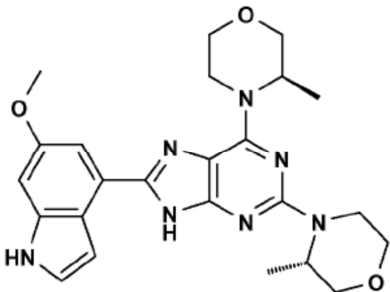
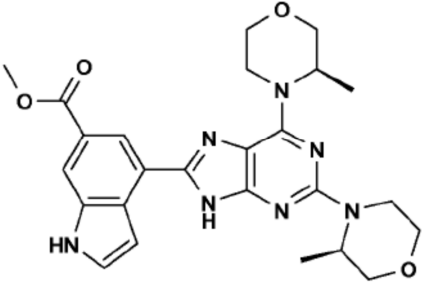
Ejemplo Número	Estructura y Nombre	¹ H RMN	LC/MS
15	 <p data-bbox="323 667 799 728">2-((R)-3-Etil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.79 (s, 1H), 11.27 (br. s., 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 -7.42 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.14 (t, 1H), 5.7- 4.7 (m, 2H), 4.37 (t, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.88-3.77 (m, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.62 -3.47 (m, 2H), 3.42 (td, 2H), 3.12 -3.06 (m, 1H), 1.79 -1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.40 -1.29 (m, 3H), 0.87 (t, 3H)	Método 1 Tiempo de Retención:1.07 min Masa (ES+): 448.3
16	 <p data-bbox="323 1041 818 1102">8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.81 (s, 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 -7.43 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.6-5.0 (m, 2H), 3.99 (dd, 1H), 3.82 -3.76 (m, 1H), 3.75 -3.65 (m, 3H), 3.58- 3.53 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.40 (t, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.39 -2.27 (m, 4H), 2.26 -2.10 (m, 3H), 1.34 (d, 3H)	Método 1 Tiempo de Retención:0.69 min Masa (ES+): 433.3
17	 <p data-bbox="323 1500 818 1561">8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(6-oxa-2-aza-espiro[3.5]non-2-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.95 (s, 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.46 -7.40 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.14 (t, 1 H), 5.65-4.85 (m, 2H), 4.00 -3.95 (m, 1H), 3.81 -3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 3H), 3.65 -3.59 (m, 4H), 3.57-3.44 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 1.83 -1. 68 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.34 (d, 3H)	Método 1 Tiempo de Retención:0.97 min Masa (ES+): 460.3

Ejemplo Número	Estructura y Nombre	¹ H RMN	LC/MS
18	 <p>8-(1H-Indol-4-yl)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9H-purina</p>	<p>NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 12.83 (s, 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 -7.42 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.15 (t, 1H), 5.75-4.70 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.99 (dd, 1 H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.75 -3. 64 (m, 5 H), 3.62 -3. 51 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.30 (t, 4H), 1.34 (d, 3H)</p>	<p>Método 1 Tiempo de Retención:0.72 min Masa (ES+): 475.3</p>
19	 <p>8-(1H-Indol-4-yl)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(tetrahydro-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-9H-purina</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12.89 (s, 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.48 -7.44 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.7-4.2 (m, 2H), 4.01 (dd, 1 H), 3.89 -3.79 (m, 3H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.62 -3.55 (m, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)</p>	<p>Método 1 Tiempo de Retención:0.88 min Masa (ES+): 446.3</p>
20	 <p>2-(Hexahidro-furo[3,4-c]piridin-5-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):12.81 (s, 1H), 11.29 (br. s., 1H), 7.69-7.64 (m,1H), 7.49 -7.44 (m, 2H), 7.27 (br. s., 1H), 7.16 (t, 1H), 5.6-4.8 (m, 2H), 3.98 -3.90 (m, 1H), 3.84 -3.71 (m, 6H), 3.62 -3.54 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 3H), 3.33 -3.30 (m, 1H), 2.49 -2.33 (m, 2H), 1.77 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.36 (d, 3H)</p>	<p>Método 1 Tiempo de Retención:0.95 min Masa (ES+): 460.3</p>

Ejemplo Número	Estructura y Nombre	¹ H RMN	LC/MS
21	 <p>8-(1H-Indol-4-il)-2-((R)-3-isopropil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.75 (s, 1H), 11.27 (br. s., 1H), 7.64 (d, 1H), 7.38 -7.45 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.2-4.7 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.98 -3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.74 -3.69 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.43 -3.35 (m, 2H), 3.32 -3.21 (m, 1H), 3.09 (td, 1H), 2.48 -2.30 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.77 (d, 3H)	Método 1 Tiempo de Retención: 1.12 min Masa (ES+): 462.3
22	 <p>8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.84 (br. s., 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.15 (t, 1H), 5.7-5.3 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.82 -3.77 (m, 1H), 3.76 -3.70 (m, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.37 (br. s., 1H), 2.86 (t, 2H), 2.64-2.56 (m, H), 1.83 (d, 2H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.34 (d, 3H)	Método 1 Tiempo de Retención: 1.24 min Masa (ES+): 486.3
23	 <p>2-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.83 (br. s., 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.15 (t, 1H), 5.5-5.0 (m, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.60 -3.52 (m, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 1.15 (d, 6H)	Método 1 Tiempo de Retención: 1.1 min Masa (ES+): 448.3

Ejemplo Número	Estructura y Nombre	¹ H RMN	LC/MS
24	 <p data-bbox="325 763 820 819">8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(7-oxa-1-aza-espiro[3.5]non-1-il)-9H-purina</p>	<p data-bbox="863 568 1222 819">¹H RMN (600 MHz, CHLOROFORM-d): 8.42 (br. s., 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.31 -7.26 (m, 2H), 4.17 -4.07 (m, 3H), 4.01 (dd, 3H), 3.88 (d, 2H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.43 (t, 3 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.25 (t, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.51 (br. s., 3H)</p>	<p data-bbox="1254 600 1414 819">Método 1 Tiempo de Retención:0.92 min Masa (ES+): 460.3</p>
25	 <p data-bbox="325 1279 820 1335">((S)-4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il)-metanol</p>	<p data-bbox="863 1055 1222 1335">¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): 12.87 (s, 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.15 (t, 1H), 5.7-4.9 (m, 2H), 4.80 (t, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.60 -3.46 (m, 3H), 3.44 -3.36 (m, 3H), 2.90 (t, 1H), 2.58 -2.64 (m, 1H), 1.35 (d, 3H)</p>	<p data-bbox="1254 1115 1414 1335">Método 1 Tiempo de Retención:0.82 min Masa (ES+): 450.3</p>
26	 <p data-bbox="325 1783 820 1839">((R)-4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il)-metanol</p>	<p data-bbox="863 1559 1222 1839">¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): 12.86 (s, 1H), 11.28 (br. s., 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 -7.43 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.7-5.0 (m, 2H), 4.81 (t, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.42 -4.32 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.56 -3.38 (m, 6H), 2.93 -2.86 (m, 1H), 2.64 -2.58 (m, 1H), 1.33 (d, 3H)</p>	<p data-bbox="1254 1621 1414 1839">Método 1 Tiempo de Retención:0.83 min Masa (ES+): 450.3</p>

Ejemplo Número	Estructura y Nombre	¹ H RMN	LC/MS
27	 <p>5-[2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-piridin-2-ilamina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):12.72 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.52 (ddd, 1H), 3.44 (ddd, 1H), 3.09 (ddd, 1H), 1.29 (d,3H) 1.17 (d,3H)	Método 1 Tiempo de Retención:0.73 min Masa (ES+): 411.3
28	 <p>5-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-piridin-2-ilamina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):12.72 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.52 (ddd, 1H), 3.44 (ddd, 1H), 3.09 (ddd, 1H), 1.29 (d,3H) 1.17 (d,3H)	Método 1 Tiempo de Retención:0.73 min Masa (ES+): 411.3
29	 <p>5-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-pirimidin-2-il-amina</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):12.84 (s, 1 H), 8.80 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.49 (dd, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.50 (ddd, 1H), 3.42 (ddd, 1H), 3.07 (ddd, 1H), 1.27 (d,3H) 1.15 (d,3H)	Método 1 Tiempo de Retención:0.78 min Masa (ES+): 412.3
30	 <p>8-[4-(1H-limidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):13.82 (brs, 1H), 13.11 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.05 (d, 2 H), 7.47 (s, 2H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.55 (ddd, 1H), 3.45 (ddd, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 1.33 (d, 3 H), 1.19 (d,3H)	Método 1 Tiempo de Retención:0.76 min Masa (ES+): 461.3

Ejemplo Número	Estructura y Nombre	¹ H RMN	LC/MS
31	 <p>8-(6-Metoxi-1H-indol-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina</p>	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆): 12.87 (s, 1 H), 11.04 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (d, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.10 (ddd, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.17 (d, 3H).	Método 1 Tiempo de Retención:1.02 min Masa (ES+): 464.3
32	 <p>Metil éster de ácido 4-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1H-indol-6-carboxílico</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆):13.11 (s, 1 H), 11.70 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.0-4.5 (brs, 2H), 4.56 (dd, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.0-3.0 (brs, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.56 (ddd, 1H), 3.44 (ddd, 1H), 3.11 (ddd, 1H), 1.36 (d,3H), 1.18 (d,3H)	Método 1 Tiempo de Retención:1.05 min Masa (ES+): 492.3

Listado de secuencias

<110> Novartis AG

<120> Novedosos derivados de purina y su uso en el tratamiento de enfermedades

5 <130> 54855-US-PSP

<160> 1

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 615

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Proteína de fusión usada para ensayo de autofagia

<220>

<221> mCherry

<222> (1) .. (236)

<220>

<221> GFP

5 <222> (241)..(479)

<220>

<221> LC3A

<222> (495)..(615)

<400> 1

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Asp Asn Met Ala Ile Ile Lys Glu Phe
 1 5 10 15

Met Arg Phe Lys Val His Met Glu Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe
 20 25 30

Glu Ile Glu Gly Glu Gly Glu Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr
 35 40 45

Ala Lys Leu Lys Val Thr Lys Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp
 50 55 60

Ile Leu Ser Pro Gln Phe Met Tyr Gly Ser Lys Ala Tyr Val Lys His
 65 70 75 80

Pro Ala Asp Ile Pro Asp Tyr Leu Lys Leu Ser Phe Pro Glu Gly Phe
 85 90 95

Lys Trp Glu Arg Val Met Asn Phe Glu Asp Gly Gly Val Val Thr Val
 100 105 110

10

ES 2 587 533 T3

Thr Gln Asp Ser Ser Leu Gln Asp Gly Glu Phe Ile Tyr Lys Val Lys
 115 120 125
 Leu Arg Gly Thr Asn Phe Pro Ser Asp Gly Pro Val Met Gln Lys Lys
 130 135 140
 Thr Met Gly Trp Glu Ala Ser Ser Glu Arg Met Tyr Pro Glu Asp Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Lys Gly Glu Ile Lys Gln Arg Leu Lys Leu Lys Asp Gly Gly
 165 170 175
 His Tyr Asp Ala Glu Val Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val
 180 185 190
 Gln Leu Pro Gly Ala Tyr Asn Val Asn Ile Lys Leu Asp Ile Thr Ser
 195 200 205
 His Asn Glu Asp Tyr Thr Ile Val Glu Gln Tyr Glu Arg Ala Glu Gly
 210 215 220
 Arg His Ser Thr Gly Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Pro Val Ala Thr
 225 230 235 240
 Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu
 245 250 255
 Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly
 260 265 270
 Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile
 275 280 285
 Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr
 290 295 300
 Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys
 305 310 315 320
 Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu
 325 330 335
 Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu
 340 345 350
 Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly
 355 360 365

ES 2 587 533 T3

Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr
 370 375 380

Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn
 385 390 395 400

Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser
 405 410 415

Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly
 420 425 430

Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu
 435 440 445

Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe
 450 455 460

Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Ser
 465 470 475 480

Gly Leu Arg Ser Arg Ala Gln Ala Ser Asn Ser Ala Val Asp Met Pro
 485 490 495

Ser Asp Arg Pro Phe Lys Gln Arg Arg Ser Phe Ala Asp Arg Cys Lys
 500 505 510

Glu Val Gln Gln Ile Arg Asp Gln His Pro Ser Lys Ile Pro Val Ile
 515 520 525

Ile Glu Arg Tyr Lys Gly Glu Lys Gln Leu Pro Val Leu Asp Lys Thr
 530 535 540

Lys Phe Leu Val Pro Asp His Val Asn Met Ser Glu Leu Val Lys Ile
 545 550 555 560

Ile Arg Arg Arg Leu Gln Leu Asn Pro Thr Gln Ala Phe Phe Leu Leu
 565 570 575

Val Asn Gln His Ser Met Val Ser Val Ser Thr Pro Ile Ala Asp Ile
 580 585 590

Tyr Glu Gln Glu Lys Asp Glu Asp Gly Phe Leu Tyr Met Val Tyr Ala
 595 600 605

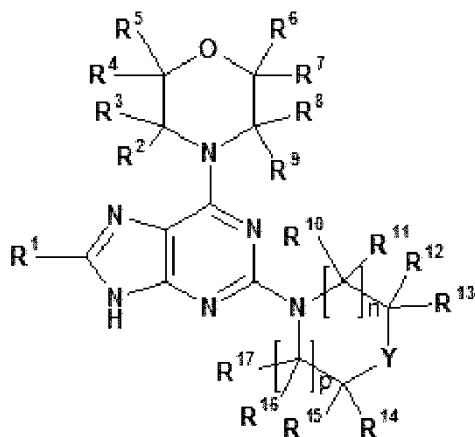
Ser Gln Glu Thr Phe Gly Phe

610

615

REIVINDICACIONES

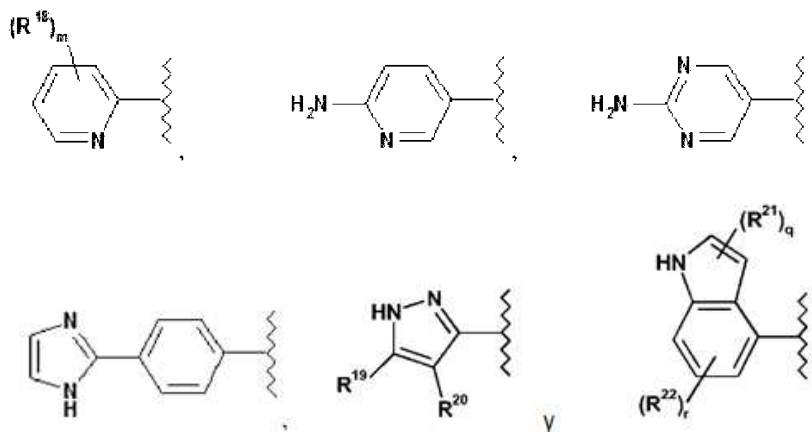
1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

en donde

5 R¹ se selecciona del grupo que consiste de



en donde

R¹⁸ en cada ocurrencia representa independientemente fluoro o metilo;

10 m representa 0, 1, 2 o 3;

R¹⁹ y R²⁰ representan independientemente hidrógeno o fluoro;

R²¹ representa fluoro;

R²² en cada ocurrencia representa independientemente fluoro, metoxi, hidroximetilo o metoxicarbonilo;

q representa 0, 1 o 2 y r representa 0, 1, 2 o 3 con la condición de que q + r no es 0;

15 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o fluoro-C₁₋₃ alquilo; o R³ y R⁶ juntos forman un puente de metileno; o R³ y R⁹ juntos forman un puente de etileno; o R⁵ y R⁶ juntos forman un puente de etileno;

n y p representan independientemente 0, 1 o 2;

20 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ en cada ocurrencia representan independientemente hidrógeno, C₁₋₃ alquilo, fluoro-C₁₋₃ alquilo o hidroxil-C₁₋₃ alquilo; o R¹¹ y R¹⁶ juntos forman un puente de etileno; o R¹³ y R¹⁴ juntos forman un puente de etileno; o R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, están enlazados para formar un anillo tetrahidropiraniolo;

Y representa O, CHR²³, CR²⁴R²⁵ o NR²⁶, en donde

R²³ representa hidroxilo o fluoro-C₁₋₃ alquilo; o R²³ y R¹³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, están enlazados para formar un anillo de tetrahydrofurano fusionado;

5 R²⁴ y R²⁵ representan independientemente hidrógeno o halógeno; o R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, están enlazados para formar un anillo tetrahidropirano; y

R²⁶ representa C₁₋₃ alquilo u oxetano;

y

un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la siguiente lista de compuestos:

8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-9H-purina;

10 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(3-propil-morfolin-4-il)-9H-purina;

8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;

8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;

2-(3-Etil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;

8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-9H-purina;

15 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(6-oxa-2-aza-espiro[3.5]non-2-il)-9H-purina;

8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9H-purina;

8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(tetrahydro-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-9H-purina;

2-(Hexahidro-furo[3,4-c]piridin-5-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;

8-(1H-Indol-4-il)-2-(3-isopropil-morfolin-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;

20 8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-9H-purina;

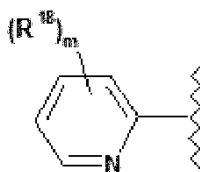
2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;

8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-2-(7-oxa-1-aza-espiro[3.5]non-1-il)-9H-purina;

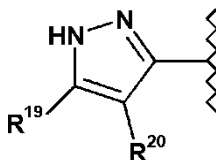
{4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol;

y {4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol.

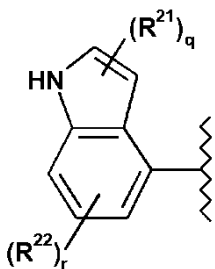
25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ representa



30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ representa



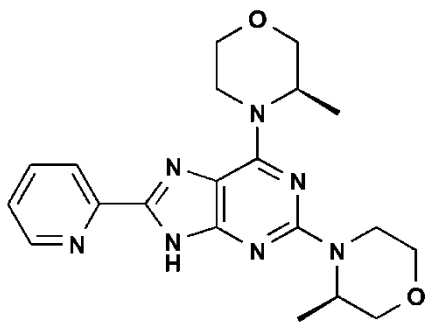
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ representa



5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente hidrógeno o metilo;
- o R³ y R⁶ juntos forman un puente de metileno;
- o R³ y R⁸ juntos forman un puente de etileno;
- o R⁵ y R⁶ juntos forman un puente de etileno.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y representa O.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y representa CHR²³ o CR²⁴R²⁵.
- 15 8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:
- 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;
- 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-9H-purina;
- 8-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 20 8-(6-Fluoro-1 H-indol-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- {4-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1H-indol-6-il}-metanol;
- 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;
- 2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina;
- 2,6-Di-morfolin-4-il-8-piridin-2-il-9H-purina;
- 25 2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
- 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-((R)-3-propil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
- 8-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
- 30 2-((R)-3-Etil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-9H-purina;
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(6-oxa-2-aza-espiro[3.5]non-2-il)-9H-purina;

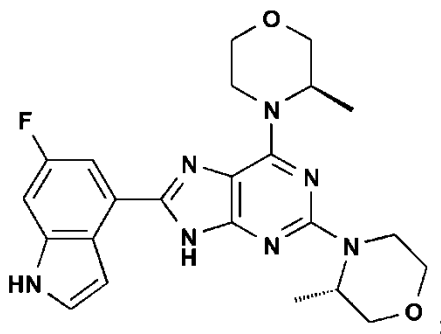
- 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(tetrahidro-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-9H-purina;
 2-(Hexahidro-furo[3,4-c]piridin-5-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-2-((R)-3-isopropil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 5 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-9H-purina;
 2-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-8-(1H-indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-2-(7-oxa-1-aza-espiro[3.5]non-1-il)-9H-purina;
 {(S)-4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol;
 {(R)-4-[8-(1H-Indol-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-2-il]-morfolin-2-il}-metanol;
 10 5-[2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-piridin-2-ilamina;
 5-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-piridin-2-ilamina;
 5-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-pirimidin-2-il-amina;
 8-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-2,6-bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 8-(6-Metoxi-1H-indol-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina;
 15 metil éster de ácido 4-[2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purin-8-il]-1 H-indol-6-carboxílico;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2,6-Bis-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina que tiene la siguiente fórmula



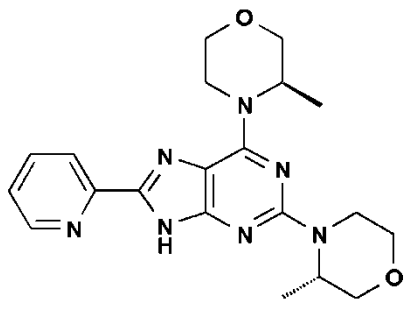
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-9H-purina que tiene la siguiente fórmula



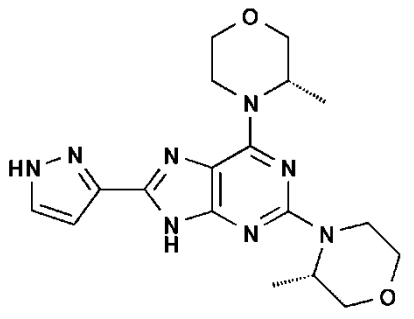
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-6-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-8-piridin-2-il-9H-purina que tiene la siguiente fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2,6-Bis-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-8-(1 H-pirazol-3-il)-9H-purina que tiene la siguiente fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, un trastorno neurodegenerativo o una enfermedad oftalmológica.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico.