

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 654**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2010 PCT/EP2010/067162**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11058027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2010 E 10781468 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2498780**

54 Título: **Compuestos de purina N-9-sustituída, composiciones y métodos de uso**

30 Prioridad:

12.11.2009 US 260640 P

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

11.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LAU, KEVIN HON LUEN;
LEE, WENDY;
LYSSIKATOS, JOSEPH P.;
PEI, ZHONGHUA y
ROBARGE, KIRK D.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 596 654 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de purina N-9-sustituida, composiciones y métodos de uso

5 El documento US2009192176 desvela 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, purina, 7H-purin-8(9H)-ona, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina, y tieno[3,2-d]pirimidina para su uso como inhibidores de mTOR cinasa y PI3 cinasa. El documento WO2009053716 desvela derivados de purina como inhibidores de PI3 cinasa.

10 La diana de rapamicina de mamífero (mTOR) es una serina/reonina cinasa de 289 kDa que se considera un miembro de la familia cinasa tipo fosfoinositida-3-cinasa (PIKK), debido a que contiene un dominio cinasa carboxilo terminal que tiene una homología de secuencia significativa al dominio catalítico de las cinasas lípidas fosfoinositida-3-quinasa. Además del dominio catalítico en el extremo C, mTOR cinasa también contiene un dominio de unión a FKBP12-Rapamicina (FRB), un dominio represor putativo cercano al extremo C y hasta 20 motivos HEAT repetidos en tándem en el extremo N, así como un dominio de extremo C FAT y FRAP-ATM-TRRAP (FAT). Véase, Huang y Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371-377). En la bibliografía, mTOR quinasa también se denomina como FRAP (FKBP12 y proteína asociada a rapamicina), RAFT1 (diana de FKBP12 y rapamicina 1), RAPT1 (diana rapamicina 1).

20 mTOR cinasa puede activarse por factores de crecimiento a través de la ruta PI3K-Akt o por tensiones celulares, tales como privación de nutrientes o hipoxia. La activación de mTOR cinasa se considera que juega un papel central en la regulación del crecimiento celular y la supervivencia celular mediante un amplio intervalo de funciones celulares incluyendo traducción, transcripción, regeneración de ARNm, estabilidad de proteína, reorganización de citoesqueleto de actina y autofagia. Para una revisión detallada de la biología de señalización celular de mTOR y efectos terapéuticos potenciales de la modulación de la interacciones de señalización de mTOR, véase Sabatini, D.M. y Guertin, D.A. (2005) An Expanding Role for mTOR in Cancer TRENDS in Molecular Medicine, 11, 353-361; Chiang, G.C. y Abraham, R.T. (2007) Targeting the mTOR signaling network in cancer TRENDS 13, 433-442; Jacinto y Hall (2005) Tor signaling in bugs, brain and brawn Nature Reviews Molecular y Cell Biology, 4, 117-126; y Sabatini, D.M. y Guertin, D.A. (2007) Defining the Role of mTOR in Cancer Cell, 12, 9-22.

30 Los investigadores que estudian la biología de mTOR cinasa han descubierto una conexión patológica entre la desregulación de una señalización celular de mTOR y varias enfermedades, incluyendo trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos.

35 Por ejemplo, hay evidencia para demostrar que la ruta de señalización de PI3K-AKT, que se encuentra aguas arriba de mTOR cinasa, frecuentemente se activa en exceso en las células cancerosas, lo que posteriormente da como resultado la hiperactivación de dianas aguas abajo como mTOR cinasa. Más específicamente, los componentes de la ruta PI3K-AKT que están mutados en diferentes tumores humanos, incluyen, mutaciones de activación de receptor de factor de crecimiento y la amplificación y sobreexpresión de PI3K y AKT. Además, hay pruebas que muestran que muchos tipos de tumor, incluyendo glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma pulmonar, melanoma, carcinomas endometriales, y cáncer de próstata, contienen mutaciones de pérdida de función de reguladores negativos de las rutas PI3K-AKT, tales como fosfatasa y homólogo de tensina eliminado en el cromosoma 10 (PTEN), y complejo de esclerosis tuberosa (TSC1/TSC2), que también da como resultado la señalización hiperactiva de mTOR cinasa. Lo anterior sugiere que los inhibidores de mTOR cinasa pueden ser agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de enfermedades causadas, al menos en parte, por la hiperactividad de la señalización de mTOR cinasa.

45 mTOR cinasa existe como dos complejos de señalización física y funcionalmente distintos (es decir, mTORC1 y mTORC2). mTORC1, también conocido como el "complejo mTOR-Raptor" o el "complejo sensible a rapamicina" debido a que se une a y se inhibe por el inhibidor de molécula pequeña rapamicina. mTORC1 se define por la presencia de las proteínas mTOR, Raptor y mLST8. La propia rapamicina es un macróido y se descubrió como el primer inhibidor de molécula pequeña de mTOR cinasa. Para ser biológicamente activa, la rapamicina forma un complejo ternario con mTOR y FKBP12, que es una proteína de unión citosólica denominada colectivamente inmunofilina. La rapamicina actúa para inducir la dimerización de mTOR y FKBP12. La formación de complejo rapamicina-FKBP12 da como resultado una ganancia de función, debido a que el complejo se une directamente a mTOR e inhibe la función de mTOR.

50 Un segundo complejo de mTORC más recientemente descubierto, mTORC2, se caracteriza por la presencia de las proteínas mTOR, Rictor, Protor-1, mLST8 y mSIN1. mTORC2 también se denomina como el "complejo mTOR-Rictor" o el complejo "insensible a rapamicina" debido a que no se une a rapamicina.

60 Ambos complejos mTOR juegan papeles importantes en rutas de señalización intracelular que afectan el crecimiento, proliferación y supervivencia de una célula. Por ejemplo, los proteínas diana aguas abajo de mTORC1 incluyen cinasas S6 Ribosomales (por ejemplo, S6K1, S6K2) y proteína de unión de factor de inicio eucariota 4E (4E-BP1), que son reguladores clave de traducción de proteínas en células. Además, mTORC2 es responsable de la fosforilación de AKT (S473); y los estudios han mostrado que la proliferación celular descontrolada debido a la hiperactivación de AKT puede ser una característica de varios tipos de cáncer.

Actualmente, varios análogos de rapamicina están en desarrollo clínico para cáncer (por ejemplo, CCI-779 de Wyeth, RAD001 de Novartis y AP23573 de Ariad Pharmaceuticals).

De manera interesante, los datos clínicos muestran que los análogos de rapamicina parecen ser eficaces para ciertos tipos de cáncer, tales como linfoma de células del manto, cáncer endometrial y carcinoma de células renales.

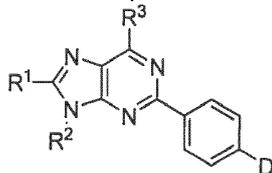
El descubrimiento de un segundo complejo de proteína mTOR (mTORC2), que no se inhibe por rapamicina o sus análogos, sugiere que la inhibición de mTOR por rapamicina es incompleta y que un inhibidor mTOR cinasa directo que puede inhibir tanto mTORC1 como mTORC2 en el sitio de unión a ATP catalítico puede ser más eficaz y tener una actividad antitumor más amplia que la rapamicina y sus análogos.

Recientemente, se han desvelado inhibidores de mTOR de molécula pequeña, incluyendo en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos n.º 11/599.663 y 11/657.156 de OSI Pharmaceuticals Inc.; en las Solicitudes Internacionales WO/2008/023161 y WO/2006/090169 de Kudos Pharmaceuticals; y en las en las Solicitudes Internacionales WO/2008/032060, WO/2008/032086, WO/2008/032033, WO/2008/032028, WO/2008/032036, WO/2008/032089, WO/2008/032072, WO/2008/031091, WO/2008/116129 de AstraZeneca; en las la publicación internacional WO/2008/116129 y la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 12/276,459 de Wyeth.

La Solicitud Provisional de Estados Unidos 61/085.309, desvela una clase de compuestos de pirimidina fusionada N-heterocíclicos con actividad mTOR.

En vista del aumento del conocimiento del papel de la señalización de mTOR en las enfermedades (por ejemplo, cáncer), es deseable tener inhibidores de molécula pequeña de mTOR (incluyendo mTORC1 y mTORC2) que puedan emplearse para tratar enfermedades en las que se observa actividad mTOR aberrante, tal como, por ejemplo, en cáncer. Además, puede ser deseable tener inhibidores de molécula pequeña de enzimas relacionadas (por ejemplo, PI3K, AKT) que funcionan aguas arriba o aguas abajo de la ruta de señalización demTOR.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I-A:



(I-A); en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, imiazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidín-1-ilo, pirimidín-2-ilo, pirimidín-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-2-ilo, piridazin-3-ilo y triazin-2-ilo, en la que R¹ está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{R1} seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, -NR^aR^b, -SR^a, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)R^a, -NR^aC(O)R^b, -OC(O)R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -R^c, -NO₂, -N₃, =O, -CN, R^{c1}, -X¹-NR^aR^b, -X¹-SR^a, -X¹-OR^a, -X¹-C(O)OR^a, -X¹-C(O)NR^aR^b, -X¹-C(O)R^a, -X¹-NR^aC(O)R^b, -X¹-OC(O)R^a, -X¹-NR^aC(O)NR^aR^b, -X¹-OC(O)NR^aR^b, -X¹-NR^aS(O)₂NR^aR^b, -X¹-S(O)₂R^a, -X¹-S(O)₂NR^aR^b, -X¹-NO₂, -X¹-N₃, -X¹-CN, y X¹-R^{c1}; en la que cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₂₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo, opcionalmente R^a y R^b, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^c se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₂₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄; y R^{c1} se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 2-furanilo y 3-furanilo, y en la que R^{c1} está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, -NR^aR^b, -SR^a, -OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NO₂, -N₃, =O, -CN, piridilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆. R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, un arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo de 3 a 12 miembros, -L-arilo C₆₋₁₀, -L-heteroarilo C₁₋₉, -L-cicloalquilo C₃₋₁₂, -L-heterocicloalquilo C₂₋₁₂, en la que L se selecciona entre alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y heteroalqueno C₁₋₆, y en la que R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆. R³ es 3-metil-morfolín-4-ilo.

Finalmente, D es NR⁴C(O)NR⁵R⁶ o -NR⁵R⁶, donde R⁴ es hidrógeno, cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₁₋₉, y R⁵ y R⁶, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo de

heteroarilo de 5 a 9 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices anulares y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^D , y donde R^3 y R^5R^6 están sustituidos adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes R^D , en el que R^D se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{OR}^j$, $-\text{SR}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$, $-\text{X}^3$, $-\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{X}^3$, $-\text{OR}^j$, $-\text{X}^3$, $-\text{SR}^j$, $-\text{X}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, $-\text{X}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{X}^3$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{X}^3$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $-\text{X}^3$, $-\text{CN}$, $-\text{X}^3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^m$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$, $=\text{O}$ y $-\text{R}^m$; donde R^j y R^k se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} ; y R^m , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} , y X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alqueno C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} .

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de uso de los compuestos de Fórmula I, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que pueden tratarse por la inhibición de cinasa mTOR.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de cáncer.

Definiciones:

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C_{1-8} significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, iso-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alqueno" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De forma análoga, el término "alquino" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo", "carbocíclico", o "carbociclo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6}) y que están completamente saturados o que no tienen más de un doble enlace entre los vértices del anillo. Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo", "carbocíclico", o "carbociclo" también pretenden hacer referencia a anillos de hidrocarburo bicíclicos, policíclicos y espirocíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, pinano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano, norborneno, alcanos C_{5-12} espirocíclico, etc. Como se usa en el presente documento, los términos "alqueno", "alquino", "cicloalquilo", "carbociclo" y "carbocíclico", pretenden incluir variante mono y polihalogenadas de los mismos.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o junto con otro término, se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede situarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Un "heteroalquilo" puede contener hasta tres unidades de insaturación, y también incluye variantes mono y polihalogenadas, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}(\text{O})_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH-O-CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH=N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$.

El término "heterocicloalquilo", "heterocíclico", o "heterociclo" se refiere a un grupo cicloalcano que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. A menos que se indique otra cosa, un anillo de "heterocicloalquilo", "heterocíclico", o "heterociclo" puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, espirocíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de anillos de "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, tropano y similares. Un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico", o "heterociclo" puede estar unido al resto de la molécula a través de uno o más carbonos o heteroátomos del anillo. Un "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" pueden incluir variantes mono y polihalogenadas de los mismos.

El término "alqueno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ilustra por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alqueno) tendrá de 1 a 24 átomos

de carbono, siendo preferidos en la presente invención estos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. "Haloalquileno" se refiere a una variante mono y polihalogenada de alquileno. "Alquenileno" y "alquinileno" se refieren a las formas insaturadas de "alquileno" que tienen dobles o triples enlaces, respectivamente, y también pretenden incluir variantes mono y polihalogenadas.

5 El término "heteroalquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente, saturado o insaturado o poliinsaturado, derivado de heteroalquilo, como se ilustra por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ y $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquier o ambos de los extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenooxi, alquilenodioxo, alquilenodiamino, y similares).

15 Las expresiones "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Además, para los grupos dialquilamino, las porciones alquilo pueden ser iguales o diferentes, y también pueden combinarse para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que están unidas cada una. Por consiguiente, un grupo representado como $-\text{NR}^a\text{R}^b$ pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

20 Las expresiones "halo" o "halógeno", por sí mismas o como parte de otro sustituyente, se refieren, a menos que se indique otra cosa, a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, los términos, tales como "haloalquilo", pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C_{1-4} " pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, difluorometilo, y similares.

25 El término "arilo" se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un grupo hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático, que puede ser de un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados entre sí. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizino, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes opcionales para cada uno de los sistemas anulares arilo y heteroarilo indicados anteriormente pueden seleccionarse entre el grupo de sustituyentes aceptables que se describe adicionalmente a continuación.

40 Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, incluirán tanto formas sustituidas como sin sustituir del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

45 Los sustituyentes para los radicales alquilo (incluyendo aquellos grupos denominados a menudo como alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos que incluyen, pero sin limitación, $-\text{halógeno}$, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{N}-\text{CN}$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NOR}'$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OR}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SR}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CONR}'\text{R}''$, en un número que varía de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Cada uno de R' , R'' y R''' se refiere independientemente a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno, grupos alquilo C_{1-6} sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alcoxi C_{1-6} o tioalcoxi C_{1-6} , o grupos aril-alquilo C_{1-4} sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido, entre otros. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, $-\text{NR}'\text{R}''$ pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Otros sustituyentes para radicales alquilo, incluyendo heteroalquilo, alquileno, incluyen por ejemplo, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $=\text{N}-\text{CN}$, $=\text{NH}$, en los que R' incluye sustituyentes como se ha descrito anteriormente. Cuando un sustituyente para los radicales alquilo (incluyendo los grupos denominados a menudo como alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo y cicloalquilo) contiene un enlazador alquileno (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$), el enlazador alquileno también incluye variantes halo. Por ejemplo, el enlazador $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$, cuando se usa como parte de un sustituyente, pretende incluir difluorometileno, 1,2-difluoroetilo, etc.

65 De forma análoga, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variantes y seleccionan generalmente entre el grupo que incluye, pero sin limitación, $-\text{halógeno}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{N}_3$, perfluoro-alcoxi C_{1-4} , y perfluoro-alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OR}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SR}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}'$,

- 5 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CONR}'\text{R}''$, en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo sin sustituir y heteroarilo, (aril sin sustituir)-alquilo C₁₋₄, y ariloxi-alquilo C₁₋₄ sin sustituir. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo por una conexión alqueno de 1-4 átomos de carbono. Cuando un sustituyente para el grupo arilo o heteroarilo contiene un enlazador alqueno (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-NR}'\text{R}''$), el enlazador alqueno también incluye variantes halo. Por ejemplo, el enlazador $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-}$, cuando se usa como parte de un sustituyente, pretende incluir difluorometileno, 1,2-difluoroetileno, etc.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).
- 15 Como se usa en el presente documento, el término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superimposición de la imagen especular compañera, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superimponibles sobre su imagen especular compañera.
- Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.
- 20 Como se usa en el presente documento, una línea ondulada "wavy" que cruza un enlace en una estructura química indica el punto de unión del átomo en cuyo enlace está conectado en la estructura química al resto de una molécula, o al resto de un fragmento de una molécula.
- 25 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.
- 30 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superimponibles una de otra.
- Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan en el presente documento en general siguen S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y en Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds" (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas activas ópticamente, es decir, tienen la capacidad para rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto activo ópticamente, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o 1 significando que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos, excepto porque son imágenes especulares uno de otro. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros con frecuencia se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o como un racemato, que puede producirse cuando no haya habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.
- 50 Como se usa en el presente documento, 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 protónicos (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e iminaenamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.
- 60 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger un grupo funcional particular en un compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores
- 65

adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector que bloquea o protege" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores carboxi comunes incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006.

Como se usa en el presente documento, el término "mamífero" incluye, pero sin limitación, seres humanos, ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos, caballos, vacas, ceros y ovejas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales obtenidas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, magnética, manganesa, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural, y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácidos pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácido glucorónico o galactunónico, y similares (véase, por ejemplo, Berge, S. M., y col., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o ácidos.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto precursor de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo, las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también incluye variantes marcadas con isótopos de la presente invención que son idénticas a las mencionadas en el presente documento, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene la masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante que se encuentra normalmente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H o ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular en compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (^3H) y de carbono-14 (^{14}C) son útiles por su fácil preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesados, tal como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , son útiles para estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos en el presente documento a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico y a las medidas profilácticas o preventivas, en las que el objeto es evitar o retrasar (disminuyendo) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la diseminación del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad,

estado estabilizado de la enfermedad (es decir, sin empeoramiento), retraso o retardo de la progresión de la enfermedad, mejora o alivio del estado de enfermedad, y remisión (tanto parcial como total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" puede significar también prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe el tratamiento. Aquellos que necesitan de tratamiento incluyen los que ya padecen la afección o el trastorno, así como los que son propensos a padecer la afección o trastorno o aquellos en los que se va a evitar la afección o el trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o evita la enfermedad, afección, o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más de los síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno concreto, o (iii) evita o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno concreto descrito en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar en alguna extensión y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar en alguna extensión y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en alguna extensión, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en alguna extensión uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Se puede medir la eficacia de la terapia del cáncer, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que está normalmente caracterizada por el crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Los ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer epitelial de células escamosas), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

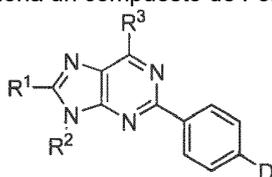
Como se usa en el presente documento, el término "auxiliar" se refiere al uso de compuestos activos junto con medios terapéuticos conocidos. Estos medios incluyen regímenes citotóxicos de fármacos y/o radiación ionizante como se usa en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos que pueden combinarse con compuestos de la invención, incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), Imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth) Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altrretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en especial bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina I y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro del óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como antibióticos de tipo enodiino (p. ej., caliceamicina, en especial calicheamicina gamma11 y calicheamicina omegal1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enodiino cromoproteínas relacionadas), aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; restablecedores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido

aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defosfamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiourea; lentinan; Ionidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxima; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (en especial toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (Cremophor-free), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel diseñadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También están incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano de nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasas; (v) inhibidores de lípido quinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores. También pueden usarse compuestos activos como aditivos de cultivo celular para inhibir mTOR, por ejemplo, para sensibilizar células con respecto a los agentes quimioterapéuticos conocidos o tratamientos de radiación ionizante *in vitro*.

Compuestos

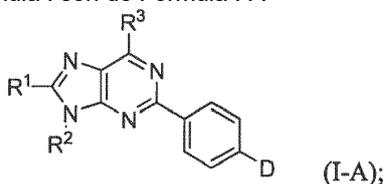
En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I-A:



(I-A); en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidín-1-ilo, pirimidín-2-ilo, pirimidín-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-2-ilo, piridazin-3-ilo y triazin-2-ilo, en la que R¹ está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{R1} seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, -NR^aR^b, -SR^a, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)R^a, -NR^aC(O)R^b, -OC(O)R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -R^c, -NO₂, -N₃, =O, -CN, R^{c1}, -X¹-NR^aR^b, -X¹-SR^a, -X¹-OR^a, -X¹-C(O)OR^a, -X¹-C(O)NR^aR^b, -X¹-C(O)R^a, -X¹-NR^aC(O)R^b, -X¹-OC(O)R^a, -X¹-NR^aC(O)NR^aR^b, -X¹-OC(O)NR^aR^b, -X¹-NR^aS(O)₂NR^aR^b, -X¹-S(O)₂R^a, -X¹-S(O)₂NR^aR^b, -X¹-NO₂, -X¹-N₃, -X¹-CN, y X¹-R^{c1}; en la que cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₂₋₇, fenilo y -(CH₂)_{1,4}-fenilo, opcionalmente R^a y R^b, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^c se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₂₋₇, fenilo y -(CH₂)_{1,4}-fenilo; X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alqueno C_{1,4}, alqueno C_{2,4} y alquino C_{2,4}; y R^{c1} se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 2-furanilo y 3-furanilo, y en la que R^{c1} está sustituido con 0 a 3

sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, $-OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, piridilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y heteroalquilo C_{1-6} . R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo C_{1-6} . R^3 es 3-metil-morfolin-4-ilo.

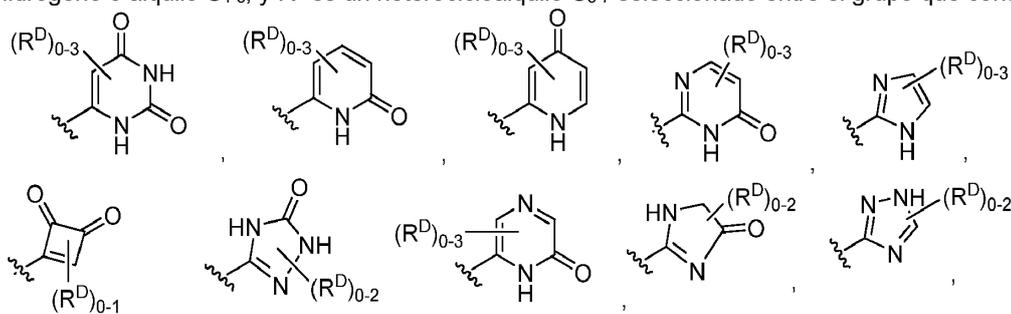
5 Finalmente, D es $-NR^4C(O)NR^5R^6$ o $-NR^5R^6$, donde R^4 es hidrógeno, cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{2-7} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{1-9} , y R^5 y R^6 , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 9 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices anulares y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^D , y donde R^3 y R^5R^6 están sustituidos adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes R^D , en el que R^D se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^jR^k$, $-OR^j$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)NR^jR^k$, $-NR^jC(O)R^k$, $-NR^jC(O)OR^m$, $-X^3-NR^jR^k$, $-X^3-OR^j$, $-X^3-SR^j$, $-X^3-C(O)OR^j$, $-X^3-C(O)NR^jR^k$, $-X^3-NR^jC(O)R^k$, $-X^3-NR^jC(O)OR^k$, $-X^3-CN$, $-X^3-NO_2$, $-S(O)R^m$, $-S(O)_2R^m$, $=O$ y $-R^m$, donde R^j y R^k se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} ; y R^m , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} , X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilenilo C_{1-4} , alquenilenilo C_{2-4} y alquinilenilo C_{2-4} . En una realización, los compuestos de Fórmula I son de Fórmula I-A



20 En particular, R^3 es 3-metil-morfolin-4-ilo.

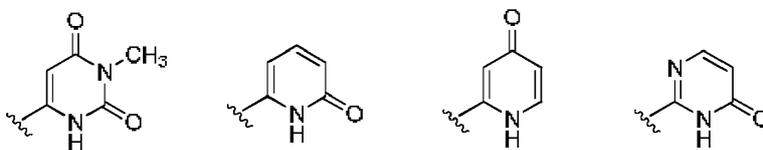
En ciertos aspectos de esta realización, D es $-NR^4C(O)NR^5R^6$ o $-NR^5R^6$, en la que R^4 es hidrógeno, cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{2-7} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{1-9} , y R^5 y R^6 , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 9 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices anulares y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^D .

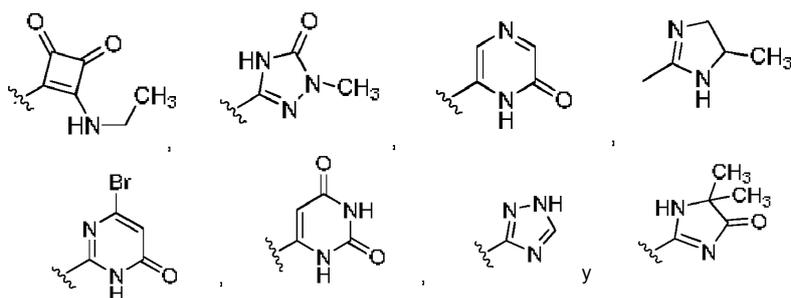
30 En otra realización, en compuestos de Fórmula I o I-A, D es $-NR^5R^6$, en la que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^6 es un arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} o heterocicloalquilo C_{3-7} . En ciertos aspectos de esta realización, D es $-NR^5R^6$, en la que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^6 es un heterocicloalquilo C_{3-7} seleccionado entre el grupo que consiste en:



35 y

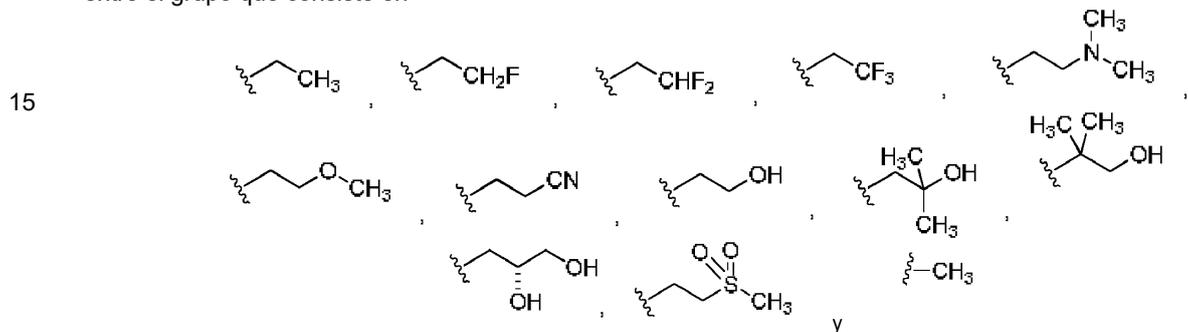
40 en las que un átomo de hidrógeno unido al uno o más vértices anulares de nitrógeno o carbono en el anillo de heterocicloalquilo C_{3-7} se reemplaza opcionalmente con un sustituyente R^D seleccionado entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-NR^jR^k$, $-OR^j$ y R^5 . En ciertos aspectos de esta realización, D se selecciona entre el grupo que consiste en:



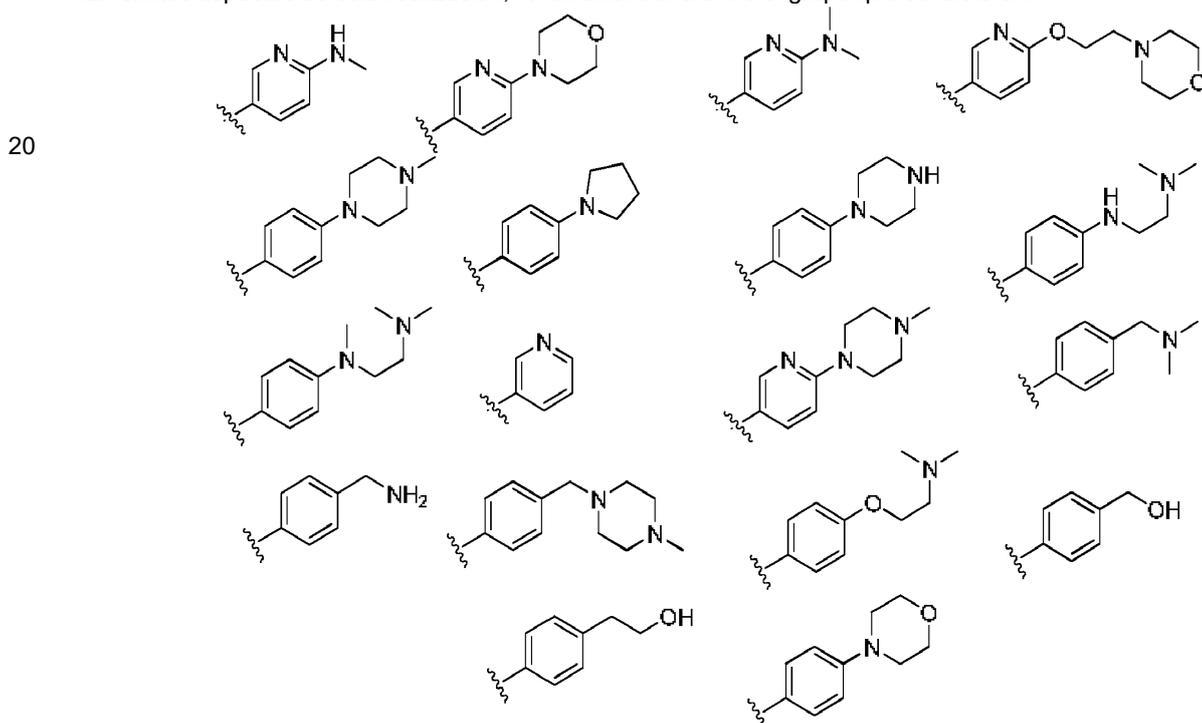


5 En otra realización, en compuestos de Fórmula I o I-A, D es $-NR^5R^6$, en la que R^5 y R^6 se combinan para formar un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo.

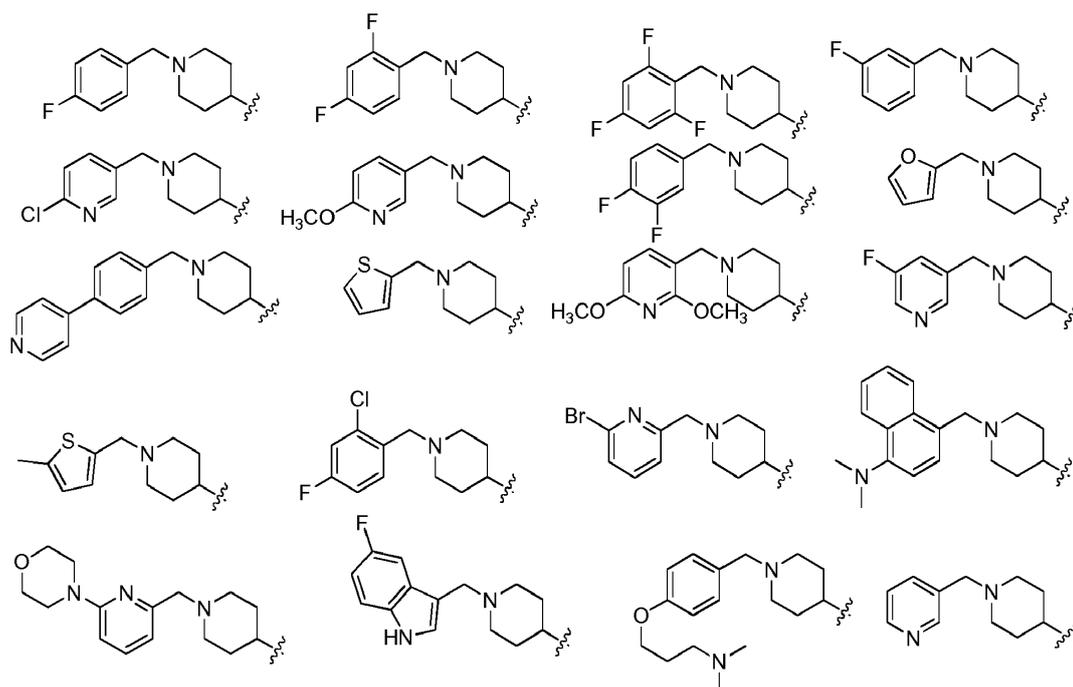
10 En otra realización, en compuestos de Fórmula I o I-A, D es $-NR^4C(O)NR^5R^6$, en la que R^4 es hidrógeno; R^5 y R^6 son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , un heteroarilo de 5 a 6 miembros, y fenilo opcionalmente sustituido. En ciertos aspectos de esta realización, uno de R^5 y R^6 es hidrógeno. En ciertos aspectos de esta realización, R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno y R^6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} . En ciertos aspectos de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en



En ciertos aspectos de esta realización, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en:

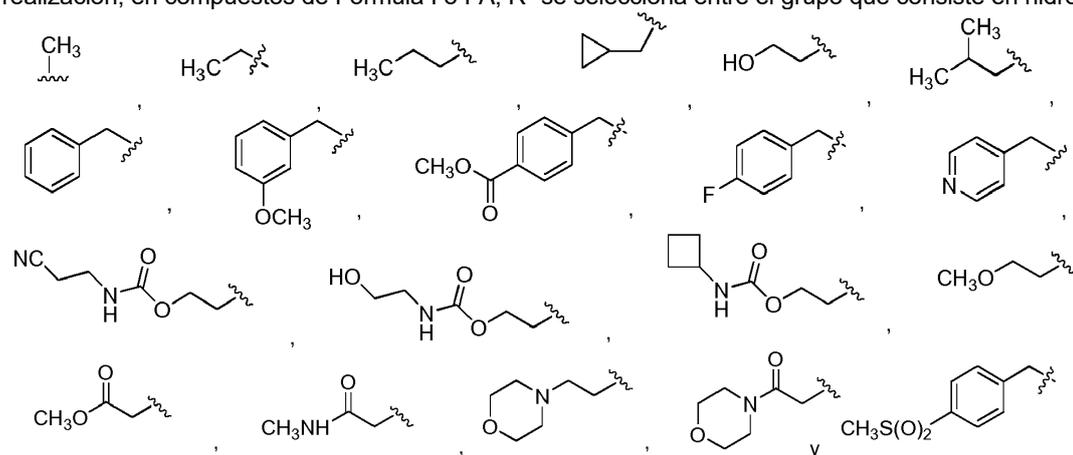


25 En otra realización, en compuestos de Fórmula I o I-A, D es $-NR^4C(O)NR^5R^6$, en la que R^4 y R^5 son cada uno



5

En otra realización, en compuestos de Fórmula I o I-A, R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,



10

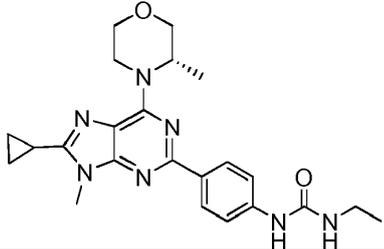
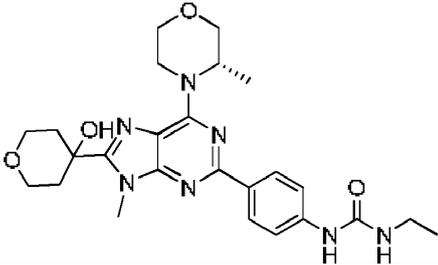
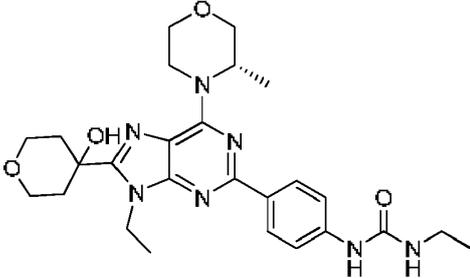
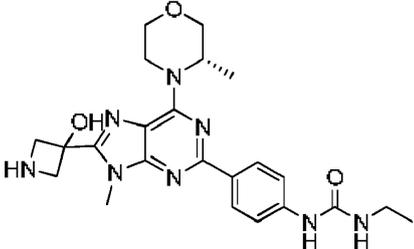
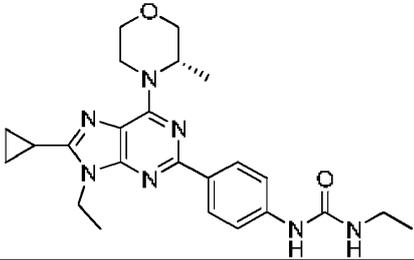
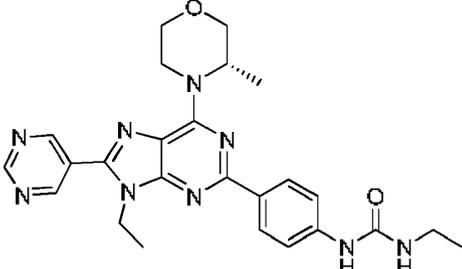
En ciertos aspectos de esta realización, R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo y metoxietilo, en particular R² es metilo o etilo.

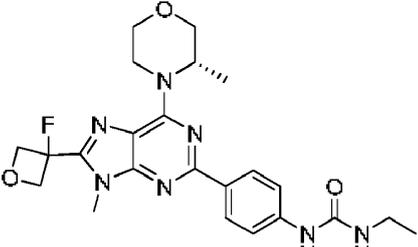
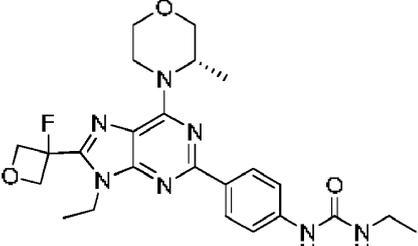
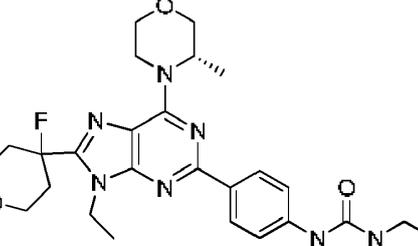
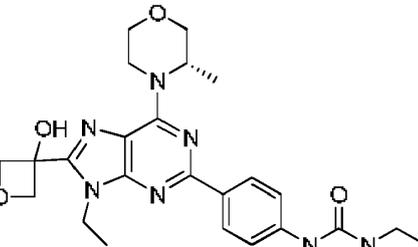
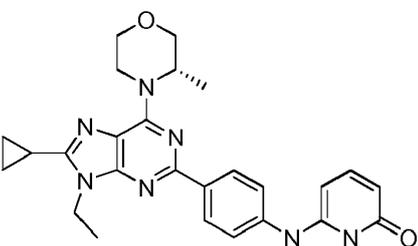
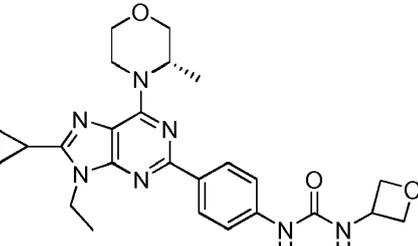
15

En otra realización, compuestos de Fórmula I se seleccionan entre Tabla 1.

Tabla 1

N.º	Estructura	Nombre
101		(S)-1-etil-3-(4-(8-(3-hidroxioxetan-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea

N.º	Estructura	Nombre
102		(S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-etilurea
103		(S)-1-etil-3-(4-(8-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea
104		(S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea
105		(S)-1-etil-3-(4-(8-(3-hidroxiazetidín-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea
106		(S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-etilurea
107		(S)-1-etil-3-(4-(9-etil-6-(3-metilmorfolino)-8-(pirimidín-5-il)-9H-purin-2-il)fenil)urea

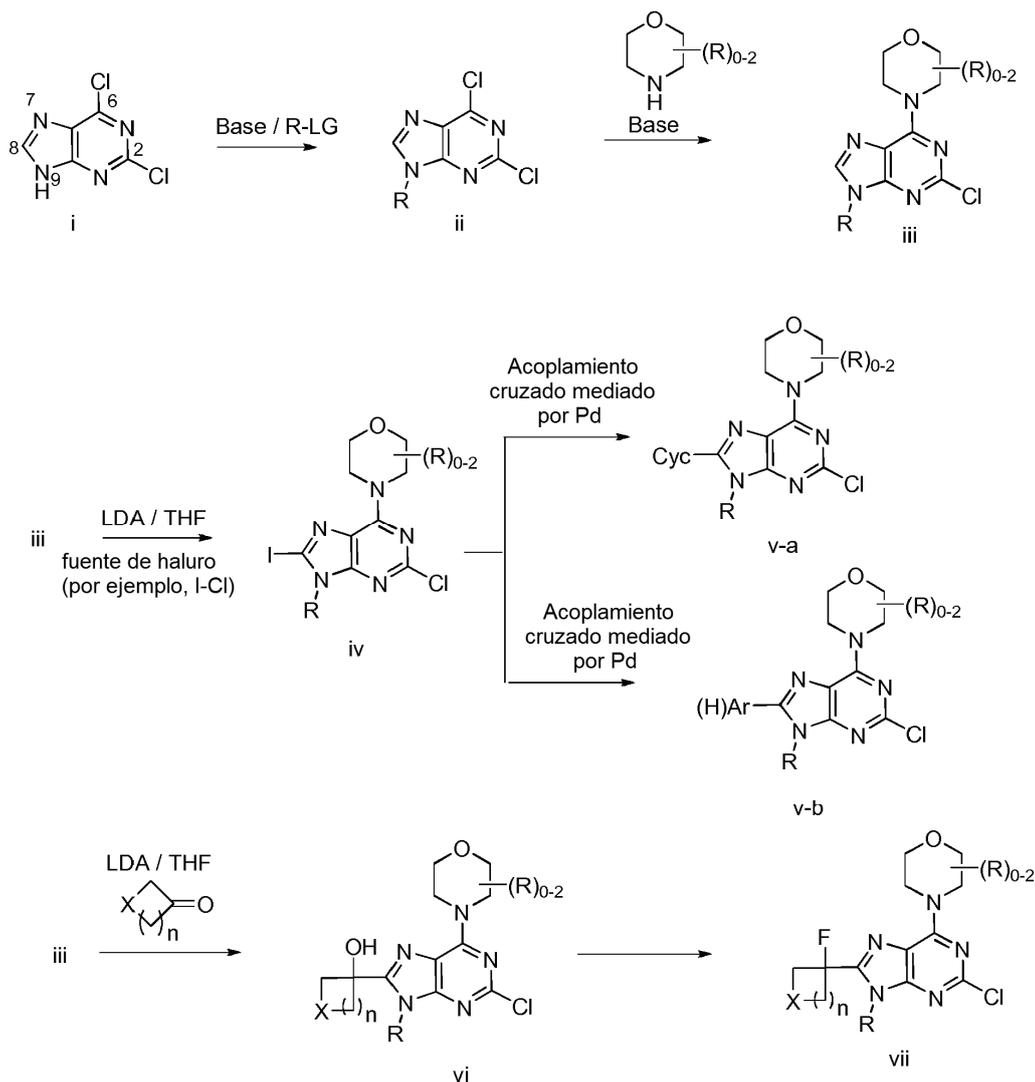
N.º	Estructura	Nombre
108		(S)-1-etil-3-(4-(8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea
109		(S)-1-etil-3-(4-(8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea
110		(S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea
111		(S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea
112		(S)-6-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
113		(S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea

Síntesis de Compuestos

Como se muestra en la sección Ejemplos a continuación, hay una diversidad de rutas sintéticas por las que un experto puede preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios relacionados usados para preparar dichos compuestos. Los siguientes esquemas ilustran algunos métodos generales para la preparación de compuestos de la invención e intermedios clave. A menos que se indique otra cosa, las abreviaturas usadas en los Esquemas a continuación tienen los siguientes significados: R = alquilo u otro grupo no intermedio, LG = grupo saliente (por ejemplo, haluro, tosilato), Cyc = carbociclo o heterociclo, H(Ar) = anillo de arilo o heteroarilo, LDA = diisopropilamida de litio, THF = tetrahidrofurano, X = O, NP, CH₂, CHR, CRR, P = grupo protector (por ejemplo, BOC), y n = 1 a 6.

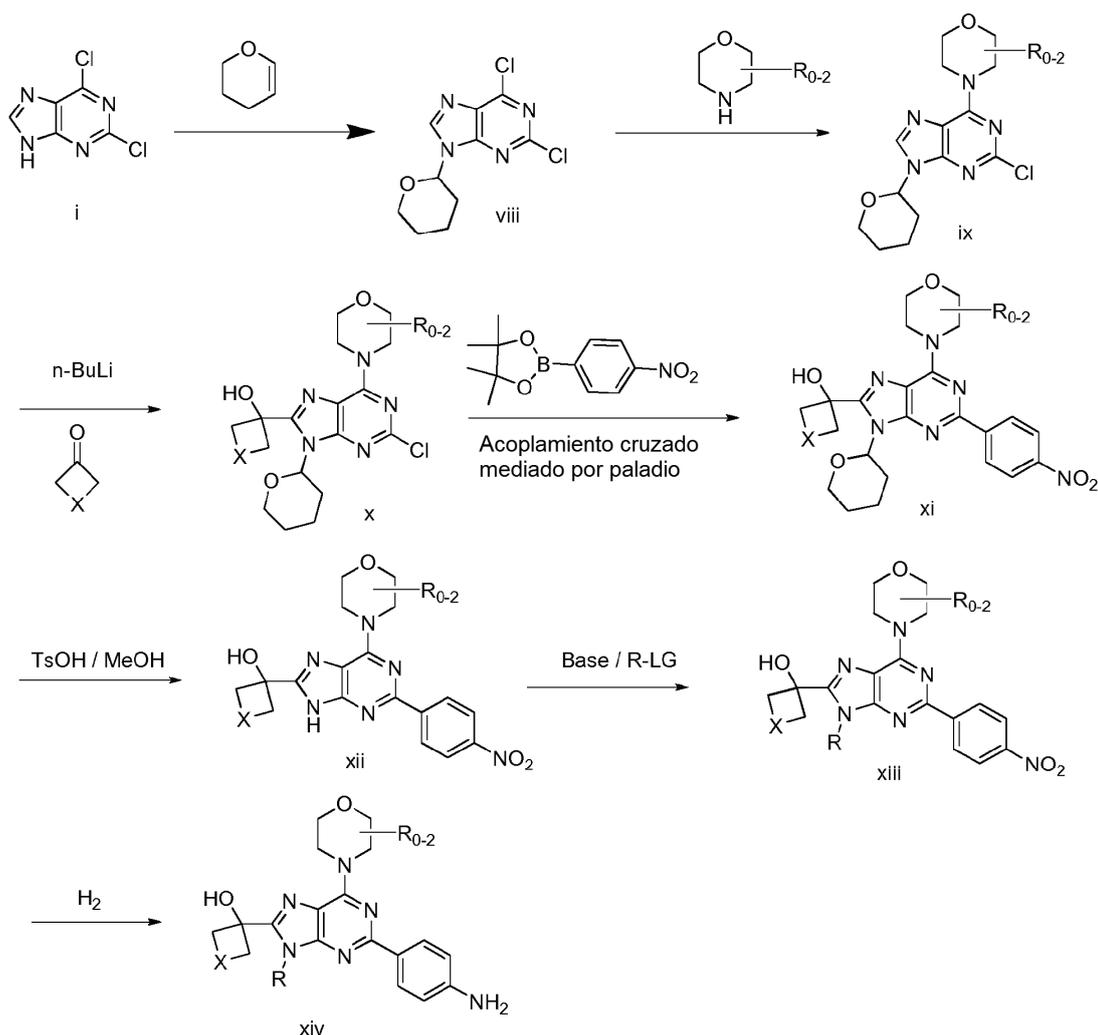
El Esquema 1 ilustra un método sintético general para la síntesis de intermedios de 2-cloropurina útiles para preparar los compuestos de Fórmula I. La sustitución del átomo de nitrógeno N-9 en dicloropurina (i), por alquilación, usando R-LG, seguido de desplazamiento del grupo cloro C-6 con un grupo morfolino u otro grupo no intermedio, produce un compuesto amino sustituido C-6 iii. La sustitución en la posición C-8 del compuesto iii, en primer lugar halogenando el compuesto iii, produce el compuesto intermedio iv. El acoplamiento cruzado mediado por paladio posterior (por ejemplo, un acoplamiento Suzuki) del compuesto iv con un boronato arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo proporciona los intermedios del producto de sustitución C-8 (es decir, compuesto v-a, o v-b). Como alternativa, la desprotonación del compuesto iii usando una base fuerte seguido de la inactivación del anión resultante con un electrófilo, tal como una cetona cíclica, produce otros intermedios del producto de sustitución C-8, por ejemplo, el compuesto vi. La conversión del grupo funcional hidroxilo del compuesto vi en un grupo flúor (como en el compuesto vii) puede realizarse usando un reactivo de fluoración tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST).

Esquema 1



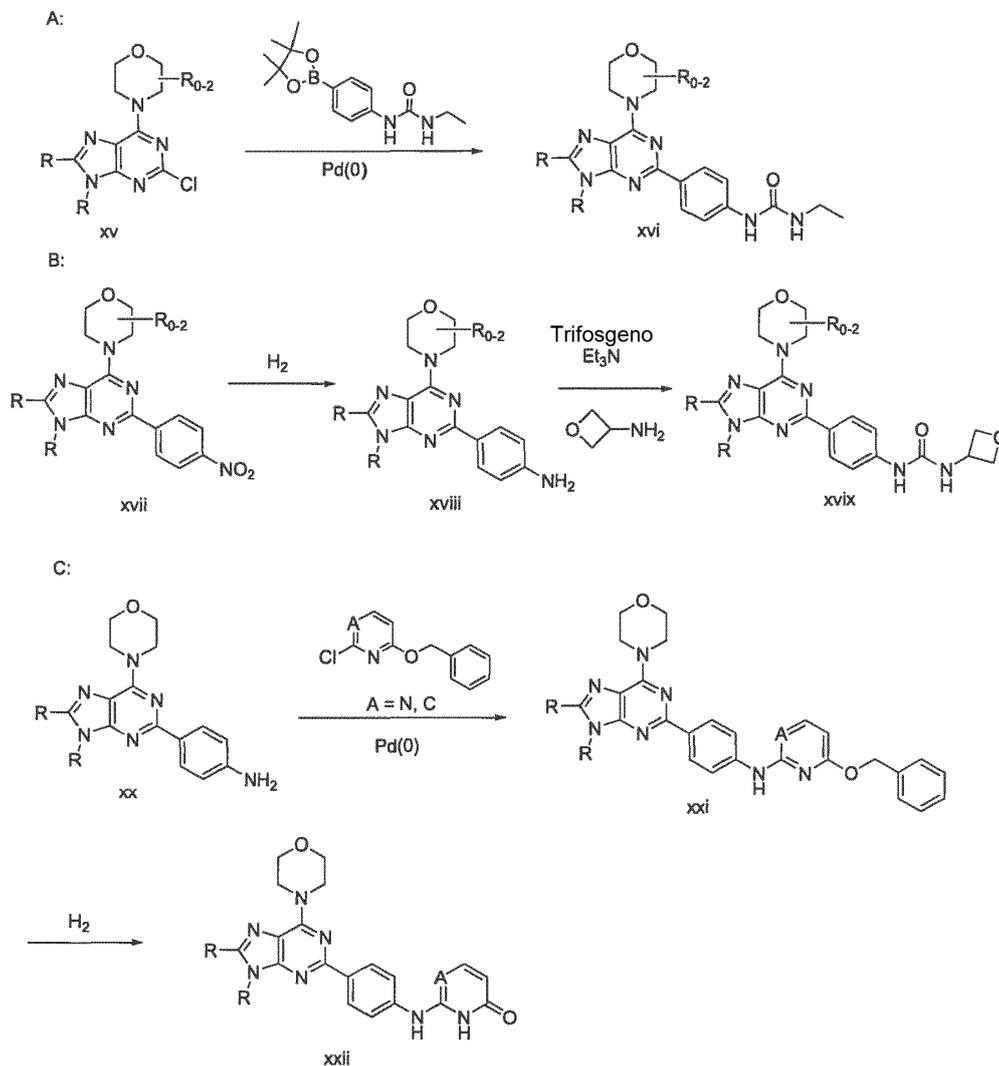
El Esquema 2 ilustra un método general de preparación de compuestos intermedios de la invención en el que se invierte el orden de sustitución de la posición N-9 y la posición C-8 de la purina. En primer lugar, el átomo de nitrógeno N-9 de dicloropurina (i) se protege con un grupo protector THP en condiciones ácidas para formar el compuesto viii. El desplazamiento del grupo cloro C-6 con un grupo morfolino, u otro grupo amino, proporciona un producto amino sustituido C-6 (por ejemplo, morfolino sustituido) ix. La alquilación de la posición C-8 por desprotonación del compuesto ix seguido de inactivación con un electrófilo proporciona el compuesto x. El acoplamiento cruzado mediado por paladio (por ejemplo, acoplamiento Suzuki) del compuesto x con un reactivo boronato de arilo proporciona el producto arilado xi. La eliminación del grupo protector N-9 en condiciones ácidas seguido de sustitución (por ejemplo, alquilación usando R-LG) del producto desprotegido N-9 resultante xii produce el compuesto xiii. La hidrogenación del grupo nitro en el compuesto xiii proporciona el intermedio amino xiv que puede elaborarse adicionalmente en compuestos de Fórmula I usando métodos descritos adicionalmente en la sección de Ejemplos en el presente documento.

Esquema 2



El Esquema 3 ilustra un método general de elaboración de la posición C-2 de los intermedios de purina para proporcionar los compuestos de la invención. Como se muestra en el Esquema 3-A, la reacción de acoplamiento cruzado con paladio usando el compuesto cloro xv y el compuesto fenilurea-boronato, produce el compuesto de urea xvi. Como se muestra en el Esquema 3-B, la hidrogenación del compuesto xvii seguido de la acilación del compuesto amino xviii con trifosgeno, y la reacción del compuesto carbamoilo resultante con una amina proporciona un método alternativo para preparar los compuestos de Fórmula I con un grupo fenil urea. El Esquema 3-C ilustra el uso de un reactivo de acoplamiento cruzado de cloruro de arilo la reacción de acoplamiento cruzado mediado por paladio (acoplamiento Buchwald-Hartwig) para preparar los compuestos de Fórmula I.

Esquema 3



Composiciones farmacéuticas

- 5 Además de uno o más de los compuestos que se han proporcionado anteriormente (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), las composiciones para modular la actividad mTOR en seres humanos y animales contendrá típicamente un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 El término "composición", como se usa en el presente documento, pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser nocivo para el receptor del mismo.
- 15 A fin de utilizar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en asociación con un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Son bien conocidos por los expertos en la técnica los vehículos diluyentes y excipientes adecuados e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto usado dependerá de los medios y del objetivo para el cual el compuesto de la presente invención se está aplicando. Los disolventes se seleccionan en general basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como

25

seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y sus mezclas. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, adyuvantes del procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saporíferos y otros aditivos conocidos que proporcionan una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas) o adyuvante en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Se pueden preparar las formulaciones utilizando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia farmacéutica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido), se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. Un compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéutica que proporcionan una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permiten la adhesión al tratamiento del paciente con el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar en una variedad de formas dependiendo del procedimiento usado para la administración del fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los expertos en la técnica conocen bien los recipientes adecuados e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente puede incluir también un montaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indebido a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta puede incluir también las advertencias adecuadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) que tiene el grado deseado de pureza puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una disolución acuosa. Se puede realizar la formulación mezclando a temperatura ambiente al pH adecuado, y con el grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos a los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso concreto y de la concentración del compuesto, pero puede variar desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada.

El compuesto de esta invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) para su uso en el presente documento es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones que se van a usar para la administración *in vivo* deben ser estériles. Dicha esterilización se realiza fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

El compuesto se puede almacenar de manera ordinaria como una composición sólida, una formulación liofilizada, o una solución acuosa.

Una composición farmacéutica de la invención se formulará, dosificará y administrará de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y ruta de administración, consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno concreto que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, la dolencia clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el calendario de administración, y otros factores conocidos por los profesionales sanitarios. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar estará regulada por dichas consideraciones, y es la mínima cantidad necesaria para evitar, mejorar, o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Dicha cantidad está preferiblemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el huésped o vuelve al huésped significativamente más susceptible al sangrado.

Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado por vía parenteral por dosis estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, concretamente aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos a los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilo amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, butilo o alcohol bencilico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y

- m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Un ingrediente farmacéutico activo de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) se pueden atrapar también en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de administración de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se desvelan en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 15 Se pueden preparar preparaciones de liberación continua de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de Fórmula I). Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación continua incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación continua incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli (2-hidroxietil-metacrilato), o poli (alcohol vinílico)), poliláctidos (Patente de Estados Unidos n.º 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etileno-vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolidol) y ácido poli-D- (-)-3-hidroxitútrico.
- 25 Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Se encuentran técnicas y formulaciones en general en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Dichos procedimientos
- 30 incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, conformar el producto.
- 35 Las formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) adecuadas para la administración oral pueden prepararse como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención.
- 40 Se pueden preparar comprimidos mediante compresión en una máquina adecuada del principio activo en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden, opcionalmente, revestir o marcar, y opcionalmente se formulan de tal manera que proporcionan una liberación lenta o controlada del principio activo del mismo.
- 45 Se pueden preparar comprimidos, pastillas masticables, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires para su uso oral. Se pueden preparar formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) previstas para su uso oral de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes
- 50 incluyendo agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación apetecible. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido alginico, agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no revestirse o revestirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción continua durante un periodo alargado de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear
- 60 un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.
- Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad del, por ejemplo, 0,075 al 20 % p/p. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencia la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsificante, comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite, o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se puede incluir un emulsificante hidrófilo junto con un emulsificante lipófilo que actúa como estabilizante. Se prefiere también incluir un aceite y una grasa. Juntos, el emulsificante o emulsificantes con o sin estabilizantes componen la así denominada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa integran la así denominada base de pomada emulsificante que forma la base oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsificantes y los estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido que se produce naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Una composición farmacéutica de un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) puede estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa estéril. Se puede formular esta suspensión de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal en forma de una solución de 1,3-butanodiol o preparase como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden utilizarse igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material del vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo concreto de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuestos con una cantidad adecuada y conveniente de material del vehículo que puede variar desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para la infusión intravenosa puede contener desde aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de disolución con el fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 3 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas para inyección estéril que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen también gotas en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. Los principios activos están preferiblemente presentes en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente el 0,5 al 20 % p/p, por ejemplo, aproximadamente el 0,5 al 10 % p/p, por ejemplo, aproximadamente el 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado. Se pueden presentar las formulaciones para la administración

rectal como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en aumentos de micrones tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través del paso nasal o mediante inhalación a través de la boca con el fin de alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas u oleosas del principio activo. Se pueden preparar formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco de acuerdo con procedimientos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos anteriormente usados en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos tal como se describe a continuación.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen, además del principio activo, dichos vehículos como se conocen en la técnica por ser adecuados.

Las formulaciones pueden envasarse en recipientes de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado criocongelado (líoфильizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección para inyecciones improvisadas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo anteriormente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis unitaria diaria, tal como se ha enumerado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo. La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario del anterior. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otra manera inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o mediante cualquier otra ruta deseada.

Métodos

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que inhibe la actividad de mTOR cinasa. En una realización, un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe la actividad de mTORC1 y mTORC2. En otra realización, un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe la actividad de mTORC1. En otra realización, un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe la actividad de mTORC2. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I es 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 11x, 12x, 13x, 14x, 15x, 16x, 17x, 18x, 19x, 20x, 25x, 30x, 40x, 50x, 60x, 70x, 80x, 90x, 100x, 200x, 300x, 400x, 500x, 600x, 700x, 800x, 900x o 1000x más selectivo en la inhibición de la actividad de mTORC1 sobre mTORC2. En cierta realización diferente, un compuesto de Fórmula I es 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 11x, 12x, 13x, 14x, 15x, 16x, 17x, 18x, 19x, 20x, 25x, 30x, 40x, 50x, 60x, 70x, 80x, 90x, 100x, 200x, 300x, 400x, 500x, 600x, 700x, 800x, 900x o 1000x más selectivo en la inhibición de la actividad de mTORC2 sobre mTORC1. En cierta realización, los compuestos de la invención son más selectivos en la inhibición de la actividad de mTORC1 y/o mTORC2 sobre las cinasas lipídicas PI3 relacionadas. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I es 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 11x, 12x, 13x, 14x, 15x, 16x, 17x, 18x, 19x, 20x, 25x, 30x, 40x, 50x, 60x, 70x, 80x, 90x, 100x, 200x, 300x, 400x, 500x, 600x, 700x, 800x, 900x o 1000x más selectivo en la inhibición de la actividad de mTOR cinasa (por ejemplo, mTORC1, mTORC2) sobre una cinasa lipídica PI3K. En cada realización anterior, en un aspecto particular, un compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una composición farmacéutica.

La presente invención además desvela un método para inhibir la actividad de mTOR cinasa en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto activo de la invención (por ejemplo, compuesto de la Fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o sal farmacéutica aceptable del mismo. La presente invención además desvela un método para inhibir la proliferación celular que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la Fórmula I o un subgénero del mismo. Estos métodos pueden practicarse *in vitro* o *in vivo*.

Un compuesto de la presente invención, o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o sal farmacéutica aceptable del mismo, es útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos incluyendo, pero sin limitación, aquellos caracterizados por sobreexpresión de PI3K cinasas, por ejemplo mTOR cinasa. Por consiguiente, la invención desvela métodos de tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden tratarse inhibiendo mTOR cinasa. En una realización, el método desvelado comprende administrar a un mamífero que necesita el mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto

de Fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En la realización anterior, en un aspecto particular, un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una composición farmacéutica.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada para la condición a tratar. Las rutas convenientes incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden
10 suministrarse por administración intralesión, incluyendo perfusión o de otra forma poner en contacto el injerto con el inhibidor antes de trasplante. Se apreciará que la ruta preferida puede variar por ejemplo con la afección del recipiente. Cuando el compuesto se administra por vía oral, puede formularse como una píldora, cápsula, comprimido, etc., con un vehículo o excipiente farmacéutico aceptable. Cuando el compuesto se administra en forma
15 parenteral, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéutico aceptable y en una forma inyectable de dosis unitaria, como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar un mamífero (por ejemplo, un ser humano) puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto de Fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (QID), dos veces al día (20 BID), o con más frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto concreto. Además, factores de toxicidad pueden influenciar la pauta de dosificación y administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido se puede ingerir diariamente o con menos frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. Se puede repetir la pauta durante numerosos ciclos de terapia.

25 Las enfermedades y afecciones tratables por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos de huesos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas a muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad de hígado, síndrome Peutz-Jegher, esclerosis tuberosa, afecciones inmunes patológicas que involucran activación de linfocitos T, trastornos del SNC en un paciente y envejecimiento. En una
30 realización, un paciente humano se trata con un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de Fórmula I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o vehículo, en el que un compuesto de la invención está presente en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad de mTOR cinasa.

Los cánceres que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero sin limitación, mama, ovario, cuello del útero, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, testículo queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, óseo, de colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y pasajes biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en mama, NSCLC, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de hígado, trastornos linfoides, sarcoma, colon-recto, recto y leucemia.

50 Enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto al miocardio y fallo cardiaco congestivo.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, e isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática, neurotoxicidad de glutamato e hipoxia.

Las enfermedades inflamatorias que pueden tratarse por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y reacciones de hipersensibilidad retardada.

60 Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de las enfermedades o afecciones que se describen en el presente documento en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece tal enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de esta invención, o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento en un
65

mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece tal trastorno.

En una realización, un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de la Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéutica aceptable, se usa como un agente anticáncer o como un agente auxiliar para el tratamiento de cáncer en una terapia de combinación. Un experto en la técnica es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una afección cancerosa para cualquier tipo de célula particular, ya sea en solitario o en combinación. Dentro de ciertos aspectos de esta realización, los compuestos de la invención se usan junto con otras terapias, incluyendo cirugía convencional, radioterapia y quimioterapia, para el tratamiento de cáncer. Dicha quimioterapia puede incluir, pero sin limitación, uno o más de los agentes quimioterapéuticos descritos en el presente documento.

La terapia de combinación se puede administrar como pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la administración simultánea, utilizando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en el que preferiblemente existe un periodo de tiempo mientras que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los anteriores agentes administrados simultáneamente son aquellas usadas actualmente y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente identificado recientemente y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando se usan juntos los principios activos es mayor que la suma de los efectos que son resultado de la utilización de los compuestos por separado. Puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se formulan y se administran simultáneamente o se administran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) se administran alternativamente o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia alternativa, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o liberan secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternativa, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

Ejemplos

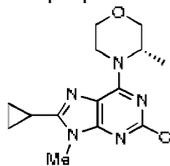
Las reacciones químicas en los Ejemplos descritos pueden adaptarse fácilmente para preparar varios inhibidores de mTOR diferentes de la invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se considera que están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos intermedios, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o realizando modificaciones convencionales de condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerá que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención. Por consiguiente, los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar pero no limitar la invención. En los Ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los reactivos disponibles en el mercado se adquirieron a partir de proveedores tales como Aldrich Chemical Company Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique otra cosa. Las reacciones indicadas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon típicamente con tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. La cristalería se secó en el horno y/o se secó por calor. La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o sobre un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters); o como alternativa, la cromatografía en columna se realizó usando un sistema de cromatografía ISCO (Fabricante: Teledyne ISCO) que tenía una columna de gel de sílice. Los espectros de ¹H RMN se registraron en un instrumento Varian operativo a 400 MHz. Los espectros de ¹H RMN se obtuvieron en soluciones deuteradas de CDCl₃, d₆-DMSO, CH₃OD o d₆-acetona (indicado en ppm), usando cloroformo como el patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en Hertzios (Hz).

Cuando sea posible, el producto formado en las mezclas de reacción se controló por LC/MS. Se realizaron experimentos de cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (T_R) y los iones en masa asociados se realizaron usando uno de los siguientes métodos. Método A: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas cuadrupolo PE Sciex API 150 EX unido a un sistema Shimadzu LC-10AD LC con detector de matriz de diodos y automuestreador de posición 225 usando una columna Kromasil C18 50 x 4,6 mm y un caudal de 3 ml/minuto. El sistema de disolvente era un gradiente partiendo de agua al 100 % con TFA al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 0 % con TFA al 0,0375 % (disolvente B),

5 aumentando al 10 % de disolvente A y 90 % de disolvente B durante 4 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 0,50 minutos más. Método B: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas de cromatografía líquida Agilent Technologies conectado a un sistema LC Agilent Technologies Series 1200 con detector de matriz de diodos usando una columna Zorbax 1,8 micrómetros SB-C18 30 x 2,1 mm con un caudal de 1,5 ml/minuto. Método B1: El sistema de disolvente inicial era de agua al 95 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente B), seguido de un gradiente hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante 1,5 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más. Método B2: El sistema de disolvente inicial era agua al 95 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente B), seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante 3,0 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más. Método C: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas de cromatografía líquida Agilent Technologies conectado a un sistema LC Agilent Technologies Series 1200 con detector de matriz de diodos usando una columna Zorbax 1,8 micrómetros SB-C18 30 x 2,1 mm con un caudal de 0,6 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial fue agua al 95 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente B), seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante 9,0 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más. Los productos formados en las mezclas de reacción pueden purificarse por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) usando las siguientes condiciones: El análisis por HPLC de fase inversa se realizó en una columna Gemini-NX (100 x 30 mm, 10 micrómetros); ACN al 5-85 % durante 10 min de gradiente FA al 0,1 % o NH4OH al 0,1 % a 60 ml/min, 254 nm, o en una columna Zymor Pegasus (150 x 21,2 mm, 5 micrómetros); metanol al 5-60 % a 70 ml/min, 254 nm.

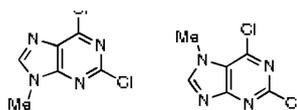
25 Todas las abreviaturas usadas para los reactivos descritos, condiciones de reacción, o equipo usando con consistentes con las definiciones expuestas en la "Lista de abreviaturas y acrónimos estándar" publicada anualmente por el Journal of Organic Chemistry (una American Chemical Society journal). Los nombres químicos de los compuestos discretos de la invención se obtuvieron usando la función de nombrado de estructuras ChemBioDraw Versión 11.0 o a partir del programa de nombrado de compuestos Accelrys' Pipeline Pilot IUPAC.

Ejemplo de síntesis 1 Síntesis de (S)-4-(2-cloro-8-ciclopropil-9-metil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (a-1):



(a-1)

30 Etapa 1: Preparación de 2,6-dicloro-9-metil-9H-purina y 2,6-dicloro-7-metil-7H-purina (a-2):

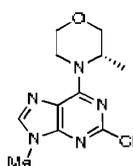


(a-2)

(a-3)

35 A una solución de 2,6-dicloropurina (1,10 g, 5,82 mmol) en THF anhidro (5,0 ml) se le añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (0,58 ml, 10,58 mmol, 1,8 equiv.; 1 M en THF). Se añadió yoduro de metilo (0,40 ml, 6,42 mmol, 1,1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de N₂ durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 5 al 100 % en hexano) para dar 2,6-dicloro-9-metil-9H-purina (a-2) en forma de un sólido de color blanco (780 mg, 66 %) seguido de gradiente de metanol del 0 al 30 % en acetato de etilo para dar 2,6-dicloro-7-metil-7H-purina (a-3) en forma de un sólido de color blanco (346 mg, 29,3 %). ¹H RMN de 2,6-dicloro-9-metil-9H-purina (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,75 (s, 1H), 3,83 (s, 3H). ¹H RMN de 2,6-dicloro-7-metil-7H-purina (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,80 (s, 1H), 4,09 (s, 3H).

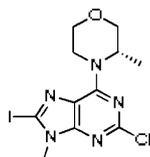
45 Etapa 2: Preparación de (S)-4-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (a-4):



(a-4)

A una solución agitada de 2,6-dicloro-9-metil-9*H*-purina (1,41 g, 6,96 mmol) y (S)-3-metilmorfolina (817 mg, 8,08 mmol, 1,16 equiv.) en etanol anhidro (60 ml) y DMF anhidra (5,0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,43 mmol, 1,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de N₂ durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con 1:1 v/v de éter dietílico:acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 0 al 80 % en hexano) para dar el compuesto deseado (a-4) en forma de un sólido (1,59 g, 85,2 %). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7,65 (s, 1H), 5,34 (d ancho, 2H), 3,99 (m, 1), 3,76 (m, 5H), 3,61 (ddd, 1H), 3,36 (s ancho, 1H), 1,39 (d, 3H).

10 Etapa 3: Preparación de (S)-4-(2-cloro-8-yodo-9-metil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (a-5):



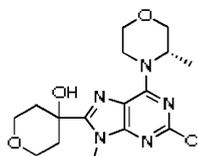
(a-5)

15 A (S)-4-(2-cloro-9-metil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (750,0 mg, 2,80 mmol) en THF anhidro (16 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió diisopropilamida de litio recién preparada en THF (2,0 equiv.). La reacción de color vino resultante se agitó a -78 °C. Después de 1 h, se añadió monocloruro de yodo en diclorometano (4,2 ml, 4,2 mmol, 1,0 M, 1,5 equiv.) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato sódico acuoso saturado. Después, el disolvente volátil se evaporó al vacío, y el producto en bruto se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido (446,4 mg, 40,5 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 5,28 (s ancho, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,49 (s ancho, 1H), 1,38 (d, 3H); LC-MS m/z (método A) = 394/ 396 [M+H]⁺, T_R = 1,92 min.

25 Etapa 4: Preparación de (S)-4-(2-cloro-8-ciclopropil-9-metil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (a-1):

En un recipiente de alta presión se puso (S)-4-(2-cloro-8-yodo-9-metil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (78,2 mg, 0,20 mmol), ácido ciclopropilborónico (25,8 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv.), fosfato potásico (127,4 mg, 0,60 mmol, 3,0 equiv.), [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejoado con diclorometano (1:1) (4,9 mg, 0,006 mmol, 0,03 equiv.), y 1,4-dioxano (1,0 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. El tubo del recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 0 al 80 % en hexano) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma (43,7 mg, 71 %). TLC (40 % acetato de etilo/hexano), Fr = 0,41; LC-MS m/z (método B2) = 308 [M+H]⁺, T_R = 1,94 min.

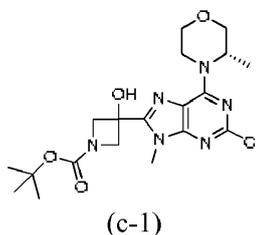
Ejemplo de síntesis 2 Síntesis de (S)-4-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9*H*-purin-8-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-ol(b-1):



(b-1)

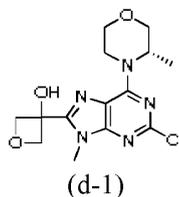
40 A (S)-4-(2-cloro-9-metil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (100,0 mg, 0,374 mmol) en THF anhidro (4,0 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió diisopropilamida de litio recién preparada en THF (2,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Después de agitar durante 2 h, se añadió tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (68,6 µl, 0,75 mmol, 2,0 equiv.). Después, la reacción se agitó a TA durante 16 h y se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio sódico. El disolvente volátil se evaporó al vacío, y el producto en bruto se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 5 al 100 % en hexano). La cristalización en éter - hexano proporcionó el producto (b-1) en forma de un sólido (111,3 mg, 81,0 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 5,3 (s ancho, 1H), 4,98 (s ancho, 1H), 4,00 (dd, J = 3,4 Hz, 1H), 3,97 a 3,79 (m, 7H), 3,79 a 3,71 (m, 2H), 3,60 (td, J = 11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,45 (s ancho, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,86 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LC-MS m/z (método A) = 368 / 370 [M+H]⁺, T_R = 1,93 min.

Ejemplo de síntesis 3 Síntesis de 3-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (c-1):



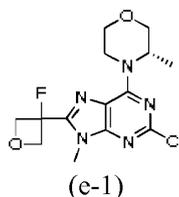
5 Este compuesto (c-1) se preparó de forma análoga a (S)-4-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol, usando 3-oxoacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como el material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 5,17 (d ancho, 2H), 4,56 (dd, J = 16,9, 9,48 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 9,48, 2,56 Hz, 1H), 4,04 a 3,96 (m, 1H), 3,82 a 3,71 (m, 5H), 3,59 (td, J = 11,6, 2,6 Hz, 1H), 3,47 (s ancho, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,40 a 1,36 (m, 4H); LC-MS (método A) = 439/ 441 [M+H]⁺, T_R = 2,56 min.

Ejemplo de síntesis 4 Síntesis de (S)-3-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol (d-1):



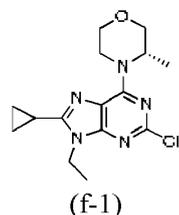
15 Este compuesto se preparó de forma análoga a (S)-4-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol, usando 3-oxetanona como el material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 5,35 (s ancho, 2H), 5,15 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 11,2, 3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 a 3,71 (m, 2H), 3,59 (td, J = 11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,47 (s ancho, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LC-MS m/z (método B2) = 340 / 342 [M+H]⁺, T_R = 1,59 min.

Ejemplo de síntesis 5 Síntesis de (S)-4-(2-cloro-8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (e-1):

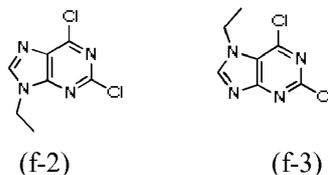


25 A una solución agitada de (S)-3-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol (127,6 mg, 0,364 mmol) en DCM anhidro (8,0 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (59,5 µl, 0,436 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 3 h, se agitó a TA durante 2 h, y se inactivó con una solución 1 N de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. Las dos fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano) para dar el producto en forma de una espuma (79,6 mg, 62,0 %). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 6,10 a 4,40 (s ancho, 2H), 5,30 a 5,19 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 20,7, 7,8 Hz, 2H), 4,04 a 3,98 (m, 1H), 3,83 a 3,73 (m, 2H), 3,68 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,61 (td, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,48 (s ancho, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LC-MS m/z (método A) = 342 [M+H]⁺, T_R = 2,36 min.

Ejemplo de síntesis 6 Síntesis de (S)-4-(2-cloro-8-ciclopropil-9-etil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (f-1):

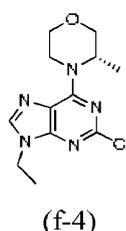


Etapa 1: Preparación de 2,6-dicloro-9-etil-9*H*-purina y 2,6-dicloro-7-etil-7*H*-purina (f-2):



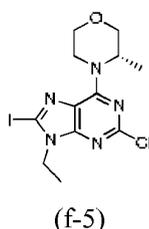
- 5 Los compuestos se prepararon de forma análoga a 2,6-dicloro-9-metil-9*H*-purina y 2,6-dicloro-7-metil-7*H*-purina, respectivamente, reemplazando yodometano con yodoetano para producir (f-2) y (f-3). ¹H RMN de 2,6-dicloro-9-etil-9*H*-purina (f-2): (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,77 (s, 1H), 4,28 (c, 2H), 1,44 (t, 3H). ¹H RMN de 2,6-dicloro-7-etil-7*H*-purina: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,91 (s, 1H), 4,49 (c, 2H), 1,46 (t, 3H).

10 Etapa 2: Preparación de (S)-4-(2-cloro-9-etil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (f-4):



- 15 El compuesto (f-4) se preparó de forma análoga a (S)-4-(2-cloro-9-metil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina, usando 2,6-dicloro-9-etil-9*H*-purina como el material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 7,71 (s, 1H), 5,41 (s ancho, 1H), 5,00 (s ancho, 1H), 4,19 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 7,8, 3,6 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,61 (td, J = 11,6, 2,6 Hz, 1H), 3,48 (s ancho, 1H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LCMS m/z (método A) = 284 [M+H]⁺, T_R = 2,06 min.

20 Etapa 3: Preparación de (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-yodo-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (f-5):

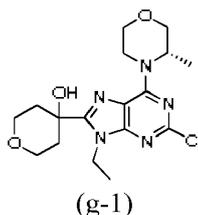


- 25 A (S)-4-(2-cloro-9-etil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (465,0 mg, 1,65 mmol) en THF anhidro (6,7 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió diisopropilamida de litio recién preparada en THF (2,0 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 horas, y se añadió 1-cloro-2-yodoetano (1,01 g, 5,78 mmol, 3,5 equiv.). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días y después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio sódico a 0 °C. Después, el disolvente volátil se evaporó al vacío, y el producto en bruto se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma (610,0 mg, 90,7 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 5,28 (s ancho, 2H), 4,17 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,48 (s ancho, 1H), 1,37 (m, 6H); LC-MS m/z (método B2) = 408 [M+H]⁺, T_R = 2,06 min.

35 Etapa 3: Preparación de (S)-4-(2-cloro-8-ciclopropil-9-etil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina (f-1):

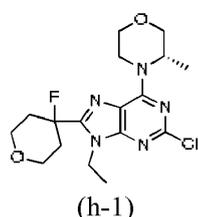
- 40 El compuesto (f-1) se preparó de forma análoga a (S)-4-(2-cloro-8-ciclopropil-9-metil-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina, usando (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-yodo-9*H*-purin-6-il)-3-metilmorfolina como el material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 5,31 (s ancho, 1H), 5,00 (s ancho, 1H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,58 (td, J = 12,2, 2,7, 1H), 3,43 (t ancho, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,06 (m, 2H); LC-MS m/z (método A) = 322 [M+H]⁺, T_R = 2,81 min.

45 Ejemplo de síntesis 7 Síntesis de (S)-4-(2-cloro-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9*H*-purin-8-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (g-1):



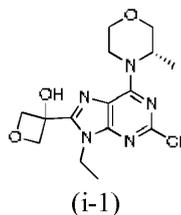
Este compuesto (g-1) se preparó de forma análoga a (S)-4-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol, usando (S)-4-(2-cloro-9-etil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina como el material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 5,65 a 4,75 (d ancho, 2H), 4,46 (c, 2H), 4,05 a 3,85 (m, 5H), 3,83 a 3,73 (m, 2H), 3,62 (dt, J = 11,6 Hz, 2,6 Hz, 1H), 3,55 a 3,39 (s ancho, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,46 a 2,34 (m, 2H), 1,87 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LC-MS m/z (método B2) = 382/384 [M+H]⁺, T_R = 1,79 min.

Ejemplo de síntesis 8 Síntesis de (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (h-1):



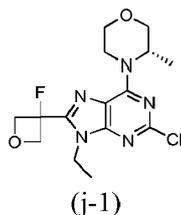
Este compuesto (h-1) se preparó de forma análoga a (S)-4-(2-cloro-8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina, usando (S)-4-(2-cloro-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol como el material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 5,90 a 4,60 (s ancho, 2H), 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 11,4 Hz, 3,4 Hz, 1H), 3,98 a 3,86 (m, 4H), 3,78 (dt, J = 11,7 Hz, 7,1 Hz, 2H), 3,62 (td, J = 11,9 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,55 a 2,35 (m, 2H), 2,22 a 2,06 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LC-MS m/z (método B2) = 384 [M+H]⁺, T_R = 2,10 min.

Ejemplo de síntesis 9 Síntesis de (S)-3-(2-cloro-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol (i-1):



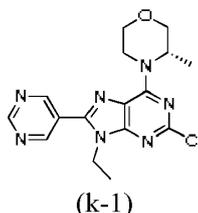
Este compuesto (i-1) se preparó de forma análoga a (S)-4-(2-cloro-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol, usando 3-oxetanona como el material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 5,70 a 4,70 (s ancho, 2H), 5,20 (dd, J = 12,1 Hz, 7,2 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,78 (dt, J = 11,7 Hz, 7,2 Hz, 2H), 3,61 (td, J = 11,9 Hz, 2,7 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LC-MS m/z (método B2) = 354/356 [M+H]⁺, T_R = 1,71 min.

Ejemplo de síntesis 10 Síntesis de (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-(3-fluorooxetan-3-il)-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (j-1):



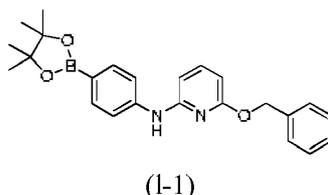
Este compuesto se preparó de forma análoga a (S)-4-(2-cloro-8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina, usando (S)-3-(2-cloro-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol como el material de partida. LC-MS m/z (método C) = 356/358 [M+H]⁺, T_R = 2,62 min; TLC (1:1 heptano:acetato de etilo): R_f = 0,58.

Ejemplo de síntesis 11 Síntesis de (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-(pirimidin-5-il)-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (k-1):



5 En un recipiente para microondas de 5 ml equipado con una barra de agitación se puso (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-yodo-9H-purin-6-il)-3-metil-morfolina (30 mg, 0,074 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (22,7 mg, 0,110 mmol, 1,5 equiv.), fosfato potásico (46,9 mg, 0,22 mmol, 3,0 equiv.), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (3,0 mg, 0,0037 mmol, 0,05 equiv.), y 1,4-dioxano desgasificado (3,0 ml). El tubo para microondas se tapó, y la mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas (300 vatios, 120 °C) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano) para dar el compuesto deseado (k-1) en forma de una espuma (20,6 mg, 77,8 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 9,34 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 6,00 a 4,60 (s ancho, 2H), 4,42 a 4,28 (m, 2H), 4,11 a 3,97 (m, 1H), 3,87 a 3,72 (m, 2H), 3,71 a 3,59 (m, 1H), 3,59 a 3,40 (s ancho, 1H), 1,51 a 39 (m, 6H); LC-MS m/z (método A): T_R = 2,21 min, [M+H]⁺ = 360.

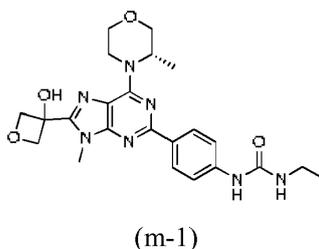
Ejemplo de síntesis 12 Síntesis de 6-(benciloxi)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2-amina (l-1):



25 A una mezcla de 2-bromo-6-benciloxipiridina (1,10 g, 4,15 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,00 g, 4,57 mmol, 1,1 equiv.) en alcohol *tert*-butílico (20 ml) se le añadió *tert*-butóxido sódico (556 mg, 5,78 mmol, 1,40 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (98 mg, 0,25 mmol, 0,06 equiv.), y bis(dibencilidenoacetona)paldio (0) (96 mg, 0,17 mmol, 0,04 equiv.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante unos minutos, y la mezcla de reacción de color naranja oscuro se calentó por irradiación de microondas (300 vatios, 120 °C) durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con ácido cítrico acuoso al 10 % y se vertió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano) para dar el producto deseado (l-1) (1,08 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color ligeramente pardo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 a 7,41 (m, 3H), 7,41 a 7,34 (m, 4H), 7,34 a 7,27 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 1,34 (s, 12H).

35 Ejemplo 13

Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(8-(3-hidroxioxetan-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea (m-1):



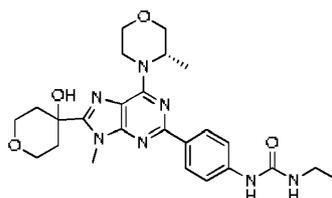
40 En un recipiente para microondas de 5 ml equipado con una barra de agitación se puso (S)-3-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)oxetan-3-ol (100 mg, 0,29 mmol), ácido [4-etilureido)fenil]borónico, pinacol éster (104,2 mg, 0,36 mmol, 1,22 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) (21,0 mg, 0,018 mmol, 0,062 equiv.), carbonato sódico (47,7 mg, 0,45 mmol, 1,53 equiv.), y acetato potásico (47,0 mg, 0,48 mmol, 1,63 equiv.). Se añadieron acetonitrilo desgasificado (3,6 ml) y agua (1,2 ml). El vial para microondas se tapó, y la mezcla de

45

reacción se calentó por irradiación de microondas (300 vatios, 120 °C) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (m-1) en forma de un sólido de color blanco (76,8 mg, 55,8 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,14 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,46 (s ancho, 1H), 5,23 a 5,06 (m, 3H), 4,78 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,84 a 3,77 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 11,0 Hz, 2,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 a 3,52 (m, 1H), 3,51 a 3,39 (m, 1H), 3,18 a 3,07 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 468,2 [M+H]⁺, T_R = 3,77 min.

10 Ejemplo 14

Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(8-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea (n-1):

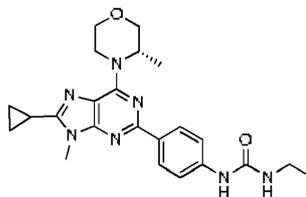


(n-1)

El compuesto del título (n-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-4-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)-tetrahydro-2H-piran-4-ol, se obtuvo el compuesto del título (n-1). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,45 (s ancho, 1H), 5,07 (s ancho, 1H), 4,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85 a 3,66 (m, 6H), 3,56 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,48 a 3,35 (m, 1H), 3,17 a 3,07 (m, 2H), 2,28 a 2,12 (m, 2H), 1,89 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 496,3 [M+H]⁺, T_R = 3,94 min.

25 Ejemplo 15

Síntesis de (S)-1-(4-(8-(ciclopropil-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-etilurea (o-1):

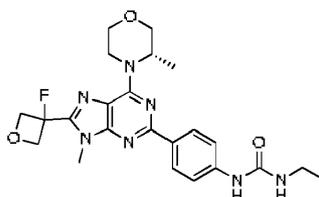


(o-1)

El compuesto del título (o-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-4-(2-cloro-8-ciclopropil-9-metil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,15 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,38 (s ancho, 1H), 5,03 (s ancho, 1H), 4,04 a 3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,5 Hz, 2,9 Hz, 1H), 3,58 a 3,48 (m, 1H), 3,43 a 3,33 (m, 1H), 3,19 a 3,04 (m, 2H), 2,27 a 2,17 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 436,2 [M+H]⁺, T_R = 4,41 min.

Ejemplo 16

Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea (p-1):

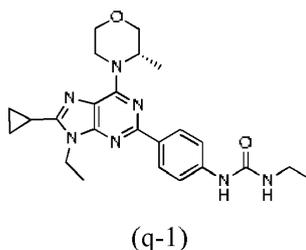


(p-1)

El compuesto del título (p-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-4-(2-cloro-8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,48 (s ancho, 1H), 5,36 a 5,22 (m, 2H), 5,19 a 5,02 (m, 3H), 4,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,76 a 3,66 (m, 4H), 3,57 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,46 (s ancho, 1H), 3,17 a 3,06 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 470,2 [M+H]⁺, T_R = 4,59 min.

Ejemplo 17

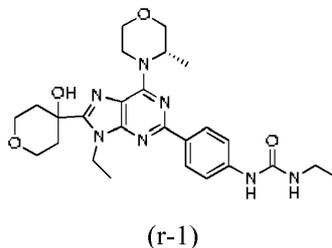
10 Síntesis de (S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-etilurea (q-1):



15 El compuesto del título (q-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-4-(2-cloro-8-ciclopropil-9-etil-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,16 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,37 (s ancho, 1H), 5,04 (s ancho, 1H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 a 3,93 (m, 1H), 3,77 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,60 a 3,48 (m, 1H), 3,43 a 3,30 (m, 1H), 3,17 a 3,06 (m, 2H), 2,30 a 2,20 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,09 a 0,95 (m, 7H); LC-MS m/z (método C) = 450,2 [M+H]⁺, T_R = 4,73 min.

20 Ejemplo 18

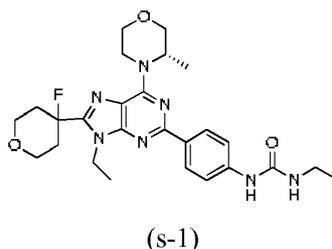
Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea (r-1):



25 El compuesto del título (r-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-4-(2-cloro-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)-tetrahydro-2H-piran-4-ol, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,14 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,44 (s ancho, 1H), 5,10 (s ancho, 1H), 4,51 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 a 3,65 (m, 6H), 3,55 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,47 a 3,34 (m, 1H), 3,17 a 3,07 (m, 2H), 2,28 a 2,13 (m, 2H), 1,88 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 510,2 [M+H]⁺, T_R = 4,18 min.

35 Ejemplo 19

Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea (s-1):

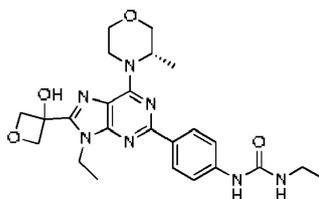


40 El compuesto del título (s-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina, se obtuvo el compuesto del título. ¹H

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,40 (s ancho, 1H), 5,08 (s ancho, 1H), 4,41 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,92 a 3,68 (m, 6H), 3,63 a 3,50 (m, 1H), 3,49 a 3,36 (m, 1H), 3,17 a 3,07 (m, 2H), 2,46 a 2,26 (m, 2H), 2,19 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 512,3 [M+H]⁺, T_R = 5,20 min.

Ejemplo 20

Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(3-hidroxioxetan-3-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea (t-1):

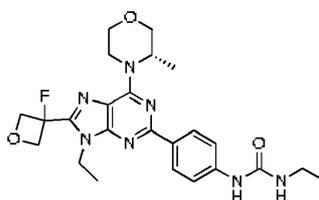


(t-1)

El compuesto del título (t-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-3-(2-cloro-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)-oxetan-3-ol, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,15 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,45 (s ancho, 1H), 5,29 a 4,99 (m, 3H), 4,77 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,50 a 3,37 (m, 1H), 3,18 a 3,06 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 482,2 [M+H]⁺, T_R = 4,01 min.

Ejemplo 21

Síntesis (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(3-fluorooxetan-3-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea (u-1):

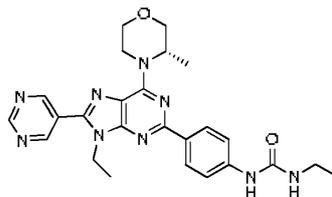


(u-1)

El compuesto del título (u-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-(3-fluorooxetan-3-il)-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (MeOD, 500 MHz) δ ppm 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,57 (s ancho, 1H), 5,40 a 3,28 (m, 2H), 5,26 (s ancho, 1H), 5,11 (dd, J = 21,1 Hz, 8,1 Hz, 2H), 4,23 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 a 4,01 (m, 1H), 3,92 a 3,80 (m, 2H), 3,69 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,60 a 3,49 (m, 1H), 3,25 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 a 1,41 (m, 6H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 484,2 [M+H]⁺, T_R = 4,93 min.

Ejemplo 22

Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-6-(3-metilmorfolino)-8-(pirimidin-5-il)-9H-purin-2-il)fenil)urea (v-1):



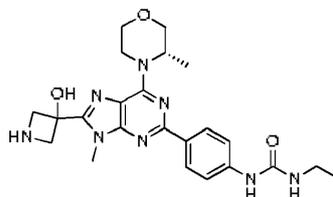
(v-1)

El compuesto del título (v-1) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 13. Usando (S)-4-(2-cloro-9-etil-8-(pirimidin-5-il)-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (MeOD, 500 MHz) δ ppm 9,29 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,59 (s ancho, 1H), 5,24

(s ancho, 1H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,11 a 4,01 (m, 1H), 3,92 a 3,81 (m, 2H), 3,69 (td, J = 11,9, 2,6, 1H), 3,62 a 3,49 (m, 1H), 3,28 a 3,20 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 488,2 [M+H]⁺, T_R = 4,50 min.

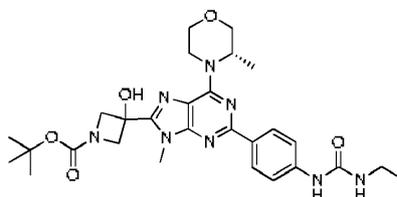
5 Ejemplo 23

Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(8-(3-hidroxiacetidin-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea (w-1):



(w-1)

10 Etapa 1: Preparación de 3-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (w-2):



(w-2)

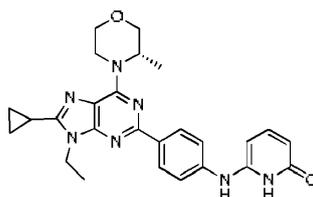
15 Este compuesto (w-2) se preparó de forma análoga a (S)-1-etil-3-(4-(8-(3-hidroxiacetidin-3-il)-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea, usando 3-(2-cloro-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-8-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo como el material de partida. LC-MS m/z (método A) = 567,4 [M+H]⁺, T_R = 2,44 min.

20 Etapa 2: Preparación del compuesto del título (w-1):

25 A 3-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-9-metil-6-(3-metil-morfolino)-9H-purin-8-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (45,2 mg, 0,08 mmol) en diclorometano anhidro (3,0 ml) y metanol anhidro (3,0 ml) a 0 °C se le añadió hidrogenocloruro 4 M en 1,4-dioxano (0,20 ml, 0,80 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de N₂ durante 16 h. Se añadió ácido trifluoroacético (0,20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C en una atmósfera de N₂ durante 24 h. Después, la reacción se enfrió a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,8 mg, 21 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,22 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,48 (s ancho, 1H), 5,15 (s ancho, 1H), 4,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,84 a 3,67 (m, 7H), 3,61 a 3,52 (m, 1H), 3,50 a 3,39 (m, 1H), 3,17 a 3,07 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS m/z (método C) = 467,2 [M+H]⁺, T_R = 3,21 min.

35 Ejemplo 24

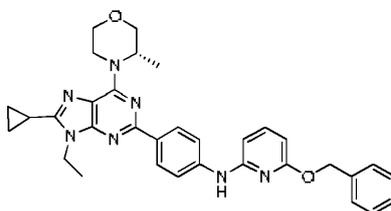
Síntesis de (S)-6-(4-(8-(ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenilamino)piridin-2-il)ona (x-1):



(x-1)

40

Etapa 1: Preparación de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)piridin-2-amina (x-2):



(x-2)

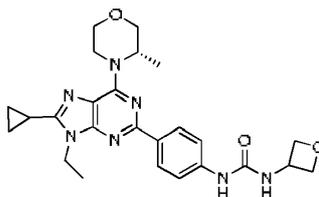
5 Este compuesto (x-2) se preparó de forma análoga a (S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-etilurea, usando 6-(benciloxi)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2-amina como el material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 a 7,28 (m, 8 H), 6,58 (s ancho, 1H), 6,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,49 (s ancho, 1H), 5,20 (s ancho, 1H), 4,40 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 11,2 Hz, 3,1 Hz, 1H), 3,91 a 3,78 (m, 2H), 3,69 (td, J = 11,9 Hz, 2,7 Hz, 1H), 3,59 a 3,46 (m, 1H), 2,05 a 1,93 (m, 1H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 a 1,13 (m, 2H), 1,11 a 1,04 (m, 2H); LC-MS m/z (método A) = 562,3 [M+H]⁺, T_R = 3,74 min.

15 Etapa 2: Preparación del compuesto del título (x-1):

A una solución de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)piridin-2-amina (100 mg, 1,78 mmol) en MeOH anhidro (4 ml) y EtOAc (4 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20 % en peso sobre carbono (10,0 mg). La mezcla de reacción se evacuó con vacío y se purgó con H₂ (3 x), después se agitó en una atmósfera de H₂ durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de metanol del 0 al 30 % en diclorometano). La cristalización en éter - heptano proporcionó el compuesto del título (x-1) (8,6 mg, 10,2 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 10,16 (s ancho, 1H), 9,05 (s ancho, 1H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (s ancho, 2H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 5,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,36 (s ancho, 1H), 5,06 (s ancho, 1H), 4,36 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,44 a 3,33 (m, 1H), 2,30 a 2,19 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 a 0,93 (m, 4H); LC-MS m/z (método C) = 472,2 [M+H]⁺, T_R = 4,93 min.

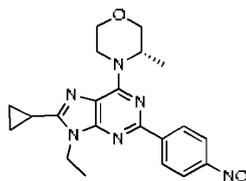
Ejemplo 25

30 Síntesis de (S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea (y-1):



(y-1)

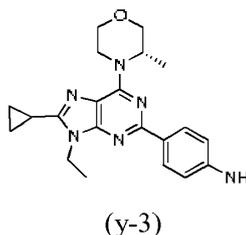
35 Etapa 1: Preparación de (S)-4-(8-ciclopropil-9-etil-2-(4-nitrofenil)-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (y-2):



(y-2)

40 Este compuesto (y-2) se preparó de forma análoga a (S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-etilurea, usando pinacol éster del ácido 4-nitrofenilborónico como el material de partida. LC-MS m/z (método B2) = 409,3 [M+H]⁺, T_R = 2,45 min.

Etapa 2: Preparación de (S)-4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfo-lino)-9H-purin-2-il)anilina (y-3):



5 Una solución de (S)-4-(8-ciclopropil-9-etil-2-(4-nitrofenil)-9H-purin-6-il)-3-metilmorfolina (76,0 mg, 0,186 mmol) disuelta en metanol anhidro (3,0 ml) y THF anhidro (4,6 ml) se sometió a un aparato hidrogenado de flujo continuo (H-Cube: cartucho de Pd al 10 %/C, 1,0 ml/min de flujo). El producto en bruto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 20 al 100 % en heptano) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (52,0 mg, 73,8 %). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,47 (s ancho, 1H), 5,17 (s ancho, 1H), 4,40 (s ancho, 2H), 4,03 (dd, J = 11,3 Hz, 3,3 Hz, 1H), 3,89 a 3,77 (m, 2H), 3,68 (td, J = 12,0 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,02 a 1,91 (m, 1H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 a 1,22 (m, 2H), 1,20 a 1,10 (m, 2H), 1,06 (dd, J = 8,0 Hz, 3,1 Hz, 2H); LC-MS m/z (método A) = 379,3 [M+H]⁺, T_R = 1,96 min.

15 Etapa 3: Preparación del compuesto del título (y-1):

A una solución agitada de (S)-4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfo-lino)-9H-purin-2-il)anilina (52,0 mg, 0,14 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) se le añadió trietilamina (0,063 ml, 0,45 mmol, 3,3 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en una porción trifosgeno (40,8 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.). Después de agitar a 0 °C en una atmósfera de N₂ durante 5 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, y después se añadió 3-oxetanamina (50,2 mg, 0,69 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de N₂ durante 16 h y después se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30,5 mg, 46,5 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,37 (s ancho, 1H), 5,03 (s ancho, 1H), 4,86 a 4,69 (m, 3H), 4,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4 Hz, 2,6 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,44 a 3,33 (m, 1H), 2,30 a 2,19 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,10 a 0,95 (m, 4H); LC-MS m/z (método C) = 478,2 [M+H]⁺, T_R = 4,44 min.

30 Ejemplo 26

Evaluación biológica de compuestos:

35 a. Ensayo de mTOR cinasa *in vitro*

La actividad cinasa de la enzima mTOR se evalúa incubando la enzima recombinante purificada (mTOR(1360-2549)+GBL, preparada en el laboratorio) en una mezcla de reacción que contiene ATP, MnCl₂, y un sustrato mTOR etiquetado en forma fluorescente, por ejemplo, GFP-4E-BP1 (Invitrogen, producto #PR8808A). La reacción se detiene por la adición de un anticuerpo fosfo-específico etiquetado con Terbio, por ejemplo, anti-p4E-BPI T37/T46 etiquetado con Tb (Invitrogen, producto #PR8835A), EDTA, y una solución de tampón TR-FRET (Invitrogen, Producto #PR3756B). La formación de producto se detecta mediante transferencia de energía de resonancia de fluorescencia con resolución en tiempo (TR-FRET), que se produce cuando el sustrato fosforilado y el anticuerpo etiquetado están en proximidad inmediata debido a la unión fosfo-específico. La actividad enzimática se mide como un aumento en la señal TR-FRET usando un lector de placas Perkin Elmer Envision. El ensayo se realiza en un Proxiplate Plus de 384 pocillos (Perkin Elmer. Producto #6008269) usando el siguiente protocolo:

La actividad del compuesto se ensaya en curvas de dosis de 10 puntos empezando a la concentración final más alta de 10 μM. Se diluyen en serie en DMSO al 100 % antes de mayor dilución con tampón de ensayo. La mezcla de reacción (8 μl) que contiene enzima mTOR+GBL 0,25 nM, GFP-4E-BP1 400 nM, ATP 8 μM, Hepes 50 mM pH 7,5, Tween 20 al 0,01 %, MnCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM, DMSO al 1 % (+/- compuesto) se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añaden 8 μl de una solución que contiene anticuerpo Tb-anti-p4E-BP1 2 nM y tampón TR-FRET diluido con EDTA 10 mM, y se incuba durante 30 minutos para detener la reacción. La placa se analiza con un lector de placas Envision. Los valores de Ki se calculan en el Assay Explorer usando la ecuación de unión fuerte competitiva ATP Morrison para determinación aparente de Ki.

Los compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos de la Fórmula I tienen un nivel de actividad (Ki) en el ensayo de mTOR quinasa de entre aproximadamente 0,0001 nM y aproximadamente 5 μM, y en ciertas

realizaciones entre aproximadamente 0,0001 nM y aproximadamente 1 uM, y en ciertas otras realizaciones menor de entre aproximadamente 0,0001 nM y aproximadamente 0,5 uM. Los compuestos 101 a 113 de la invención que aparecen en la Tabla 1 tienen el siguiente nivel de actividad (en uM): 0,007, 0,008, 0,005, 0,004, 0,074, 0,008, 0,003, 0,003, 0,003, 0,005, 0,004, 0,006 y 0,008, respectivamente.

5

b. Ensayo celular fosfo-AKT serina 473 *in vitro*

El ensayo mide la inhibición del compuesto de ensayo de fosforilación AKT serina-473 en células PC-3 derivadas de adenocarcinoma de próstata humano (ATCC CRL-1435) que se han estimulado con factor de crecimiento epidérmico (EGF).

10

La línea celular PC-3 se mantiene en medio RPMI1640 complementado con FBS al 10 %, Glutamina 2 mM, y HEPES 10 mM pH 7,4 a 37 °C en una incubadora humidificada de CO₂ al 5 %. Las células se siembran en placas de 384 pocillos a 7.000 células/pocillo en 50 µl de medio de crecimiento. Después de 24 horas, se retira el medio de crecimiento y se reemplaza con RPMI1640 que no contiene FBS. Las células se tratan con 10 concentraciones de los compuestos de ensayo o DMSO en solitario para los controles (concentración de DMSO final al 0,5 %) y se incuban a 37 °C durante 30 minutos. Después, las células se estimulan durante 10 minutos con 100 ng/ml de EGF (concentración final). Una columna de controles no se estimula con EGF para observar la proporción de señal entre células estimuladas y no estimuladas. Después de 10 minutos, los compuestos y medios de estimulación se retiran y se reemplazan con 25 µl de tampón de lisis que contiene inhibidores de proteasa e inhibidores de fosfatasa. Este tampón contiene detergente para lograr una alteración celular. Tras una alteración celular completa, se transfieren 20 µl de lisado se transfieren a una placa de 4 puntos con 384 pocillos MesoScale Discovery revestida con un anticuerpo para AKT (MesoScale Discovery (MSD) producto K211CAD-2) que se ha bloqueado previamente con albúmina sérica bovina al 3 % en solución salina tamponada con Tris. Tras la transferencia de lisado a la placa MSD, AKT en el lisado se captura sobre el anticuerpo revestido por incubación en un agitador a 4 °C durante 16 horas. Después de la etapa de captura, la placa se lava y después se incuba durante dos horas con un anticuerpo para AKT fosforilado S473 que se conjuga con Sulfo-Tag. Esta etiqueta da una señal cuando está en proximidad con el electrodo en la base de la placa MSD. La unión del anticuerpo etiquetado a la proteína capturada permite la detección en un lector MSD.

20

La CE₅₀ se define como la concentración en la que un compuesto determinado logra una disminución del 50 % de los niveles medidos de fosforilación S473 AKT. Los valores de CE₅₀ se calculan usando el Explorador de Ensayo MDL 3.0.1.8 que ajusta una curva sigmoide con una pendiente variable.

Los compuestos 101 a 113 descritos en la Tabla 1 tienen un nivel de actividad CE₅₀ de (en uM): 0,030, 0,037, 0,029, 0,01, N/A, 0,015, 0,007, 0,009, 0,008, 0,005, 0,004, 0,006 y 0,008, respectivamente.

35

c. Ensayo de proliferación celular *in vitro*

La eficacia de los compuestos de Fórmula I se midió por un ensayo de proliferación celular empleando el siguiente protocolo:

40

1. Una alícuota de 20 µl de cultivo celular que contenía aproximadamente 10³ células (PC3 o MDAMB361.1) en el medio se depositó en cada pocillo de una placa de paredes opacas de 384 pocillos.
2. Se prepararon pocillos de control que contenían medio y sin células; las células se dejaron en reposo durante una noche.
3. El compuesto se añadió a los pocillos experimentales y se incubó durante 3 días.
4. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añadió un volumen de reactivo CellTiter-Glo igual al volumen de medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
6. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
7. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
8. La luminiscencia se registró y se indicó en gráficos como RLU = unidades de luminiscencia relativa.

45

50

Como alternativa, las células se sembraron a una densidad óptica en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia del compuesto de ensayo. Posteriormente, se añadió Alamar Blue™ en el medio de ensayo, y las células se incubaron durante 6 h antes de la lectura a una excitación de 544 nm, emisión de 590 nm. Los valores de CI₅₀ se calcularon usando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoide. Los primeros compuestos descritos en la Tabla 1 tienen un valor de CI₅₀ de (en uM, con células PC3): 0,282, 0,207, 0,12, 0,115, N/A, 0,441, 0,112, 0,232, 0,218, 0,163, 0,269, 0,853 y 1,7.

60

d. Ensayo de unión p110α (alfa) PI3K

Ensayos de unión: Los experimentos de polarización inicial se realizaron en un aparato Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Las muestras para mediciones de afinidad por polarización-fluorescencia, se prepararon mediante la adición de diluciones seriadas 1:3 de p110 alfa PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions,

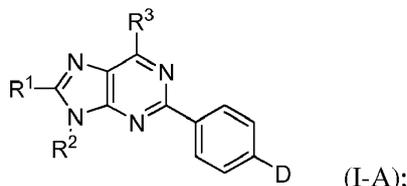
65

Charlottesville, VA) partiendo de una concentración final de 20 ug/ml en el tampón de polarización (Tris 10 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 4 mM, Chaps al 0,05 %, y DTT 1 mM) hasta una concentración final PIP₂ 10 mM (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.). Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron mediante la adición de sondas GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) con concentraciones finales de 100 nM y 5 nM respectivamente. Lectura con filtros de corte estándar para el fluoróforo de rodamina ($\lambda_{ex} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 590 \text{ nm}$) en Proxiplates de bajo volumen de color negro de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Los valores de polarización por fluorescencia se trazaron en función de la concentración de proteína, y los valores de CE₅₀ se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando el software KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Este experimento también establece la concentración de proteína apropiada para utilizar en experimentos de competición posteriores con inhibidores.

Los valores de CI₅₀ del inhibidor se determinaron mediante la adición de 0,04 mg/ml de p110 alfa PI3K (concentración final) en combinación con PIP₂ (concentración final 10 mM) a pocillos que contenían diluciones seriadas 1:3 de los antagonistas a una concentración final de ATP 25 mM (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron mediante la adición de sonda GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) a concentraciones finales de 100 nM y 5 nM respectivamente. Lectura con filtros de corte estándar para el fluoróforo de rodamina ($\lambda_{ex} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 590 \text{ nm}$) en Proxiplates de bajo volumen de color negro de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Los valores de polarización por fluorescencia se trazaron en función de la concentración de proteína, y los valores de CE₅₀ se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando el software Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I-A:

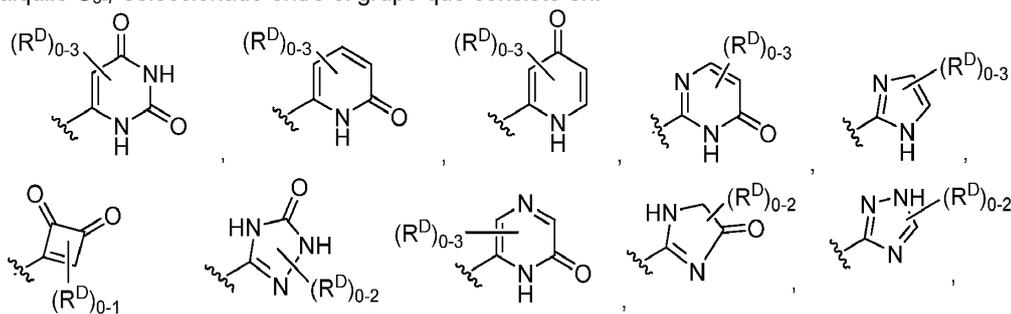


5 en la que

10 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4ilo, pirimidín-1-ilo, pirimidín-2-ilo, pirimidín-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-2-ilo, piridazin-3-ilo y triazin-2-ilo, en la que R^1 está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{R1} , seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^b$, $-OC(O)R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-R^c$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, R^{c1} , $-X^1-NR^aR^b$, $-X^1-SR^a$, $-X^1-OR^a$, $-X^1-C(O)OR^a$, $-X^1-C(O)NR^aR^b$, $-X^1-C(O)R^a$, $-X^1-NR^aC(O)R^b$, $-X^1-OC(O)R^a$, $-X^1-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-X^1-OC(O)NR^aR^b$, $-X^1-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-X^1-S(O)_2R^a$, $-X^1-S(O)_2NR^aR^b$, $-X^1-NO_2$, $-X^1-N_3$, $-X^1-CN$ y X^1-R^{c1} ; en la que cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{2-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo, opcionalmente R^a y R^b , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^c se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{2-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo; X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilenilo C_{1-4} , alquenileno C_{2-4} y alquinileno C_{2-4} ; y R^{c1} se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 2-furanilo y 3-furanilo y en la que R^{c1} está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, $-OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, piridilo, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y heteroalquilo C_{1-6} ; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo C_{1-6} ;

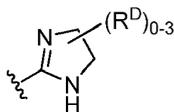
30 R^3 es un 3-metil-morfolín-4-ilo; y D es $-NR^4C(O)NR^5R^6$ o $-NR^5R^6$, en la que R^4 es hidrógeno, cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{2-7} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} y R^5 y R^6 , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo de heteroátomos de 5 a 9 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices anulares y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^D , y en la que R^5 y R^6 están sustituidos adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes R^D , en la que R^D se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^lR^k$, $-OR^l$, $-SR^l$, $-C(O)OR^l$, $-C(O)NR^lR^k$, $-NR^lC(O)R^k$, $-NR^lC(O)OR^m$, $-X^3-NR^lR^k$, $-X^3-OR^l$, $-X^3-SR^l$, $-X^3-C(O)OR^l$, $-X^3-C(O)NR^lR^k$, $-X^3-NR^lC(O)R^k$, $-X^3-CN$, $-X^3-NO_2$, $-S(O)R^m$, $-S(O)_2R^m$, $=O$ y $-R^m$; en la que R^l y R^k se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} ; y R^m , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} ; X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilenilo C_{1-4} , alquenileno C_{2-4} y alquinileno C_{2-4} .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que D es $-NR^5R^6$, en la que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^6 es un heterocicloalquilo C_{3-7} seleccionado entre el grupo que consiste en:



50

y



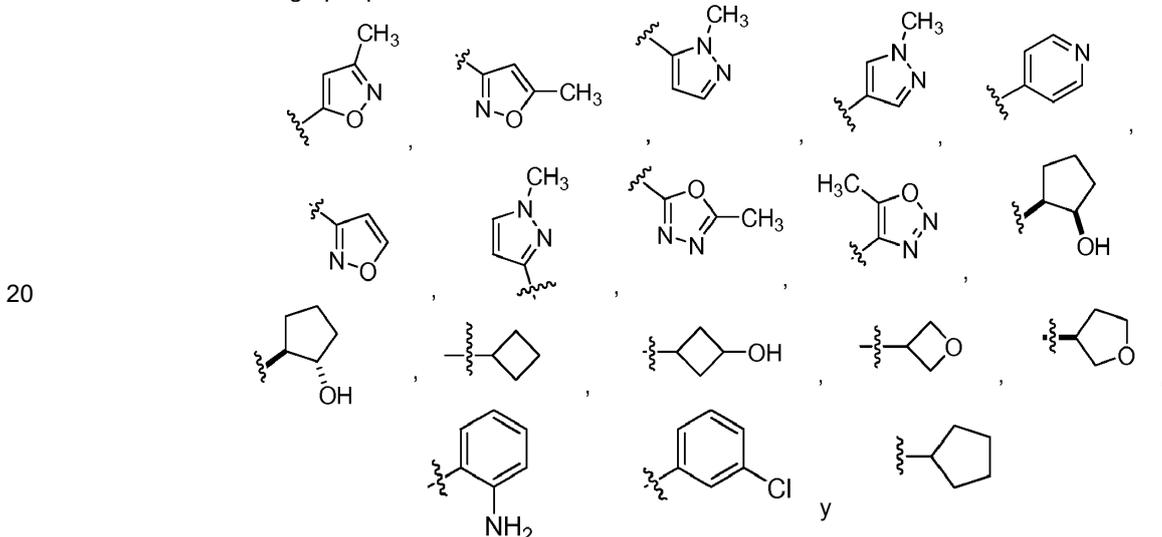
5 en las que un átomo de hidrógeno unido a uno o más vértices anulares de nitrógeno o carbono en el anillo de heterocicloalquilo C₃₋₇ se reemplaza opcionalmente con un sustituyente R^D seleccionado entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -NR^kR^k, -OR^k y R^S.

10 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que D es -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, en la que R⁴ es hidrógeno; R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, un heteroarilo de 5 a 6 miembros y fenilo opcionalmente sustituido.

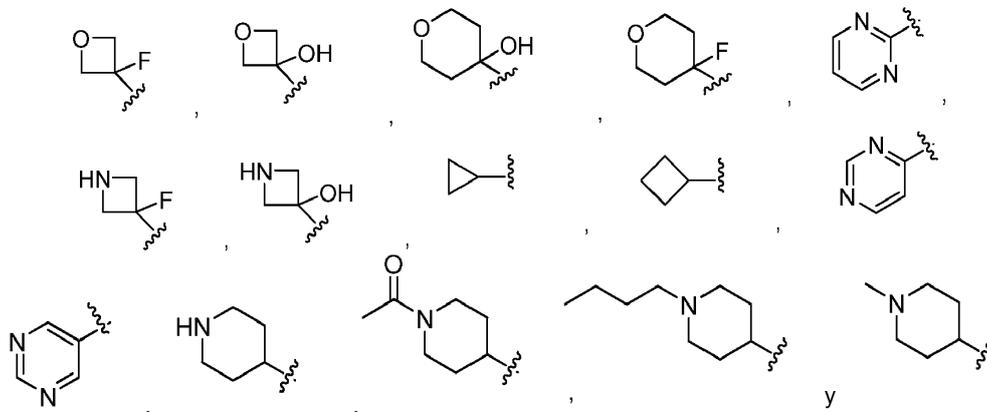
15 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno y R⁶ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que R⁶ es etilo.

6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁴ es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en



25 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo y metoxietilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (S)-1-etil-3-(4-(8-(3-hidroxioxetan-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-metil-6-

(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-etilurea; (S)-1-etil-3-(4-(8-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-1-etil-3-(4-(8-(3-hidroxiacetidin-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-etilurea; (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-6-(3-metilmorfolino)-8-(pirimidin-5-il)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-1-etil-3-(4-(8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-metil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-1-etil-3-(4-(8-(3-fluorooxetan-3-il)-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-1-etil-3-(4-(9-etil-8-(3-hidroxiacetidin-3-il)-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)urea; (S)-6-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona; y (S)-1-(4-(8-ciclopropil-9-etil-6-(3-metilmorfolino)-9H-purin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

15 11. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de cáncer.