

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 503**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2011 PCT/US2011/051563**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12037226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2011 E 11776614 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2616469**

54 Título: **Compuestos 9H-purina como inhibidores de PI3K-delta y métodos para su preparación**

30 Prioridad:

14.09.2010 US 382884 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2017

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (100.0%)
210 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

PATRICK, KEARNEY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 612 503 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 9H-purina como inhibidores de PI3K-delta y métodos para su preparación

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de proteína cinasas y sus inhibidores. En particular, la invención se refiere a inhibidores de PI3K delta y a métodos para su uso.

Antecedentes de la invención

10 Las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K) son enzimas heterodiméricas que utilizan la actividad de lípido y proteína cinasas para regular numerosas vías de señalización de lípidos que son responsables de coordinar una amplia gama de actividades celulares, incluidas la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular, así como también las repuestas inflamatorias. El modo crítico de las PI3K en estos infinitos e importantes procesos celulares las convierte en una diana muy atractiva para la intervención farmacéutica. La clase de PI3K relevante para esta descripción cataliza la fosforilación de fosfatilil-inositol (4,5)-bisfosfato (PtIns(4,5)P₂ o PIP₂) en el grupo 3-hidroxilo del anillo inositol para producir la molécula de señalización fosfatilil-inositol (3,4,5)-trifosfato (PtIns(3,4,5)P₃ o PIP₃).

15 Después de llevar a cabo extensos estudios sobre la función fisiológica de la isoforma delta de PI3K en la enfermedad, se ha implicado a la PI3K delta en una gran cantidad de disfunciones inmunológicas, inflamatorias y de regulación celular. Los estudios iniciales se han centrado en su función en patologías inmunes e inflamatorias. PI3K delta cumple una función importante en el desarrollo, la diferenciación, la proliferación y la función efectora de las células B y las células T. Los ratones con genes inactivados de PI3K delta (D910A/D910A) han demostrado una deficiencia o una disminución de las respuestas de las células T proliferativas y de la producción de quimiocina cuando fueron estimulados con antígenos específicos de los receptores de las células T. A su vez, estos animales que expresan PI3K delta demuestran respuestas deficientes a anticuerpos independientes de las células T concomitantes con un mal desarrollo de centros germinales en el bazo, los ganglios linfáticos y parches de Peyer e hiperplasia linfóide después de la inmunización. La inhibición de la función de PI3K delta también conduce a un direccionamiento específico disfuncional por parte de las células T hacia sitios de inflamación. La actividad de la PI3K delta también se ha implicado en el control de las células Treg. Los ratones PI3K delta (D910A/D910A) tienen células Treg que no pueden: 1.) suprimir la proliferación de las células T CD4⁺ CD25⁻ *in vitro* ni tampoco las células Treg de animales de tipo salvaje; 2.) producir niveles detectables de la citocina antiinflamatoria IL-10; y 3.) proteger contra colitis experimental.

20 Los efectos de la PI3K delta sobre las células B no son menos importantes. Los ratones que carecen de actividad catalítica de p110 delta tienen menores números de células B1 y células B de zona marginal (MZ), niveles reducidos de inmunoglobulinas en el suero, y responden de manera deficiente a la inmunización con un antígeno independiente del timo y son defectuosos en sus respuestas primarias y secundarias a los antígenos dependientes del timo. La inhibición de PI3K delta mediante el uso de inhibidores selectivos de PI3K delta ha demostrado inhibición de la proliferación de células B inducida por los receptores de las células B, y aumento de la recombinación del cambio de clase y defectos en la quimiotaxis de las células B.

25 Las observaciones experimentales de que la PI3K delta puede cumplir una función importante en mediar la función pro-inflamatoria de células hematopoyéticas no linfoides proviene de estudios que implican a las células inmunes hematopoyéticas tales como los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y eosinófilos. Por ejemplo, se requiere PI3K delta para la propagación y polarización de neutrófilos, la regulación de la migración de neutrófilos, la desgranulación de mastocitos, entre muchos otros. Una revisión de las funciones importantes de la PI3K delta en respuestas innatas e inmunes ha generado una intensa investigación de la función de la PI3K delta en enfermedades inmunes tales como alergia, asma, enfermedades autoinmunes e inflamación.

30 Si bien una porción importante de la bibliografía científica publicada se ha centrado en enfermedades inmunes, tales como inflamación, enfermedad autoinmune y similares, un área de investigación atractiva y productiva incluye la función de la PI3K en el cáncer. Ya se han dado a conocer modelos experimentales para las funciones putativas de la PI3K alfa y PI3K beta en procesos celulares malignos que incluyen: (i) la expresión excesiva capaz de inducir la transformación en modelos experimentales; (ii) el compromiso en la proliferación celular y la angiogénesis de tumores; (iii) el compromiso en la transformación inducida por Ras y oncogénesis; (iv) mutaciones activadoras en los dominios helicoidales y de cinasa en tumores de mama y colon; y (v) la transformación inducida por inactivación de PTEN *in vitro* e *in vivo*.

35 Como con PI3K alfa y PI3K beta, la PI3K delta también induce la transformación oncogénica en cultivo. Cuando se introduce PI3K delta en fibroblastos de embriones de pollo (CEF) con un vector retroviral aviar, se forman distintos focos al cabo de diez días. Cuando se introduce PI3K delta inactiva de D910A cinasa en los CEF, no se observa formación de focos, lo que indica que la transformación requiere un dominio catalítico activo. Como se observó para una variante oncogénica de PI3K alfa (H1047R), los CEF infectados con PI3K delta demostraron activación constitutiva de Akt en un nivel similar a PI3K alfa, incluso en condiciones privadas de suero.

Al menos por los motivos descritos anteriormente, existe la necesidad de inhibidores selectivos de PI3K delta que se puedan utilizar para prevenir, tratar o paliar enfermedades mediadas por PI3K delta, particularmente en los campos de cáncer, inflamación y enfermedades autoinmunes.

5 El documento WO 2009/157880 A1 describe compuestos de purina sustituidos con pirazina útiles como inhibidores de cinasa, y su uso en el tratamiento de una serie de afecciones proliferativas que incluyen cáncer, además de otros trastornos o afecciones relacionados con las cinasas PI3K y/o mTOR.

El documento WO 2009/146406 A1 describe compuestos de purina y su uso en la inhibición de cinasas lipídicas incluidas p110 alfa y otras isoformas de PI3K, y su uso en el tratamiento de trastornos tales como el cáncer.

10 El documento WO 2009/045174 A1 describe 2-morfolinilpurinas que son útiles como inhibidores de cinasa, y su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos, así como también otros trastornos relacionados con mTOR cinasas.

El documento WO 2008/116129 describe análogos de imidazolopirimidina y métodos para tratar trastornos relacionados con PI3K.

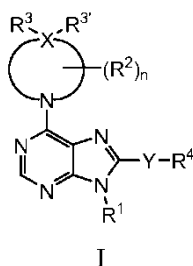
Compendio de la invención

15 Lo siguiente resume solamente ciertos aspectos de la invención y no tiene como fin ser limitativo por naturaleza. Estos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación. En el caso de una discrepancia entre la descripción expresa de la presente memoria y las referencias a citas en esta memoria, regirá la descripción expresa de la presente memoria.

20 Reconocimos la importancia de la función de la PI3K, particularmente la PI3K delta, en los proceso biológicos y los estados de enfermedad y, por lo tanto, nos dimos cuenta de que serían convenientes los inhibidores de estas proteína cinasas. Por consiguiente, la invención da a conocer compuestos que inhiben y/o modulan la PI3K delta, que son útiles en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias en mamíferos. La presente invención también da a conocer métodos para preparar los compuestos, tales como compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, particularmente enfermedades hiperproliferativas, en mamíferos, especialmente en seres humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

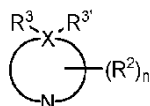
25

Un primer aspecto de la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I:



o su estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, opcionalmente como su sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

30 R¹ es alquilo, haloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido;



es un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde:

35 R² en cada caso, es independientemente halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi o -C(O)O-alquilo, o dos grupos R² pueden estar unidos con los carbonos a los que están conectados para formar un anillo bicíclico puente o condensado;

n es 0, 1, 2 o 3;

X es C o N; en donde:

cuando X es N:

R³ está ausente;

R³ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de heteroarilalquilo; alquilo sustituido con arilsulfonilamino; alquilo sustituido con cicloalquilcarbonilamino; o

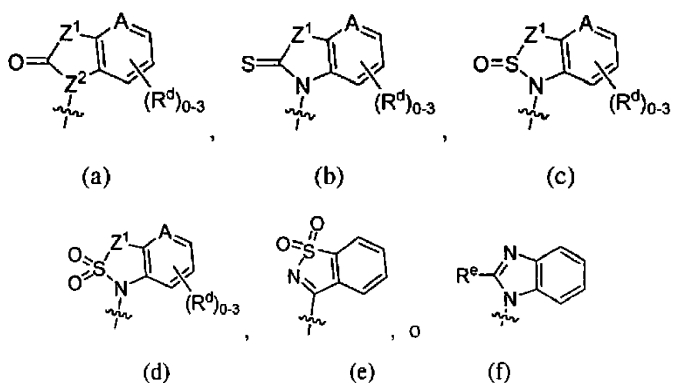
R³ es -SO₂-R^a, en donde R^a es alquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 cuando X es C:

R³ es ciano, aminoalquilo, alcoxicarbonilo o hidroxilo, y R³ es fenilo opcionalmente sustituido; o

10 R³ es hidrógeno y R³ es fenilo, alquilo sustituido con 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, indolilo opcionalmente sustituido, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo opcionalmente sustituido, oxoindolinilo opcionalmente sustituido, benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido (oxadiazolilo sustituido con furanilo), 2-oxo-3,4-dihidroquinazolinilo, -C(O)NR^bR^c, en donde R^b es hidrógeno o alquilo; y R^c es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R³ es hidrógeno y R³ es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d), (e) o (f):



15 en donde:

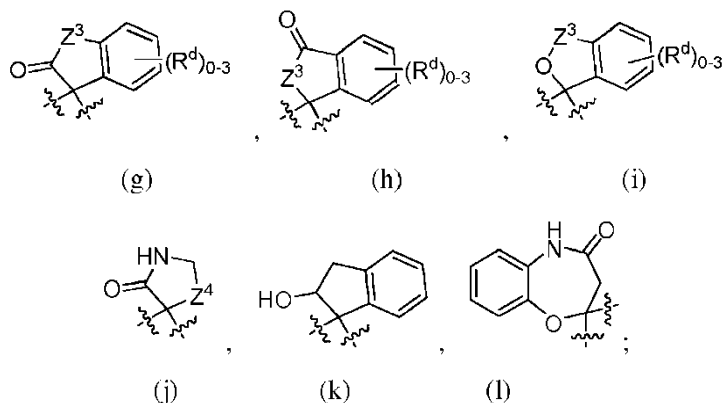
Z¹ es O, NH o N opcionalmente sustituido con aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

Z² es CH o N;

A es N, C-H o C-R^d;

20 cada R^d, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^e es amino o haloalquilo; o

R³ y R³ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (g), (h), (i), (j); (k) o (l)



25 en donde: Z³ es CH₂ o NH; Z⁴ es NR^f o CR^f, y R^f es fenilo opcionalmente sustituido;

Y está ausente o es alquilo, -(C=O)-, -NR^x-(C=O)-, o -(C=O)NR^x- -O-(C=O)-, -(C=O)O-, -NR^x-(C=O)O-, o -O(C=O)NR^x-, en donde R^x es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; y

5 cuando Y es -N(R^x)-(C=O)-, o -(C=O)-N(R^x)-, R^x y R⁴ pueden estar unidos junto con los átomos a los que están conectados para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O.

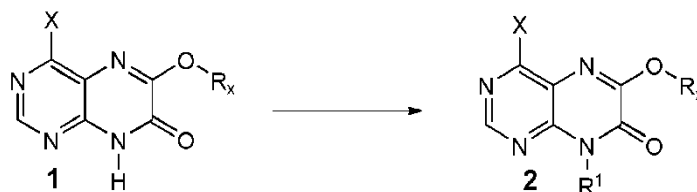
En un segundo aspecto, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto de Fórmula I o su estereoisómero sencillo o mezcla de estereoisómeros, opcionalmente como su sal farmacéuticamente aceptable y 2) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un tercer aspecto, la invención da a conocer un método *in vitro* para inhibir PI3K delta, en donde el método comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz inhibidora de PI3K delta de un Compuesto de Fórmula I o su estereoisómero sencillo o mezcla de estereoisómeros, opcionalmente como su sal o solvato farmacéuticamente aceptable o su composición farmacéutica.

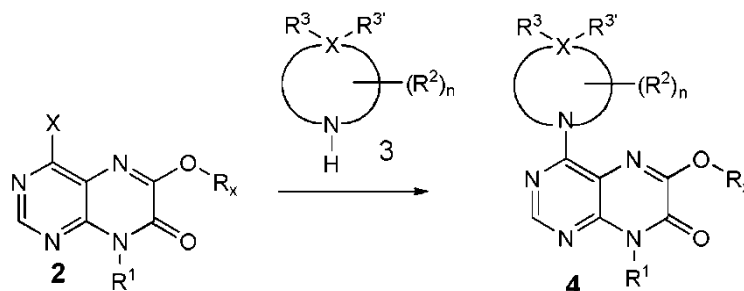
15 En un cuarto aspecto, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I o su estereoisómero sencillo o mezcla de estereoisómeros, opcionalmente como su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad modulada por PI3K delta, por ejemplo cáncer, en un mamífero.

En un quinto aspecto, la invención da a conocer un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:

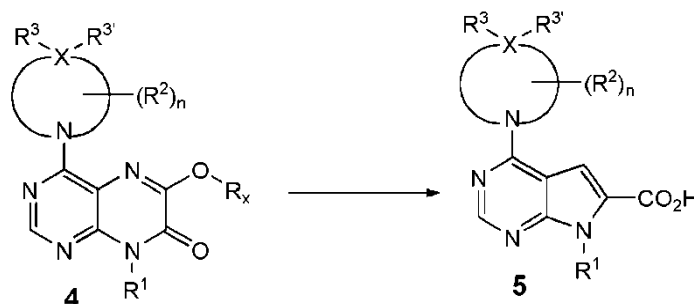
20 (a) tratar un compuesto de fórmula 1 con una base y R¹X¹, para formar un compuesto de fórmula 2, en donde X es halo, o OTf y X¹ es halo, O-Ms, OTs;



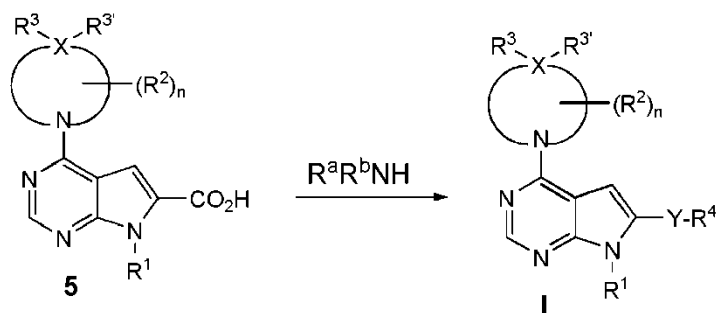
(b) calentar un compuesto de fórmula 2 con el compuesto 3 en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula 4;



25 (c) calentar un compuesto de fórmula 4 en un disolvente aprótico polar en presencia de una base para proporcionar el ácido carboxílico de fórmula 5;

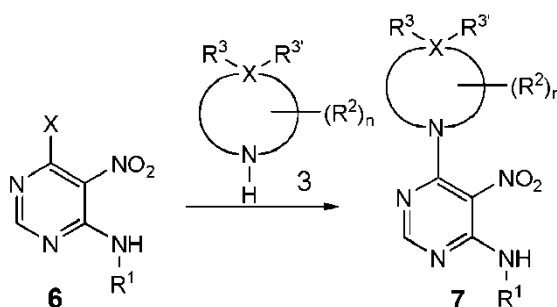


30 (d) amidar o esterificar el ácido carboxílico de fórmula 5 con R^aR^bNH o R^cOH para formar un compuesto de fórmula I en donde YR₄ es C(=O)-NR^aR^b o C(=O)-OR^c, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo o alqueno-cicloalquilo, o uno de R^a y R^b es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, alqueno-cicloalquilo, y el otro es alquilo C₁-C₆ o NH²; y R^c es alquilo C₁-C₆.

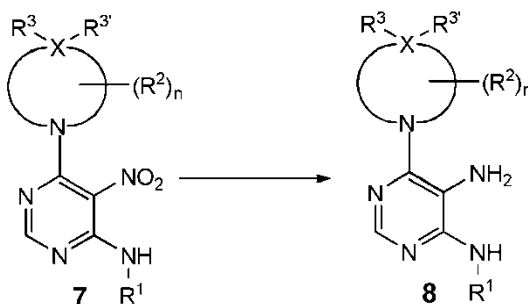


En un sexto aspecto, la invención da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:

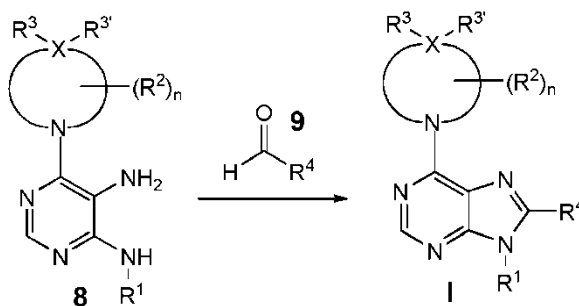
- 5 (a) tratar un compuesto de fórmula 6 con un compuesto de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 7, en donde X es halo u OTf;



- (b) reducir el compuesto de fórmula 7 para formar el compuesto de fórmula 8;

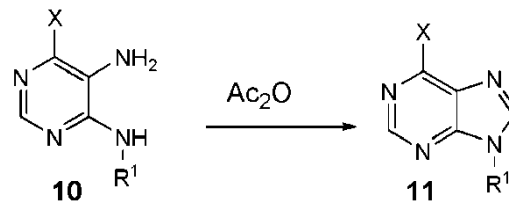


- 10 (c) tratar un compuesto de fórmula 8 con un aldehído de fórmula 9 para formar un compuesto de fórmula I, en donde Y está ausente y R⁴ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

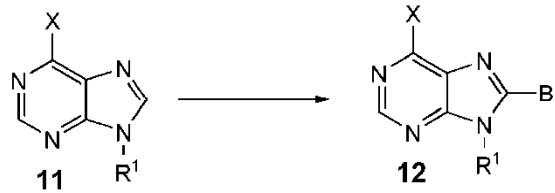


En un séptimo aspecto, la invención da a conocer un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:

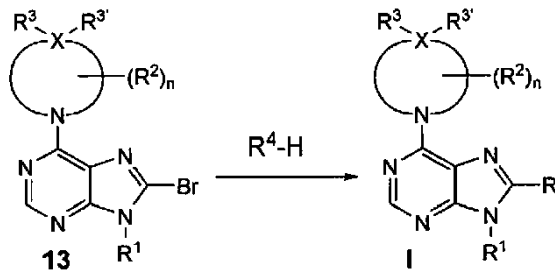
- 15 (a) tratar un compuesto de fórmula 10 con un anhídrido acético para formar un compuesto de fórmula 11, en donde X es halo u OTf;



(b) tratar el compuesto de fórmula 11 con una base y 1,2 dibromotetracloroetano para formar el compuesto de fórmula 12;



5 (c) tratar un compuesto de fórmula 13 con R⁴-H en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula I, en donde Y está ausente y R⁴ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.



Descripción detallada de la invención


10 Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a lo largo del texto:

| Abreviatura | Significado |
|--------------|---|
| AcOH | ácido acético |
| br | ancho |
| °C | grados Celsius |
| conc | concentrado/a |
| d | doblete |
| dd | doble doblete |
| dt | doblete o triplete |
| DCM | diclorometano |
| DIEA o DIPEA | <i>N,N</i> -di-isopropil- <i>N</i> -etilamina |
| DMA | <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| DME | 1,2-dimetoxietano |

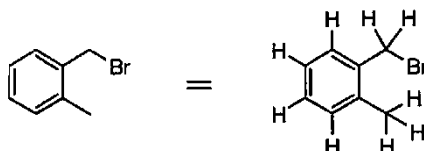
ES 2 612 503 T3

| Abreviatura | Significado |
|--------------------|---|
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO | dimetil sulfóxido |
| dppf | 1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno |
| EI | Ionización de impacto electrónico |
| equiv | equivalentes |
| g | gramo(s) |
| GC/MS | cromatografía de gases/espectrometría de masas |
| h | hora(s) |
| HATU | hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio |
| HPLC | cromatografía de líquidos de alta presión |
| L | litro(s) |
| LC/MS | cromatografía de líquidos/espectrometría de masas |
| M | molar o molaridad |
| M | Multiplete |
| MeOH | metanol |
| mg | miligramo(s) |
| MHz | megahertz (frecuencia) |
| min | minuto(s) |
| ml | mililitro(s) |
| μl | microlitro(s) |
| μM | micromolar |
| μmol | micromol(es) |
| mM | Milimolar |
| mmol | milimol(es) |
| mol | mol(es) |
| MS | análisis espectral de masas |

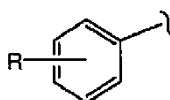
| Abreviatura | Significado |
|-------------|--|
| MS | mesilo |
| N | normal o normalidad |
| nM | Nanomolar |
| NMR | espectroscopia de resonancia magnética nuclear |
| q | Cuadruplete |
| cuant | cuantitativo/a |
| ta | Temperatura ambiente |
| s | Singlete |
| t o tr | Triplete |
| THF | tetrahidrofurano |
| Ts | tosilo |

El símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un doble enlace, "≡" significa un triple enlace, "----" significa un enlace sencillo o doble. El símbolo " se refiere a un grupo en un doble enlace que ocupa cualquiera de las posiciones en el término de un doble enlace al que se acopla el símbolo; es decir, la geometría, E- o Z-, del doble enlace es ambigua. Cuando un grupo se representa eliminado de su Fórmula madre, el símbolo "~" se usa al final del enlace que fue teóricamente escindido con el fin de separar el grupo de su Fórmula estructural original.

Quando se representan o describen las estructuras químicas, a menos que se indique explícitamente otra cosa, se asume que todos los carbonos tienen una sustitución hidrógeno para ajustarse a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura del lateral izquierdo del esquema siguiente hay nueve hidrógenos implicados. Los nueve hidrógenos se representan en la estructura de la derecha. En ocasiones, un átomo particular en una estructura se describe en la Fórmula textual por tener un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno expresamente definido), por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. El experto en la materia entenderá que las técnicas descriptivas anteriormente mencionadas son comunes en la industria química para proveer concisión y simplicidad a la descripción de estructuras que de lo contrario serían complejas.

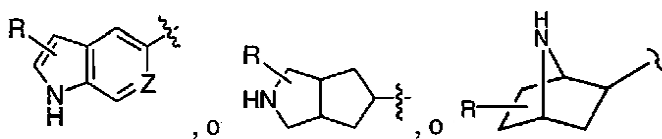


Si un grupo "R" se describe como "flotante" en un sistema de anillos, como por ejemplo en la Fórmula:



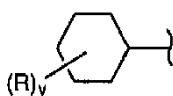
entonces, a menos que se defina algo distinto, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos, asumiendo un reemplazo de un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido de uno de los átomos del anillo, siempre y cuando se forme una estructura estable.

Si un grupo "R" se describe como "flotante" en un sistema de anillos condensado o en puente, como por ejemplo en la Fórmula e:

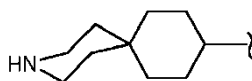


entonces, a menos que se defina algo distinto, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos condensado o en puente, asumiendo el reemplazo de un hidrógeno representado (por ejemplo -NH- en la Fórmula anterior), hidrógeno implicado (por ejemplo como en la Fórmula anterior, en donde los hidrógenos no se muestran pero se entiende que están presentes), o el hidrógeno expresamente definido (por ejemplo, en donde en la Fórmula anterior, "Z" equivale a =CH-) de uno de los átomos del anillo, siempre y cuando se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir o bien en el anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillos condensado o puente.

Si un grupo "R" se describe como existente en un sistema de anillos que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la Fórmula:



en donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, asumiendo que cada uno reemplaza a un hidrógeno actualmente representado, implícito o expresamente definido en el anillo; entonces, a menos que se indique algo distinto, si la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluido ese carbono, pueden formar un anillo, creando así una estructura anular espirocíclica con el anillo representado, como por ejemplo en la Fórmula:



"Acilo" significa un radical -C(O)R en donde R es alquilo, haloalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, como se define en este documento, p. ej., acetilo, trifluorometilcarbonilo o 2-metoxietilcarbonilo, y similares.

"Acilamino" significa un radical -NRR' en donde R es hidrógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi, y R' es acilo, como se define en la presente memoria.

"Alcoxi" significa un radical -OR en donde R es acilo, como se define en la presente memoria, p. ej., cianometilcarbonilo, y similares.

"Administración" y sus variantes (p. ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto del compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o su profármaco se provee en combinación con uno o más de otros agentes activos (p. ej., cirugía, radiación y quimioterapia, etc.), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen la introducción concurrente y secuencial del compuesto o su profármaco y otros agentes.

"Alqueno" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono en donde el radical contiene por lo menos un doble enlace, p. ej., etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo y 1-pent-3-enilo y similares.

"Alcoxi" significa un grupo -OR en donde R es un grupo alquilo como se define en este documento. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

"Alcoxilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con por lo menos uno, específicamente uno, dos o tres grupos alcoxi como se definen en este documento, sustituido con por lo menos uno, concretamente uno, dos o tres grupos alcoxi tal como se definen en este documento. Los ejemplos representativos incluyen metoximetilo y similares.

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo -C(O)R en el que R es alcoxi, como se define en este documento.

"Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, p. ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluidas todas las formas isoméricas), o pentilo (incluidas todas las formas isoméricas), y similares.

"Alquilamino" significa un grupo -NHR en donde R es alquilo, como se define en este documento.

- "Alquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos alquilamino, como se define en este documento.
- "Alquilaminoalquiloxi" significa un grupo -OR en donde R es alquilaminoalquilo, como se define en este documento.
- "Alquilcarbonilo" significa un grupo -C(O)R en el que R es alquilo, como se define en este documento.
- 5 "Alquilsulfonilo" significa un grupo -S(O)₂R en el que R es alquilo, como se define en este documento.
- "Alquilsulfonilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con por lo menos preferiblemente uno o dos grupos alquilsulfonilo, como se definen en este documento.
- "Alquinilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a 6 átomos de carbono en donde el radical contiene por lo menos un triple enlace, p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares.
- 10 "Amino" significa -NH₂.
- "Aminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con por lo menos uno, concretamente, uno, dos o tres grupos amino.
- "Aminoalquiloxi" significa un grupo -OR en donde R es aminoalquilo, como se define en este documento.
- 15 "Aminocarbonilo" significa un grupo -C(O)NH₂.
- "Alquilaminocarbonilo" significa un grupo -C(O)NHR en el que R es alquilo, como se define en este documento.
- "Ariilo" significa un anillo monovalente de seis a catorce miembros, mono o bicarbocíclico, en el que el anillo monocíclico es aromático y por lo menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. A menos que se indique algo distinto, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, si las normas de valencia lo permiten. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo e indanilo, y similares.
- 20 "Ariilalquilo" significa un radical alquilo, como se define en este documento, sustituido con uno o dos grupos ariilo, como se definen en este documento, p. ej., bencilo y fenetilo, y similares.
- "Ariilalquiloxi" significa un grupo -OR en donde R es ariilalquilo, como se define en este documento.
- 25 "Cianoalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con uno o dos grupos ciano.
- "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente monocíclico o condensado o puente, bicíclico o tricíclico, saturado parcialmente insaturado (pero no aromático), de tres a diez átomos de carbono en el anillo. A menos que se indique algo distinto, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, si las normas de valencia lo permiten. Uno o dos átomos de carbono en el anillo se pueden reemplazar con un grupo -C(O)-, -C(S)- o -C(=NH)-. Más concretamente, el término cicloalquilo incluye, aunque sin limitarse a ello, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo, ciclohex-3-enilo o (1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-2-ilo, y similares.
- 30 "Cicloalquilalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con por lo menos uno, concretamente uno o dos, grupo(s) cicloalquilo, como se definen en este documento.
- 35 "Dialquilamino" significa un radical -NRR' en donde R y R' son alquilo como se define en este documento, o un derivado de N-óxido, o su derivado protegido, p. ej., dimetilamino, dietilamino, *N,N*-metilpropilamino o *N,N*-metiletilamino y similares.
- "Dialquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos dialquilamino, como se definen en este documento.
- 40 "Dialquilaminoalquiloxi" significa un grupo -OR en donde R es dialquilaminoalquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos incluyen 2-(*N,N*-dietilamino)-etiloxi y similares.
- "Dialquilaminocarbonilo" significa un grupo -C(O)NRR' en el que R y R' son alquilo, como se definen en este documento.
- "Halógeno" o "halo" hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 45 "Haloalcoxi" significa un grupo -OR' en el que R' es haloalquilo como se define en este documento, p. ej., trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y similares.

"Haloalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos, concretamente 1,2,3,4,5 o 6 átomos halo, p. ej., trifluorometilo, 2-cloroetilo y 2,2-difluoroetilo, y similares.

5 "Heteroarilo" significa un radical monovalente bicíclico monocíclico o condensado o puente de 5 a 14 átomos en el anillo, que contiene uno o más, concretamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo es independientemente -O-, -S(O)_n- (n es 0, 1 o 2), -NH-, -N= o N-óxido, en donde el resto de los átomos de carbono son carbono, en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde por lo menos uno de los anillos condensados que comprende el radical bicíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono en el anillo de cualquier anillo no aromático que comprende un radical bicíclico se puede reemplazar por un grupo -C(O)-, -C(S)- o -C(=NH)-. A menos que se indique algo distinto, la valencia puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo, si las normas de valencia lo permiten. Más concretamente, el término heteroarilo incluye, aunque sin limitarse a ello, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo (incluidos, por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilo, y similares), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indolizínilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluidos, por ejemplo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo o tetrahidroisoquinolin-6-ilo y similares), pirrolo[3,2-*c*]piridinilo (incluidos, por ejemplo, pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-ilo y similares), benzopirano, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo y sus derivados, o N-óxido o su derivado protegido. La expresión "heteroarilo de 5 o 6 miembros" describe un subconjunto del término "heteroarilo".

"Heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con por lo menos uno, concretamente uno o dos grupo(s) heteroarilo, como se definen en este documento.

25 "Heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 8 átomos en el anillo, o un grupo monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) condensado o puente, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 átomos en el anillo en el cual uno o más, concretamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo es independientemente O, S(O)_n (n es 0, 1 o 2), -N= o -NH-, en donde el resto de los átomos en el anillo es carbono. Uno o dos átomos de carbono en el anillo se pueden reemplazar con un grupo -C(O)-, -C(S)- o -C(=NH)-. A menos que se indique algo distinto, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, si las normas de valencia lo permiten. Cuando el punto de valencia está dispuesto en un átomo de nitrógeno, R^y está ausente. Más concretamente, el término heterocicloalquilo incluye, aunque sin limitarse a ello, azetidínilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, tetrahidropirano, 2-oxopiperidinilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, perhidroazepínilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, oxazolinilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolinilo, tiazolidínilo, quinuclidínilo, isotiazolidínilo, octahidrociclopenta[*c*]pirrolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, (3*aR*,6*aS*)-5-metiloctahidrociclopenta[*c*]pirrolilo y (3*aS*,6*aR*)-5-metil-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrolilo, y sus derivados, y N-óxido o su derivado protegido.

40 "Heterocicloalquilalquilo" significa un radical alquilo, como se define en este documento, sustituido con uno o dos grupos heterocicloalquilo, como se define en este documento, p. ej., morfolinmetilo, *N*-pirrolidiniletilo y 3-(*N*-azetidínil)propilo y similares.

"Heterocicloalquiloxi" significa un grupo -OR en el que R es heterocicloalquilo, como se define en este documento.

"Hidroalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con por lo menos uno, preferiblemente 1, 2, 3 o 4, grupos hidroxilo.

45 "Fenilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con uno o dos grupos fenilo.

"Fenilalquiloxi" significa un grupo -OR en el que R es fenilalquilo, como se define en ese documento.

50 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia posteriormente descrito puede ocurrir o no, y que la descripción incluye dónde ocurre dicho evento o la circunstancia y los casos en donde no. El experto en la técnica entendería que con respecto a cualquier molécula descrita por contener uno o más sustituyentes opcionales, solamente se tiene como fin incluir compuestos estéricamente prácticos y/o sintéticamente factibles. "Opcionalmente sustituido" hace referencia a todos los modificadores subsiguientes en un término, a menos que se indique algo diferente. Una lista de sustituciones opcionales ilustrativas se presenta a continuación en la definición de "sustituido".

55 "Ariilo opcionalmente sustituido" significa un grupo ariilo, como se define en este documento, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independiente seleccionados de acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, alquenilo, halo, hidroxilo, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o aminoalcoxi; o ariilo es pentafluorofenilo. Dentro de los sustituyentes opcionales en "ariilo", el alquilo y alquenilo, o bien solos o como

parte de otro grupo (incluido, por ejemplo, el alquilo en alcoxicarbonilo), están independientemente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo.

"Ariialquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con arilo opcionalmente sustituido, como se define en este documento.

5 "Cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquilo, como se define en este documento, sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de acilo, aciloxi, acilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, nitro, alcoxi, alquilo, aminoalcoxi, 10 alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, carboxi o ciano. Dentro de los sustituyentes opcionales anteriores en "cicloalquilo", el alquilo y el alquenilo" o bien solos o como parte de otro sustituyente en el anillo cicloalquilo, están independientemente y opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo, p. ej., haloalquilo, haloalcoxi, haloalqueniloxi o haloalquilsulfonilo.

15 "Cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo sustituido con por lo menos uno, concretamente uno o dos, grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, como se definen en este documento.

"Heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independiente seleccionados de acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxilo, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, 20 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi o dialquilaminoalcoxi. Dentro de los sustituyentes opcionales en "heteroarilo", el alquilo y alquenilo, o bien solos o como parte de otro grupo (incluido, por ejemplo, el alquilo en alcoxicarbonilo), están independientemente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo.

25 "Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con por lo menos uno, concretamente uno o dos grupo(s) heteroarilo opcionalmente sustituidos, como se definen en este documento.

"Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterocicloalquilo, como se define en este documento, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independiente seleccionados de acilo, acilamino, aciloxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxilo, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi o fenilalquilo. Dentro de los sustituyentes opcionales en "heterocicloalquilo", el alquilo y alquenilo, o bien solos o como parte de otro grupo (incluido, por ejemplo, el alquilo en 30 alcoxicarbonilo), están independientemente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo.

35 "Heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con por lo menos uno, concretamente uno o dos grupo(s) heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos, como se definen en este documento.

"Fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independiente seleccionados de acilo, acilamino, aciloxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxilo, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o aminoalcoxi, o arilo es pentafluorofenilo. Dentro de los sustituyentes opcionales en "fenilo", el alquilo y alquenilo, o bien solos o como parte de otro grupo (incluido, por ejemplo, el alquilo en alcoxicarbonilo), están independientemente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo. 40

45 "Fenilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con uno o dos grupos fenilo opcionalmente sustituidos, como se definen en este documento.

"Fenilsulfonilo opcionalmente sustituido" significa un grupo $-S(O)_2R$ en donde R es fenilo opcionalmente sustituido, como se define en este documento.

"Oxo" significa un oxígeno conectado mediante un doble enlace.

50 "Rendimiento" para cada una de las reacciones descritas en este documento se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

"Paciente" para los fines de la presente invención incluye a seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos y otros organismos. Por consiguiente, los métodos son aplicables tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En una realización específica, el paciente es un mamífero, y en una realización más específica, el paciente es un ser humano. 55

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto madre. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Se puede hallar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Rernaington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, o S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19.

Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; así como también ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido 4-clorobenenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico, y similares.

Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto madre se reemplaza por un ion de metal tal como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales específicas son sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas ilustrativas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína. "Platino(s)" y "agente(s) que contienen platino" incluyen, por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de la invención que cuando se administra a un paciente, palia un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad y su gravedad, la edad del paciente que se ha de tratar y similares. El experto en la técnica puede determinar rutinariamente la cantidad terapéuticamente eficaz, teniendo en cuenta sus conocimientos y la presente descripción.

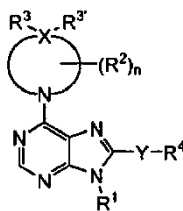
"Prevenir" o "prevención" de una enfermedad, trastorno o síndrome incluye inhibir que ocurra la enfermedad en un ser humano, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o síndrome no se desarrollen en un animal que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno o síndrome pero que no experimente ni exhiba la enfermedad, trastorno o síndrome.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno o síndrome, tal como se emplea en este documento, incluye (i) inhibir la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, *detener su desarrollo*; y (ii) aliviar la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, *causar la regresión de la enfermedad, trastorno o síndrome*. Como se sabe en la técnica, pueden ser necesarios ajustes sistémicos versus administración localizada, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción medicamentosa y la gravedad de la dolencia, y el experto en la técnica los determinará con experimentación de rutina.

Realizaciones de la invención

Los siguientes párrafos presentan una serie de realizaciones de compuestos de la invención. En cada caso, la realización incluye tanto los compuestos mencionados como un estereoisómero sencillo o su mezcla de estereoisómeros, así como también su sal farmacéuticamente aceptable.

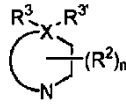
Por tanto, como se mencionó anteriormente, en un aspecto, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I.



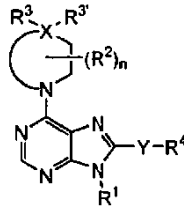
I

En una realización, dos grupos R^2 pueden unirse con los carbonos a los que están acoplados para formar un anillo bicíclico en puente;

En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia, en donde

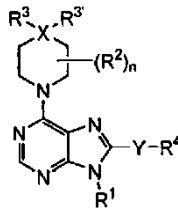


5 es un anillo de 5, 6 o 7 miembros.



Ia

En otra realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ib.

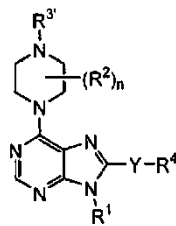


Ib

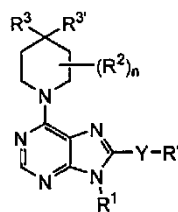
10 En estas y otras realizaciones, R^1 es alquilo o cicloalquilo. Más particularmente, en estas y otras realizaciones, R^1 es metilo, etilo o ciclopropilo.

En estas y otras realizaciones, n es 0 o 1, y R^2 es hidroxilo, carboxi, metilo o hidroximetilo.

En estas y otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ic o Id.

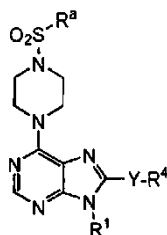


Ic

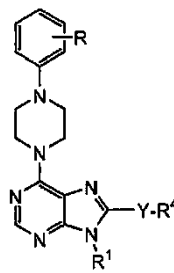


Id

15 En otra realización, el compuesto de Fórmula Ic es un compuesto de Fórmula Ic-1 o Ic-2 en donde R es heteroarilalquilo, alquilo sustituido con arilsulfonilamino o alquilo sustituido con cicloalquilcarbonilamino.



Ic-1



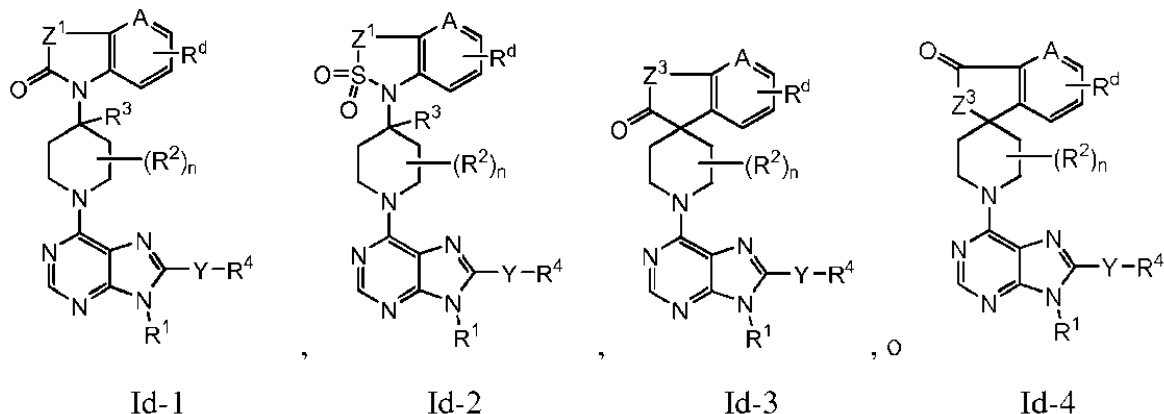
Ic-2

En otra realización, R¹ en los compuestos de Fórmula Ic-1 y Ic-2 es alquilo.

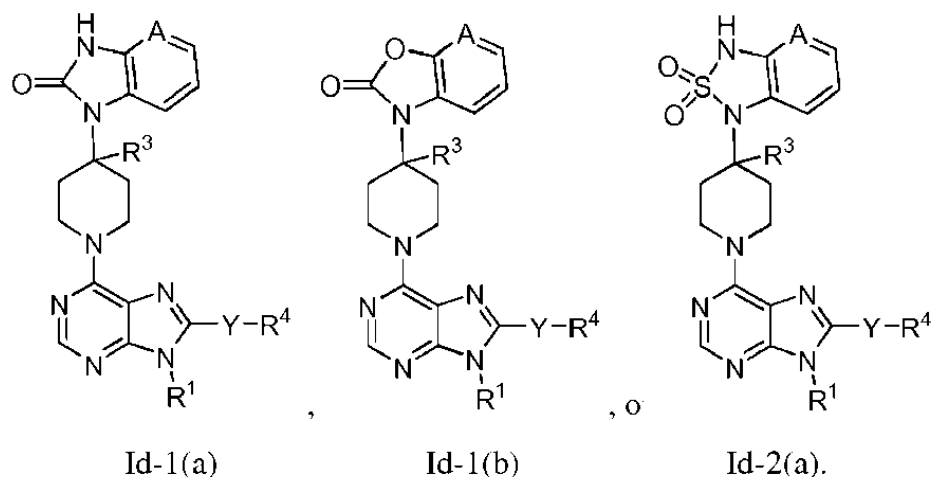
En otra realización de un compuesto de Fórmula Id, R³ es hidrógeno, ciano, hidroxilo, aminometilo, alcoxi opcionalmente sustituido o carboximetilo, y R^{3'} es fenilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo opcionalmente sustituido, oxindolinilo opcionalmente sustituido o benzoimidazolilo opcionalmente sustituido.

5

En otra realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto de Fórmula Id-1 Id-2, Id-3 o Id-4,



En otra realización, el compuesto de Fórmula Id-1 o Id-2 es un compuesto de Fórmula Id-1(a), Id-1(b) o Id-2(a):



10 En otra realización, R¹ en los compuestos de Fórmula Id-1(a), Id-1(b) e Id-2(a) es alquilo.

En otra realización, R¹ en los compuestos de Fórmula Id-1(a), Id-1(b) e Id-2(a) es metilo.

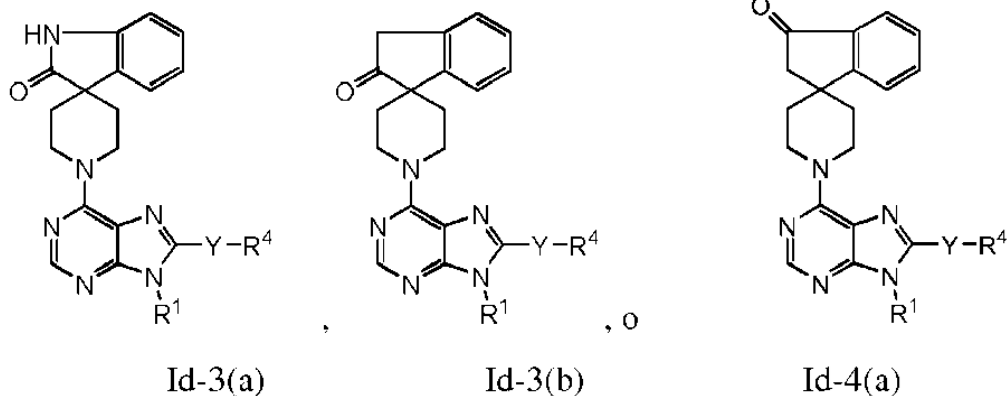
En otra realización, R³ en los compuestos de Fórmula Id-1(a), Id-1(b) e Id-2(a) es H.

En otra realización, A en los compuestos de Fórmula Id-1(a), Id-1(b) e Id-2(a) es N.

En otra realización, Y en los compuestos de Fórmula Id-1(a), Id-1(b) e Id-2(a) está ausente.

15 En otra realización, R⁴ en los compuestos de Fórmula Id-1(a), Id-1(b) e Id-2(a) es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, el compuesto de Fórmula Id-3 o Id-4 es un compuesto de Fórmula Id-3(a), Id-3(b) o Id-4(a):



En otra realización, R¹ en los compuestos de Fórmula Id-3(a), Id-3(b) e Id-4(a) es alquilo.

En otra realización, R¹ en los compuestos de Fórmula Id-3(a), Id-3(b) e Id-4(a) es metilo.

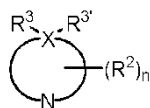
En otra realización, Y en los compuestos de Fórmula Id-3(a), Id-3(b) e Id-4(a) está ausente.

5 En otra realización, Y en los compuestos de Fórmula Id-3(a), Id-3(b) e Id-4(a) es -(C=O)-NH-.

En otra realización, R⁴ en los compuestos de Fórmula Id-3(a), Id-3(b) e Id-4(a) es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización de un compuesto de Fórmula I:

10 R¹ es alquilo, haloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido;



es un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde:

X es C o N; en donde:

cuando X es N:

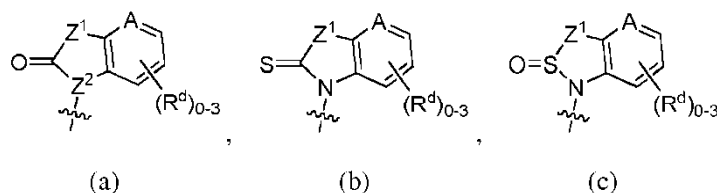
15 R³ está ausente y R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de heteroarilalquilo; alquilo sustituido con arilsulfonilamino; alquilo sustituido con cicloalquilcarbonilamino o R³ es -SO₂-R^a, en donde R^a es alquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando X es C:

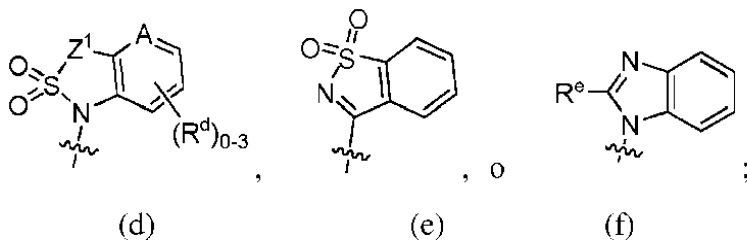
20 R³ es ciano, aminoalquilo, alcoxicarbonilo o hidroxilo, y R³ es fenilo opcionalmente sustituido; o

R³ es hidrógeno y R³ es fenilo, alquilo sustituido con 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-indolilo, piridinilo opcionalmente sustituido (oxadiazolilo sustituido con furanilo), 2-oxo-3,4-dihidroquinazolinilo, -C(O)NR^bR^c, en donde R^b es hidrógeno o alquilo; y R^c es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R³ es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d), (e) o (f):

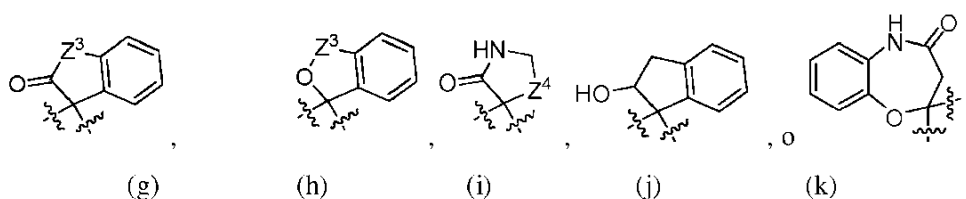


25



en donde: Z¹ es O o NH o N opcionalmente sustituido con aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo, Z² es CH o N, y A es N o C y cada R^d, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y R^e es amino o haloalquilo; o

- 5 R³ y R^{3'} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (g), (h), (i), (j) o (k)



en donde: Z³ es CH₂ o NH; Z⁴ es NR^f o CHR^f, en donde R^f es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;

- 10 Y está ausente o es halo, alquilo, -(C=O)-, -NR^x-(C=O)-, o -(C=O)NR^x- -O-(C=O)-, -(C=O)O-, -NR^x-(C=O)O-, o -O(C=O)NR^x-, en donde R^x es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; y

- 15 cuando -NR^x-(C=O)- o -(C=O)-NR^x-, R^x y R⁴ pueden estar unidos junto con los átomos a los que están acoplados para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O.

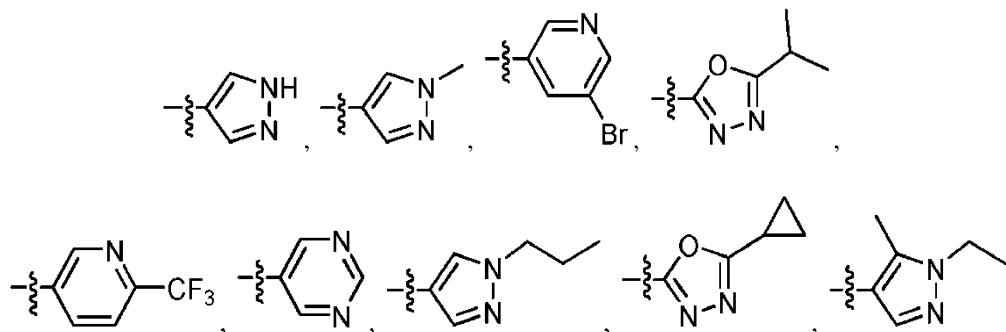
En otra realización de un compuesto de Fórmula I, R¹ es metilo.

En otras realizaciones, en los compuestos de Fórmula I, la, lb, lc e ld, Y está ausente o es halo, alquilo, haloalquilo, -(C=O)- o -(C=O)O- o -(C=O)NH-.

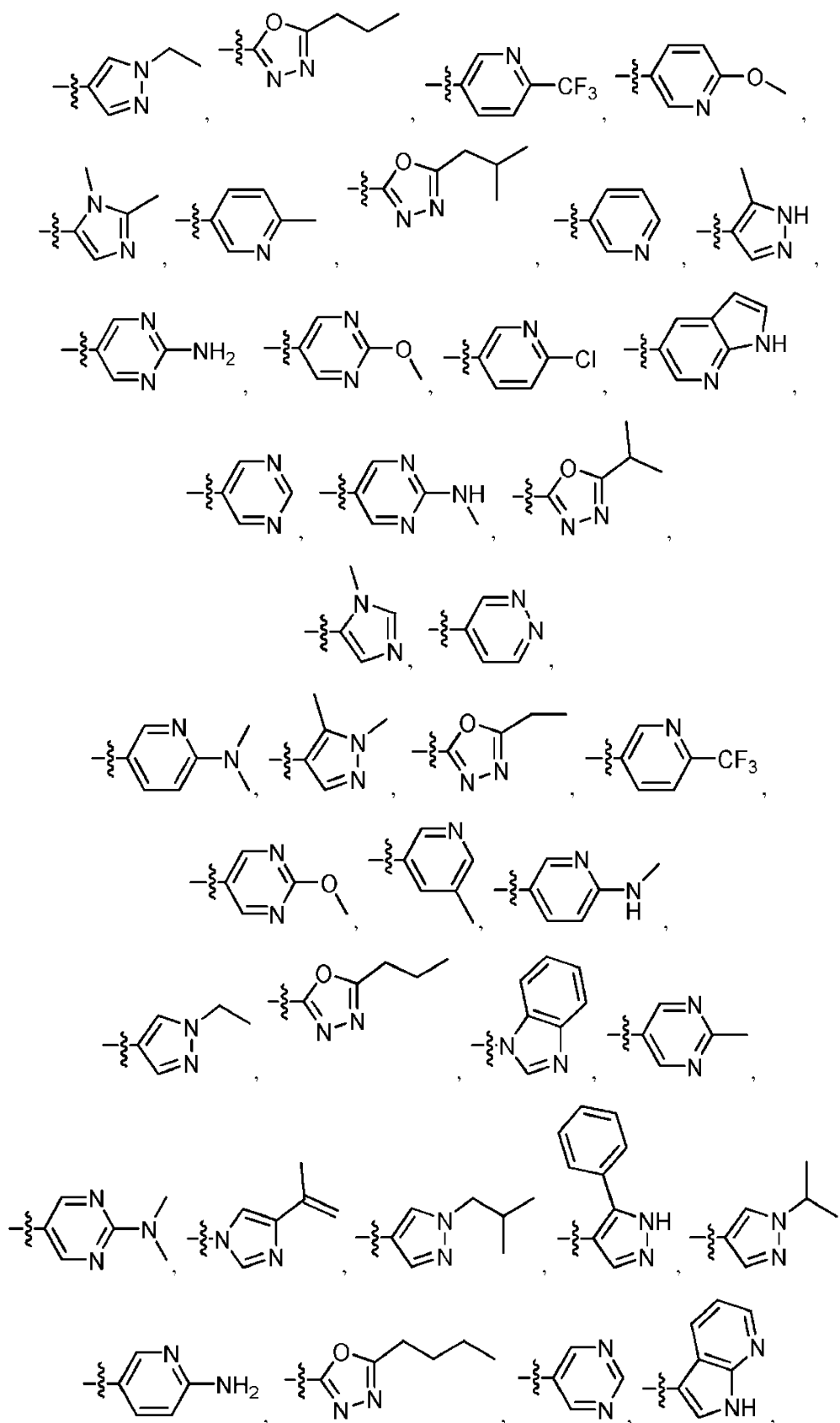
- 20 En otras realizaciones, en los compuestos de Fórmula I, la, lb, lc e ld, Y está ausente y R⁴ es etilo, propenilo o trifluorometilo.

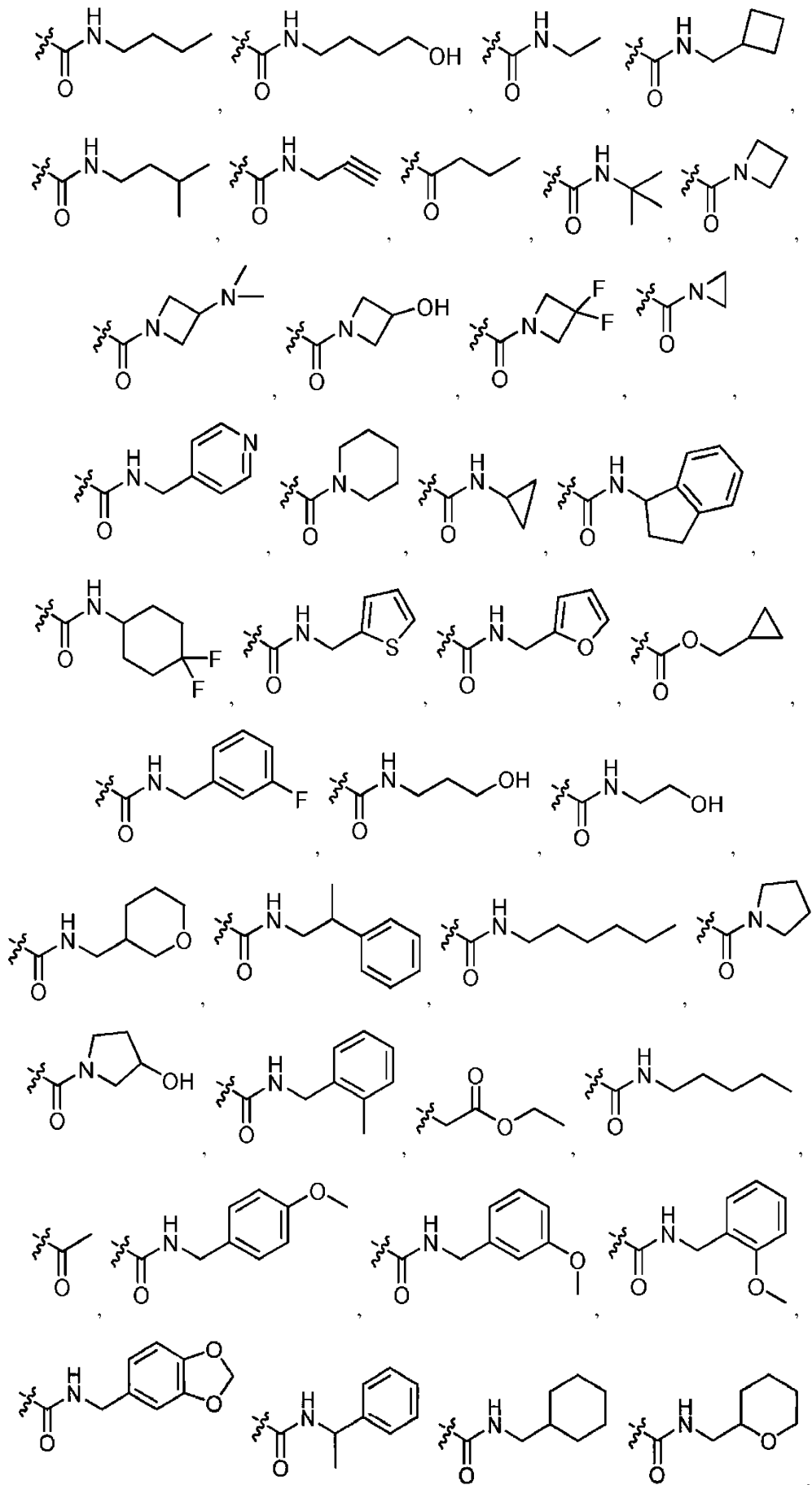
En otras realizaciones, en los compuestos de Fórmula I, la, lb, lc e ld, R⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

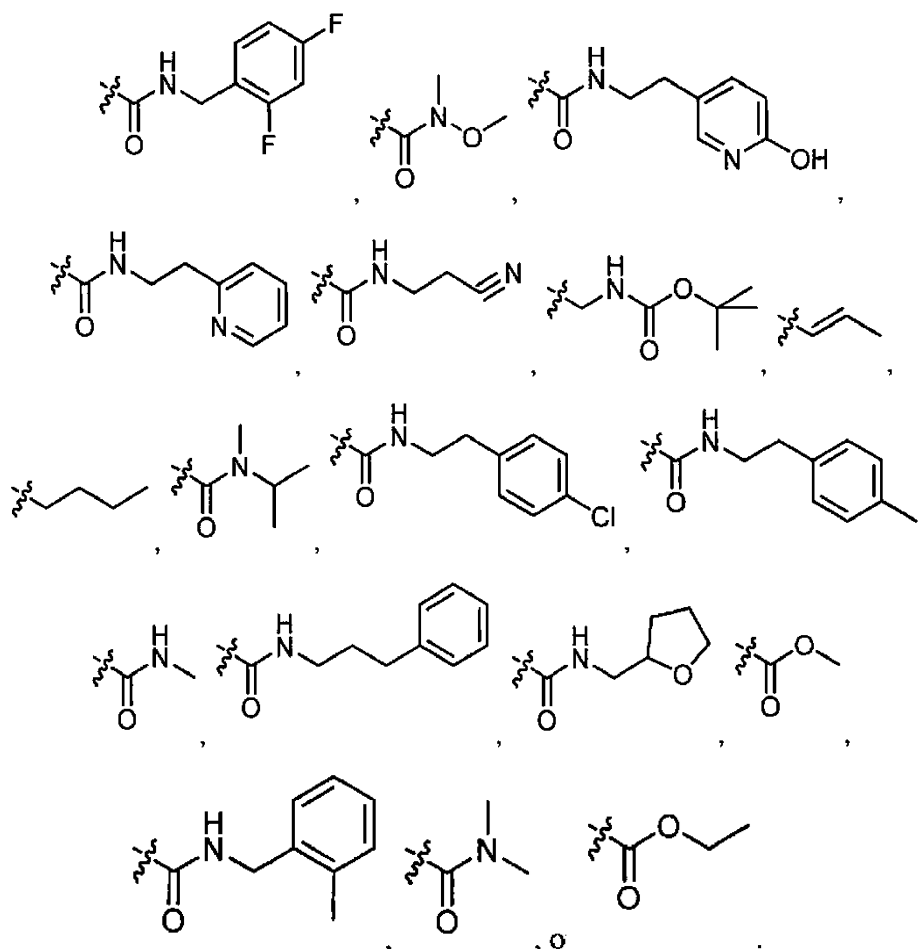
En otra realización, en los compuestos de Fórmula I, la, lb, lc e ld, Y está ausente y R⁴ es



25







5

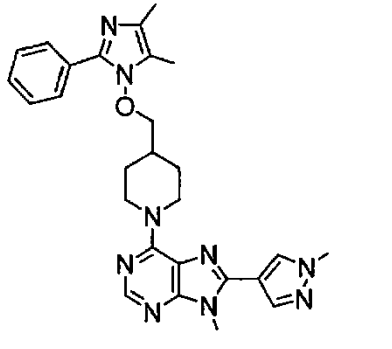
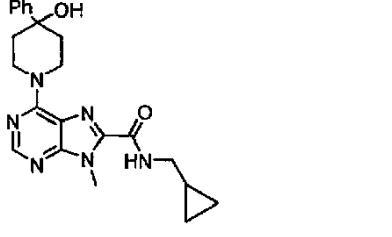
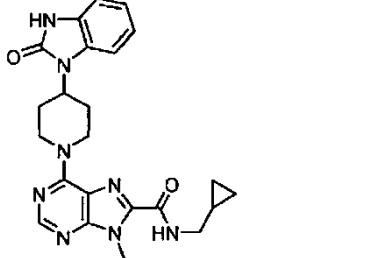
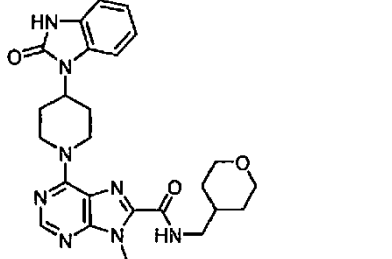
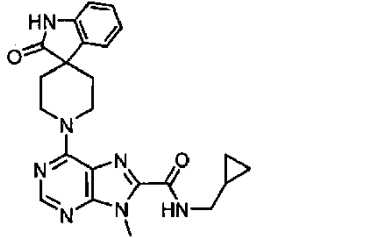
Compuestos representativos

Los compuestos representativos de Fórmula I se exponen a continuación. Los ejemplos son absolutamente ilustrativos y no limitan el alcance de la invención en modo alguno. Los compuestos de la invención se denominan de acuerdo con la aplicación sistemática de las reglas de la nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC), la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (International Union of Biochemistry and Molecular Biology, IUBMB) y el Servicio de Resúmenes Químicos (Chemical Abstracts Service, CAS). Concretamente, los nombres en la Tabla 1 se generaron usando el software para denominación ACD/Labs 8,00, versión de producto 8.08 o superior.

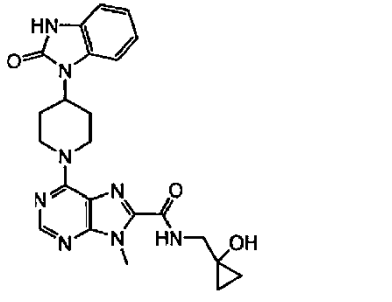
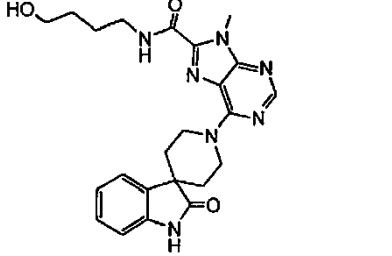
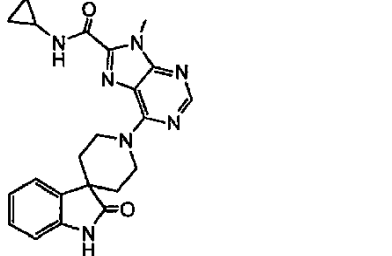
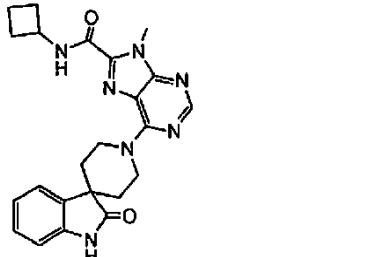
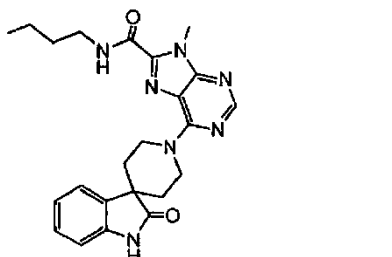
10

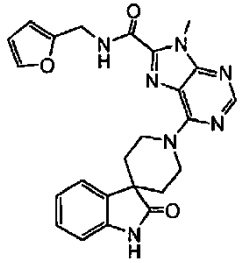
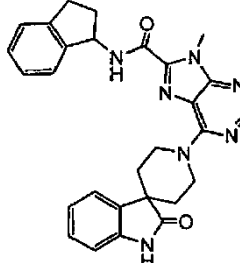
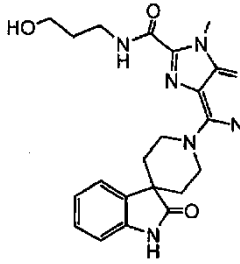
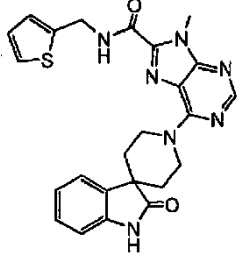
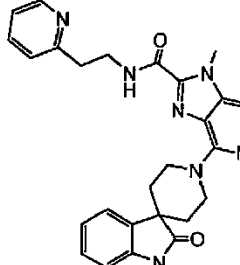
Tabla 1.

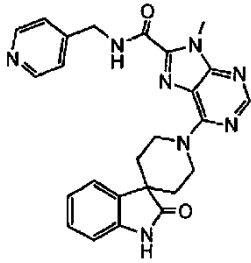
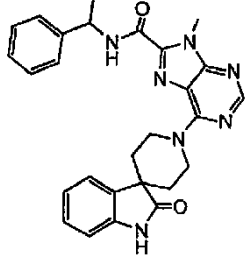
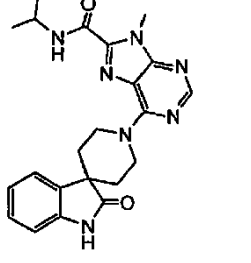
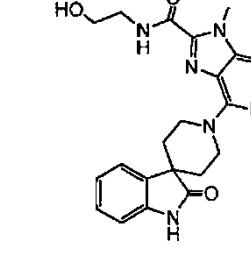
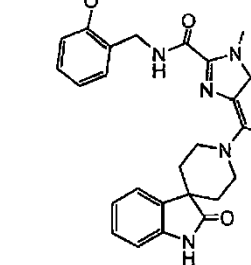
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|------------|---|
| 1 | | 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}metanamina |

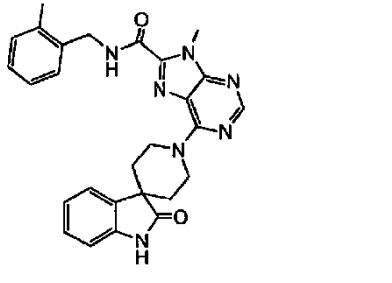
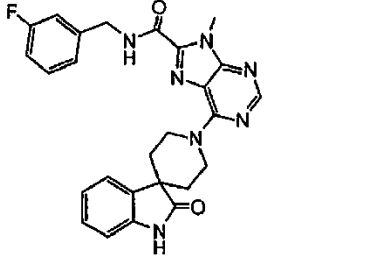
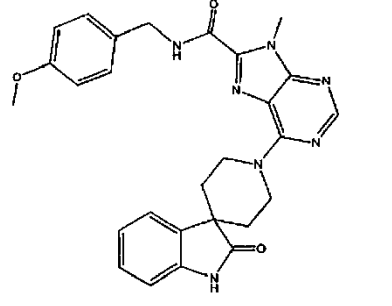
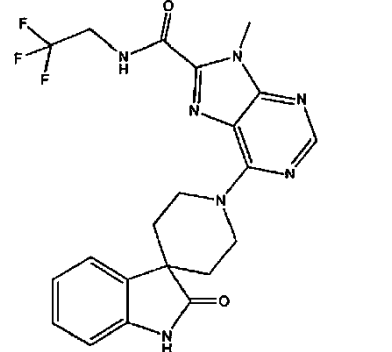
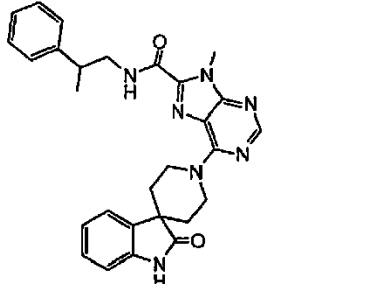
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 2 |  | 6-(4-(((4,5-dimetil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 3 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 4 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 5 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 6 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1-il)-9H-purina-8-carboxamida |

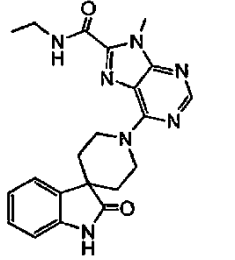
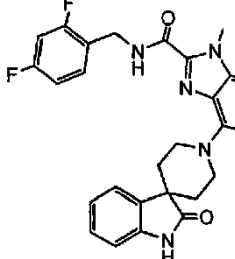
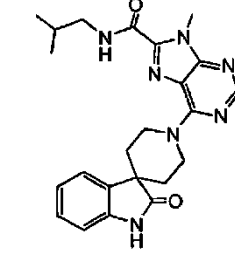
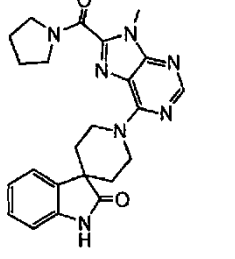
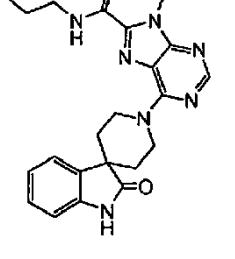
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|------------|--|
| 7 | | N,N,9-trimetil-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 8 | | 8-[9-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona |
| 9 | | 8-[9-metil-8-(piperidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona |
| 10 | | 8-(8-[[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il)-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona |
| 11 | | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |

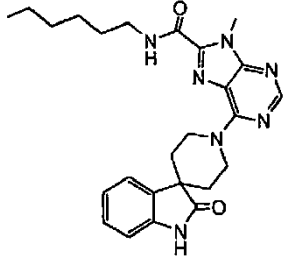
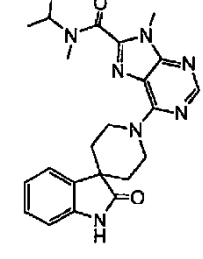
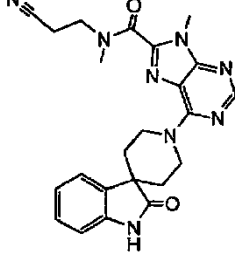
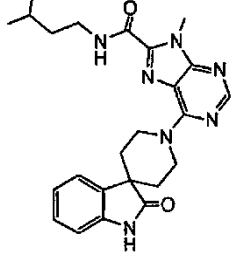
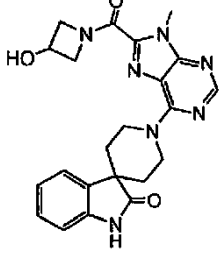
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 12 |  | N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 13 |  | N-(4-hidroxibutil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 14 |  | N-ciclopropil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 15 |  | N-ciclobutil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 16 |  | N-butil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |

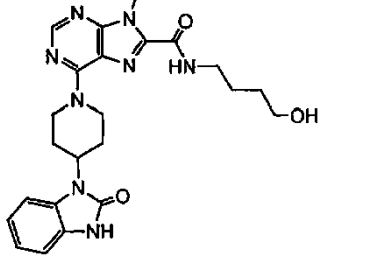
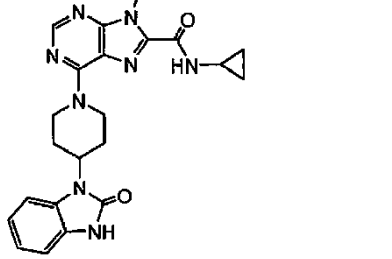
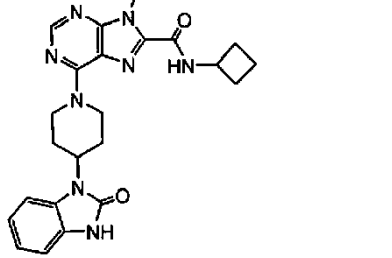
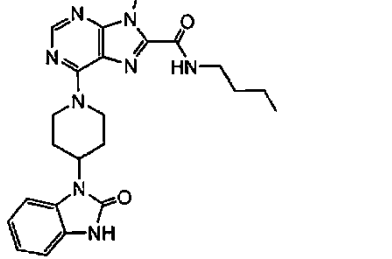
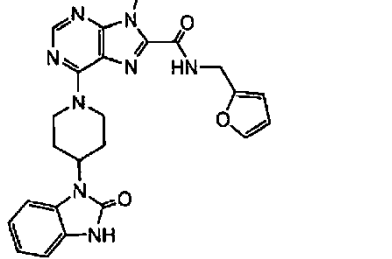
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 17 |  | N-(furan-2-ilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 18 |  | N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 19 |  | N-(3-hidroxiopropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 20 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-tienilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 21 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-piridin-2-iletill)-9H-purina-8-carboxamida |

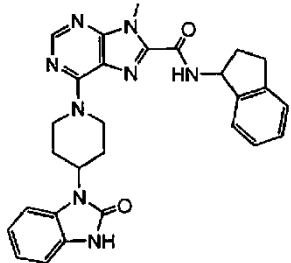
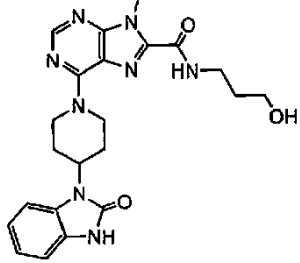
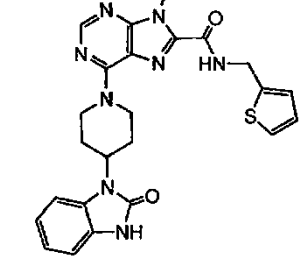
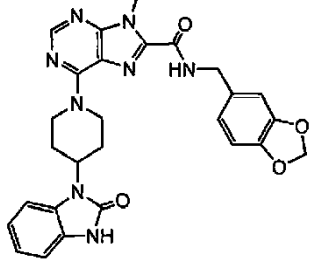
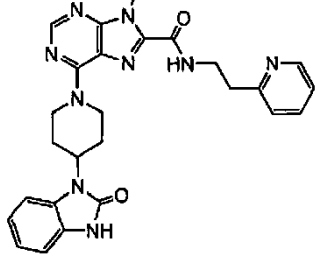
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 22 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 23 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(1-feniletil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 24 |  | 9-metil-N-(1-metiletil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 25 |  | N-(2-hidroxietil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 26 |  | 9-metil-N-([2-(metiloxi)fenil]metil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |

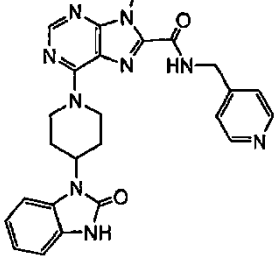
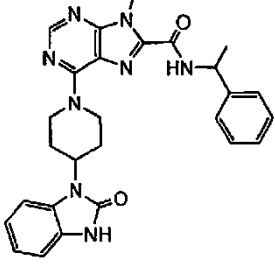
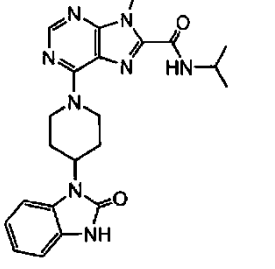
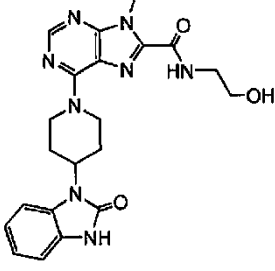
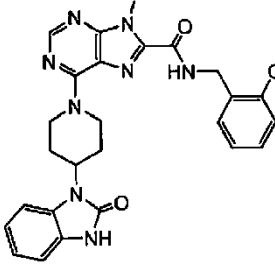
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 27 |  | 9-metil-N-[(2-metilfenil)metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 28 |  | N-[(3-fluorofenil)metil]-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 29 |  | 9-metil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 30 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 31 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida |

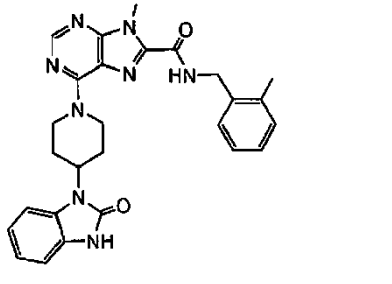
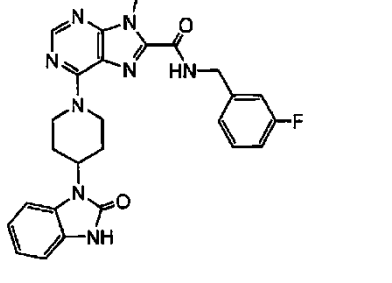
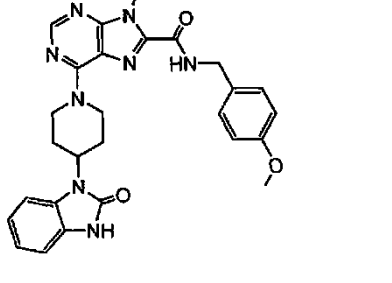
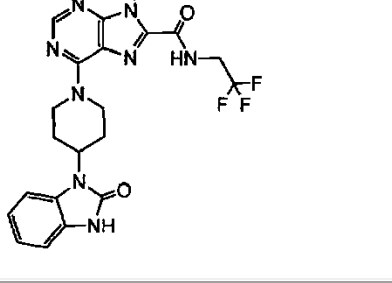
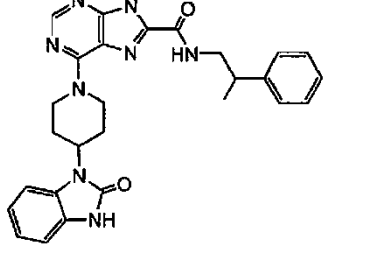
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 32 |  | N-etil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 33 |  | N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 34 |  | 9-metil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 35 |  | 1'-[9-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 36 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-propil-9H-purina-8-carboxamida |

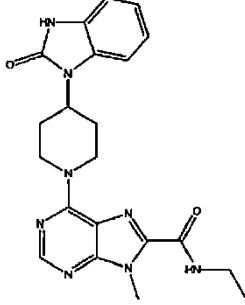
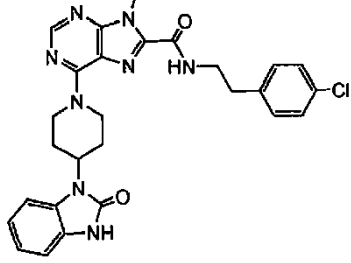
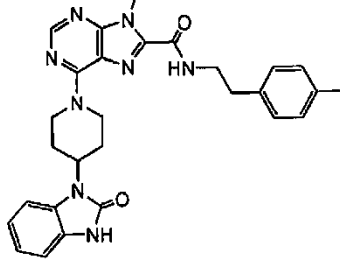
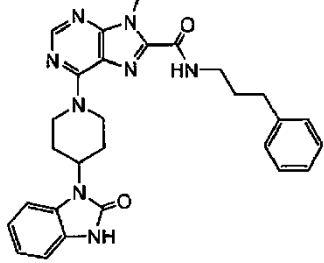
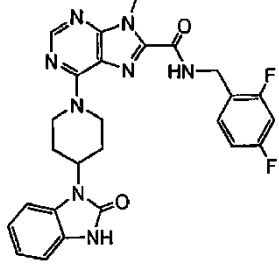
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 37 |  | N-hexil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 38 |  | N,9-dimetil-N-(1-metiletil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 39 |  | N-(2-cianoetil)-N,9-dimetil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 40 |  | 9-metil-N-(3-metilbutil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 41 |  | 1'-{8-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

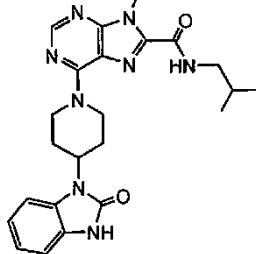
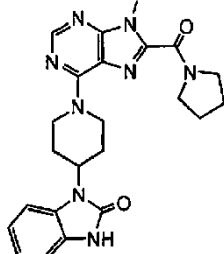
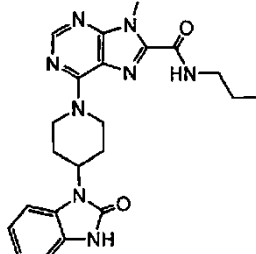
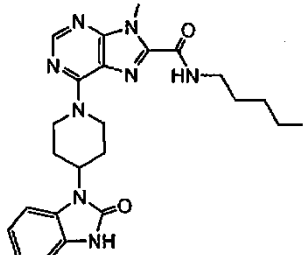
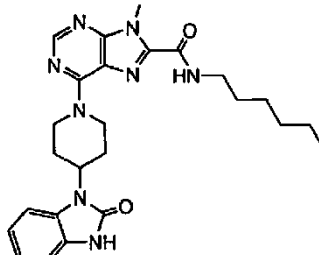
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 42 |  | N-(4-hidroxiutil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 43 |  | N-ciclopropil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 44 |  | N-ciclobutil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 45 |  | N-butil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 46 |  | N-(furan-2-ilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

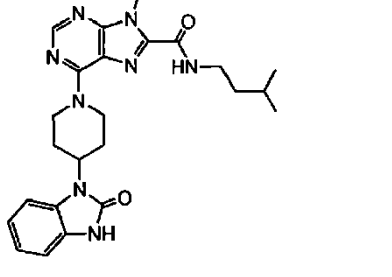
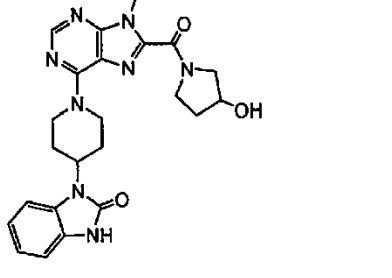
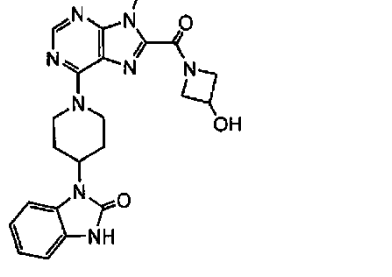
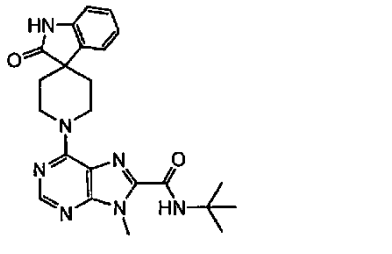
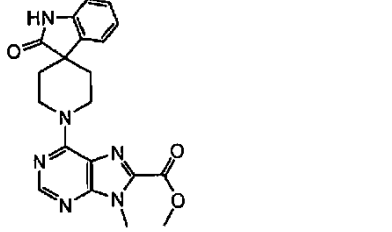
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 47 |  | N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 48 |  | N-(3-hidroxiopropil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 49 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2-tienilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 50 |  | N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 51 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2-piridin-2-iletil)-9H-purina-8-carboxamida |

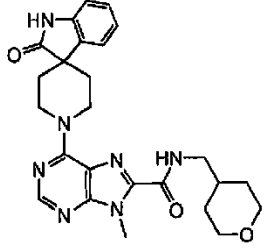
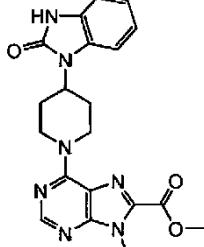
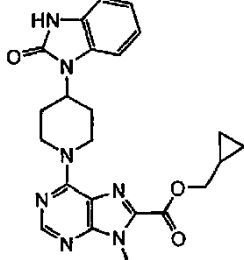
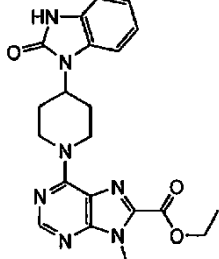
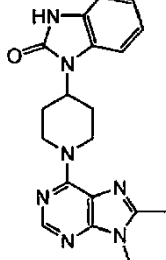
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 52 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 53 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(1-feniletil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 54 |  | 9-metil-N-(1-metiletil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 55 |  | N-(2-hidroxi-etil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 56 |  | 9-metil-N-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

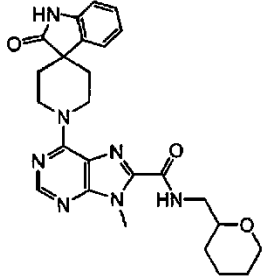
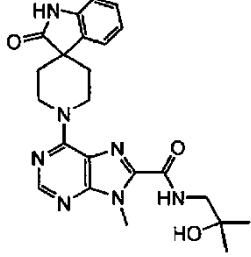
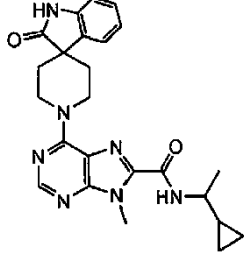
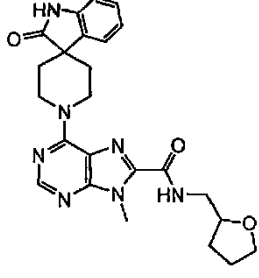
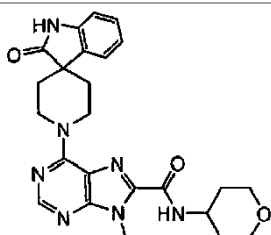
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 57 |  | 9-metil-N-[(2-metilfenil)metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 58 |  | N-[(3-fluorofenil)metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 59 |  | 9-metil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 60 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 61 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida |

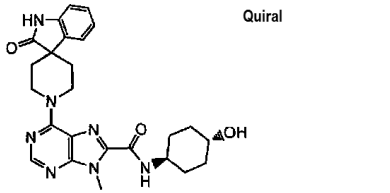
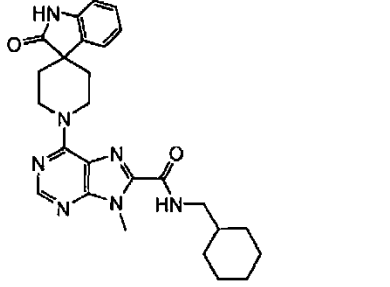
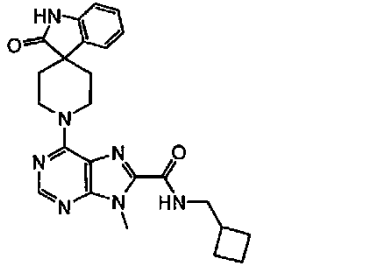
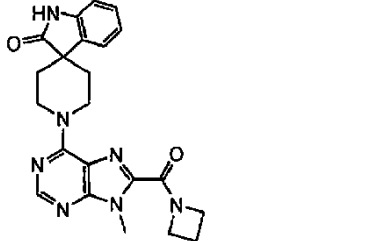
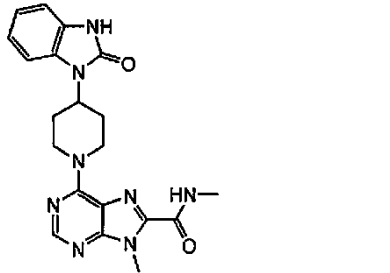
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 62 |  | N-etil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 63 |  | N-[2-(4-clorofenil)etil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 64 |  | 9-metil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 65 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(3-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 66 |  | N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

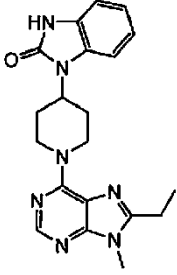
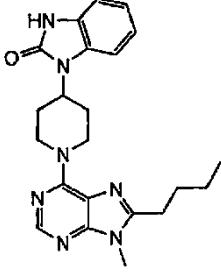
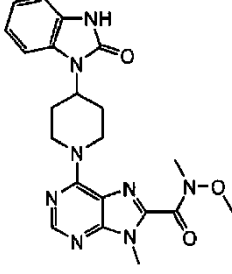
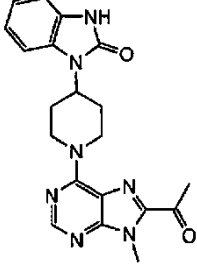
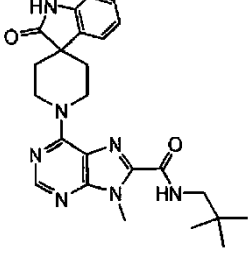
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 67 |  | 9-metil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 68 |  | 1-{1-[9-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 69 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-propil-9H-purina-8-carboxamida |
| 70 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-pentil-9H-purina-8-carboxamida |
| 71 |  | N-hexil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

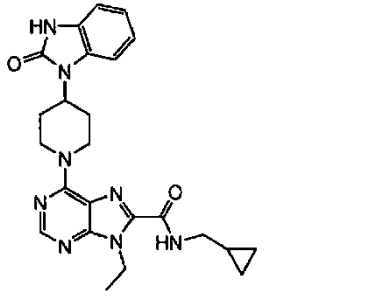
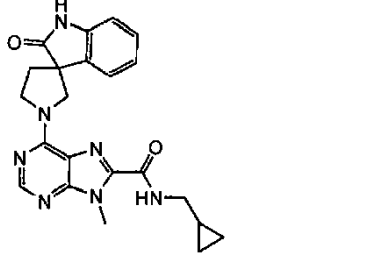
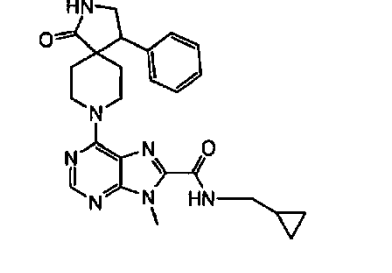
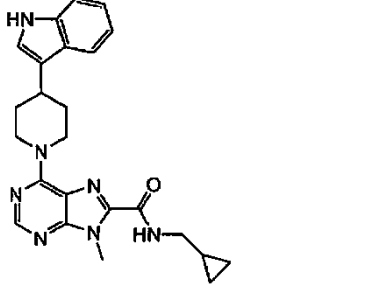
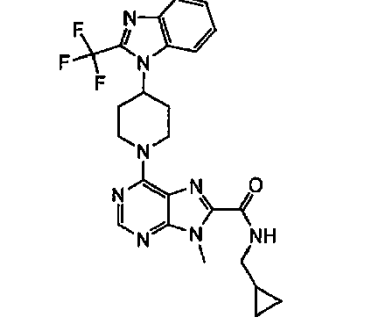
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 72 |  | 9-metil-N-(3-metilbutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 73 |  | 1-(1-(8-[(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 74 |  | 1-(1-{8-[(3-hidroxi-azetidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 75 |  | N-(1,1-dimetiletil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 76 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxilato de metilo |

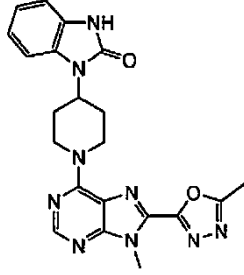
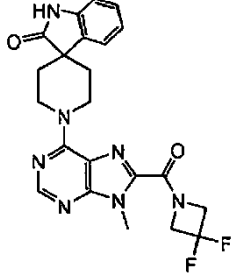
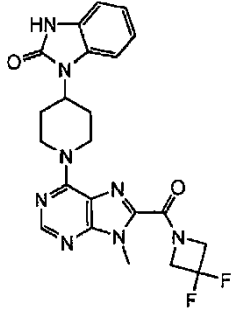
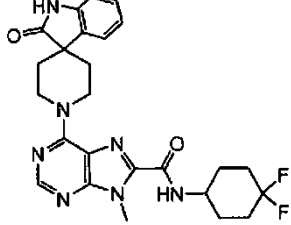
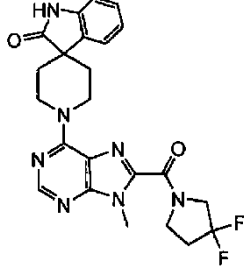
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 77 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 78 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de metilo |
| 79 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de ciclopropilmetilo |
| 80 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de etilo |
| 81 |  | 1-[1-(8,9-dimetil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

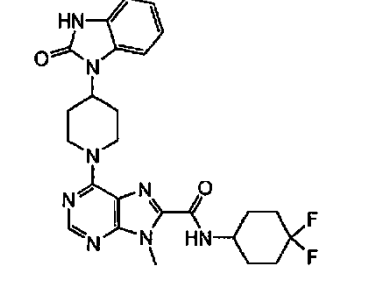
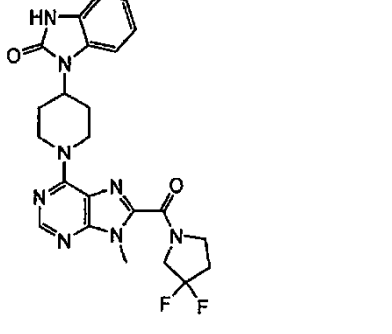
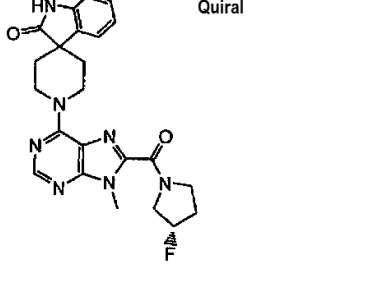
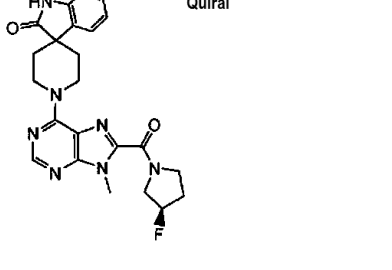
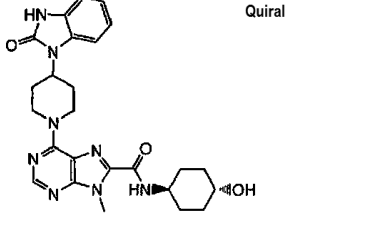
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 82 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 83 |  | N-(2-hidrox-2-metilpropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 84 |  | N-(1-ciclopropiletil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 85 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 86 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-8-carboxamida |

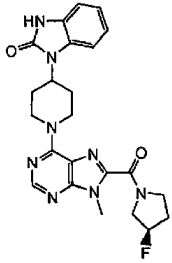
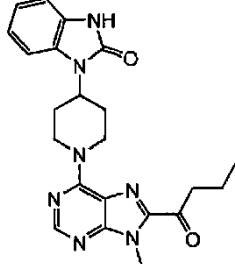
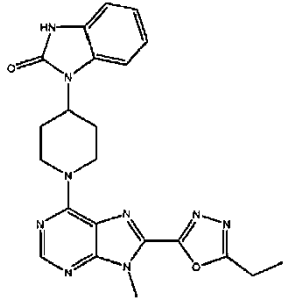
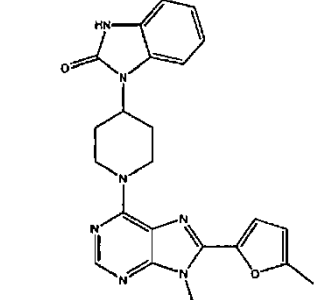
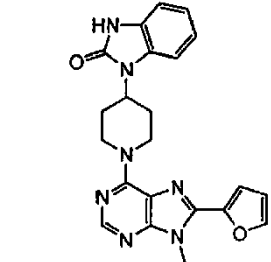
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|--|--|
| 87 |  <p style="text-align: right;">Quiral</p> | N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 88 |  | N-(ciclohexilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 89 |  | N-(ciclobutilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 90 |  | 1'-[8-(azetidín-1-ilcarbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 91 |  | N,9-dimetil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

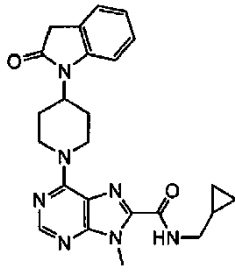
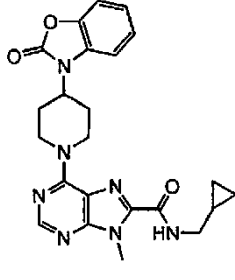
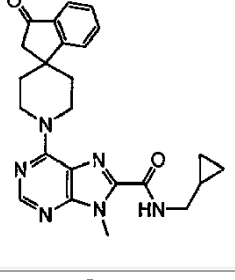
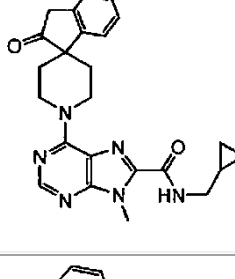
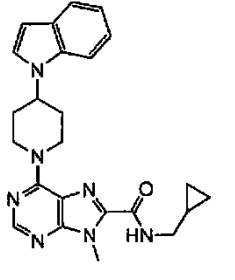
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 92 |  | 1-[1-(8-etil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 93 |  | 1-[1-(8-butil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 94 |  | N,9-dimetil-N-(metiloxi)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 95 |  | 1-[1-(8-acetil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 96 |  | N-(2,2-dimetilpropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |

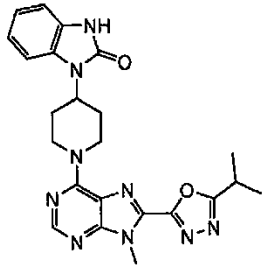
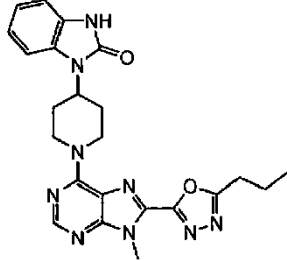
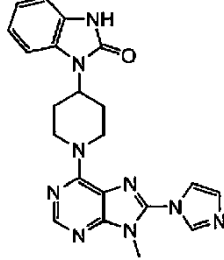
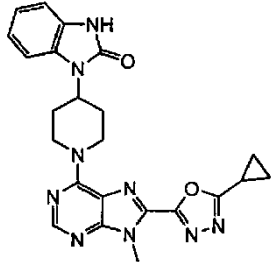
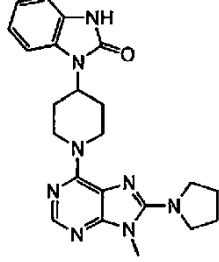
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 97 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 98 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 99 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-oxo-4-fenil-2,8-diazaspiro[4,5]dec-8-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 100 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 101 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-[2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

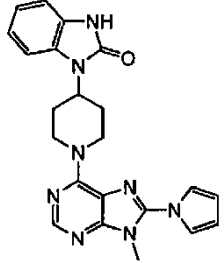
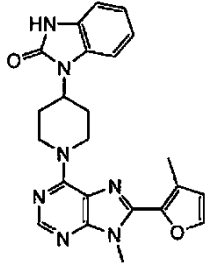
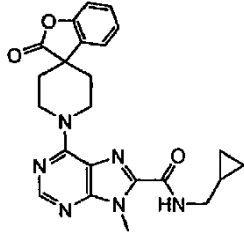
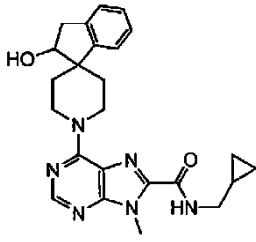
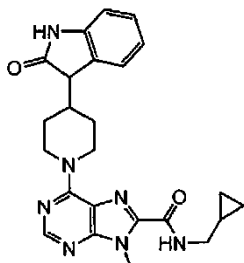
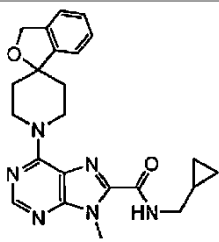
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 102 |  | 1-{1-[9-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 103 |  | 1'-{1-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 104 |  | 1-(1-{8-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 105 |  | N-(4,4-difluorociclohexil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 106 |  | 1'-{8-[(3,3-difluoropirrolidín-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

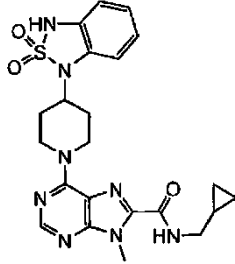
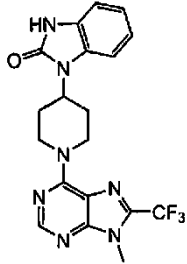
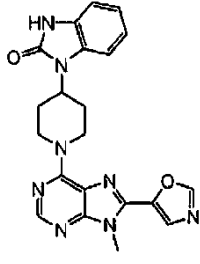
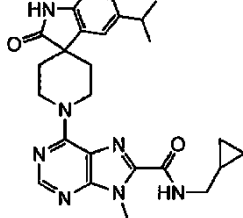
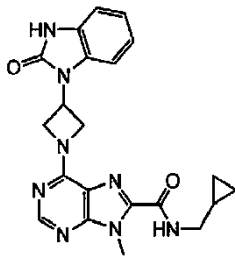
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|--|--|
| 107 |  | N-(4,4-difluorociclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 108 |  | 1-(1-{8-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 109 |  <p style="text-align: right;">Quiral</p> | 1'-(8-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 110 |  <p style="text-align: right;">Quiral</p> | 1'-(8-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 111 |  <p style="text-align: right;">Quiral</p> | N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

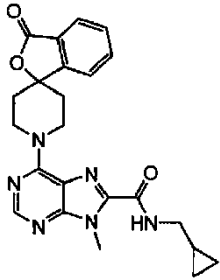
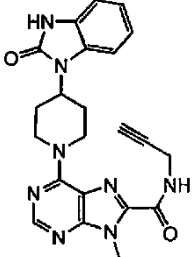
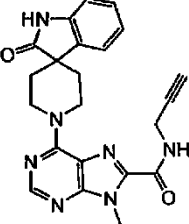
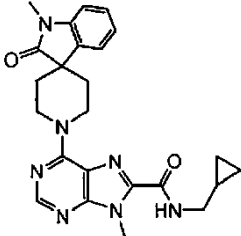
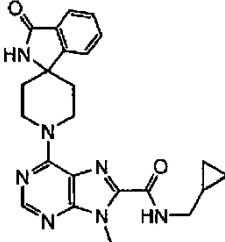
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|--|--|
| 112 |  <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">Quiral</p> | 1-[1-(8-(((3R)-3-fluoropirrolidin-1-yl)carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 113 |  | 1-[1-(8-butanoil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 114 |  | 1-[1-[8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 115 |  | 1-[1-[9-metil-8-(5-metilfuran-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 116 |  | 1-[1-(8-furan-2-il-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

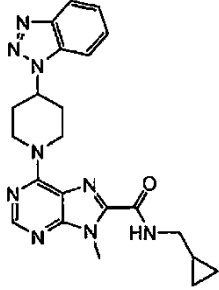
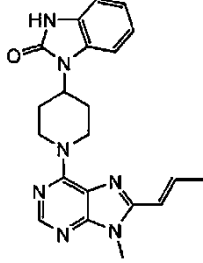
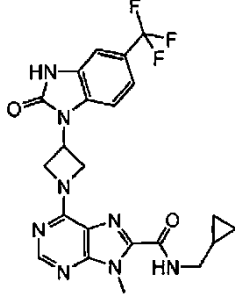
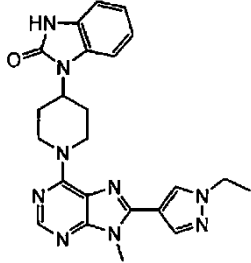
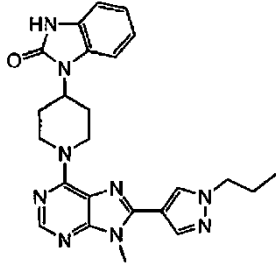
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 117 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 118 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 119 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 120 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 121 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1H-indol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |

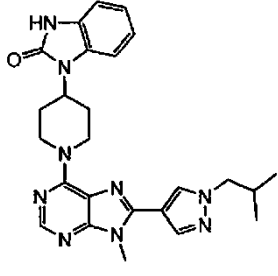
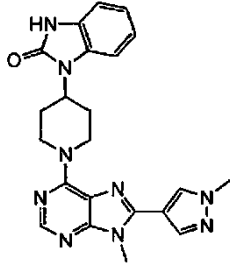
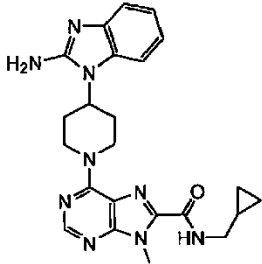
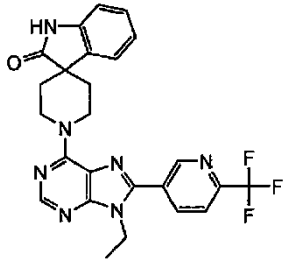
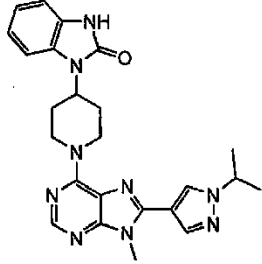
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 122 |  | 1-(1-{9-metil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 123 |  | 1-{1-[9-metil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 124 |  | 1-{1-[8-(1H-imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 125 |  | 1-{1-[8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 126 |  | 1-[1-(9-metil-8-pirrolidin-1-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

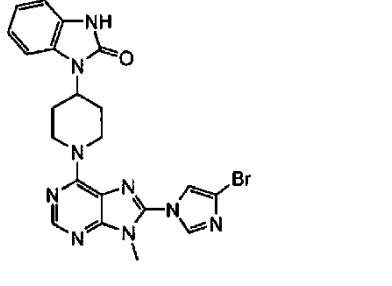
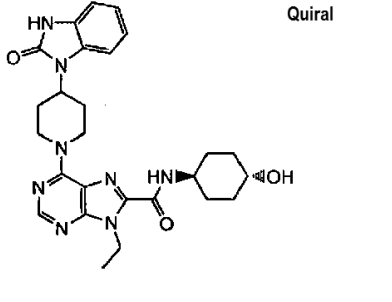
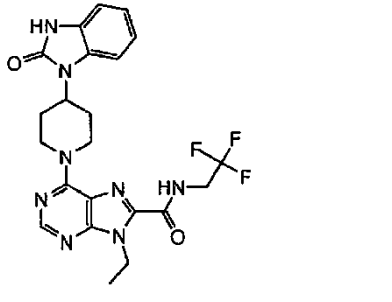
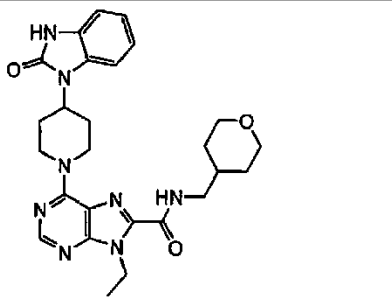
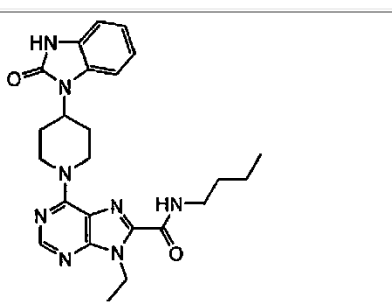
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 127 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol-1-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 128 |  | 1-{1-[9-metil-8-(3-metilfuran-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 129 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1'H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 130 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'il)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 131 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 132 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'il)-9H-purina-8-carboxamida |

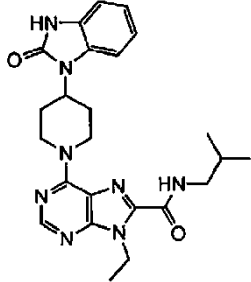
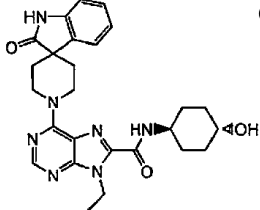
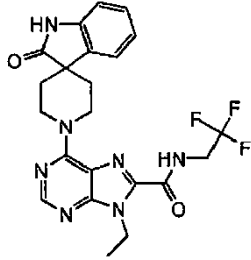
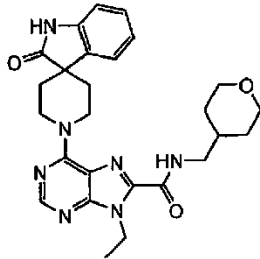
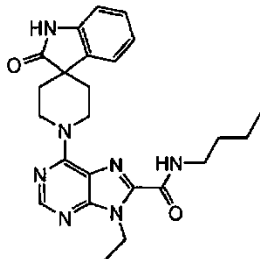
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 133 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazol-1(3H)-il)9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 134 |  | 1-{1-[9-metil-8-(trifluorometil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 135 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1,3-oxazol-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 136 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[5-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 137 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)azetidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

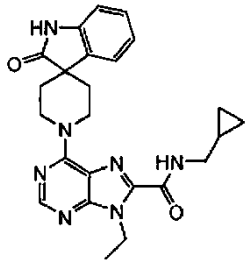
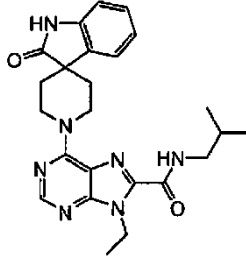
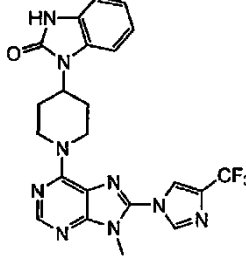
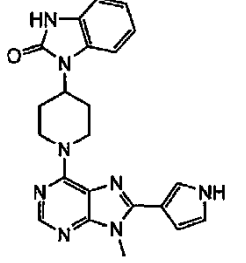
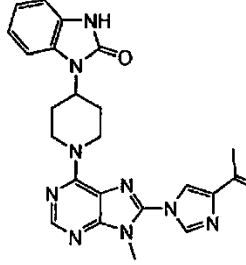
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 138 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 139 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-prop-2-in-1-il-9H-purina-8-carboxamida |
| 140 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-prop-2-in-1-il-9H-purina-8-carboxamida |
| 141 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 142 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isindol-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |

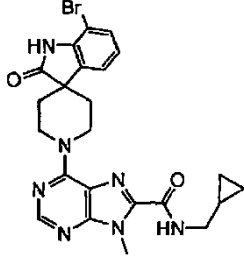
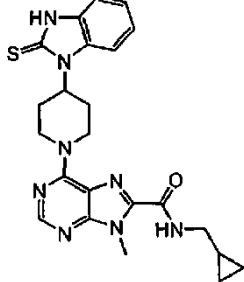
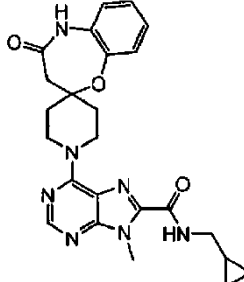
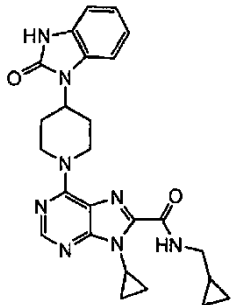
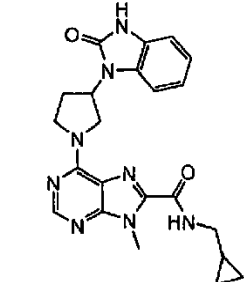
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 143 |  | 6-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 144 |  | 1-(1-{9-metil-8-[(1E)-prop-1-en-1-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 145 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-{3-[2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]azetidina-1-il}-9H-purina-8-carboxamida |
| 146 |  | 1-{1-[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 147 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

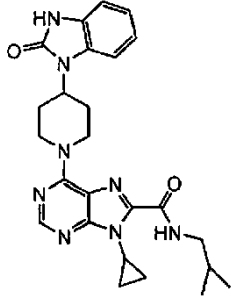
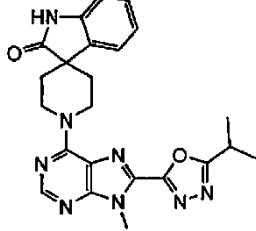
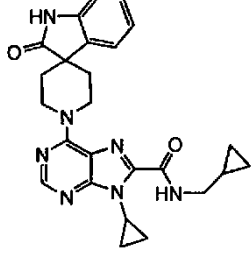
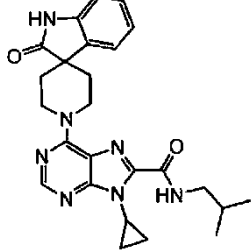
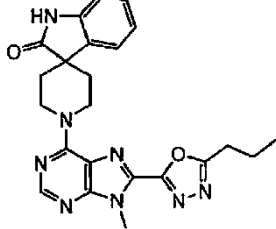
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 148 |  | 1-(1-{9-metil-8-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 149 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 150 |  | 6-[4-(2-amino-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 151 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 152 |  | 1-(1-{9-metil-8-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

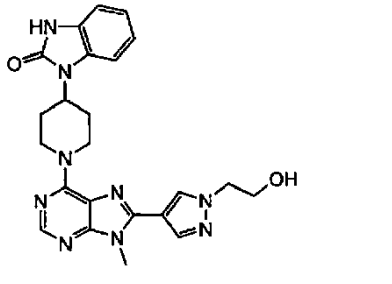
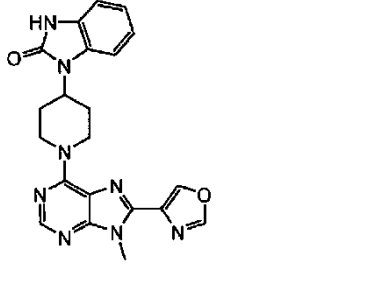
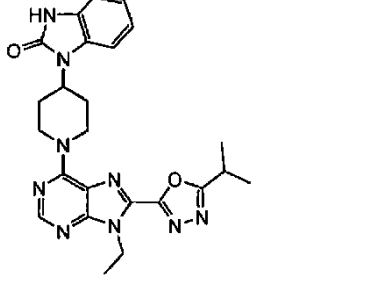
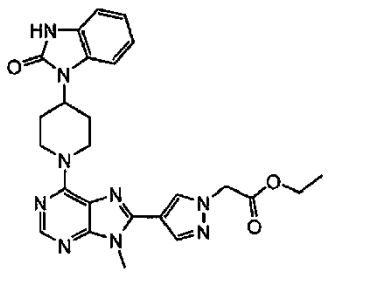
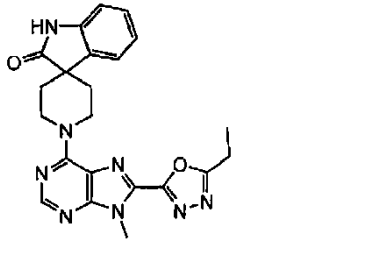
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 153 |  | 1-{1-[8-(4-bromo-1H-imidazol-1-yl)-9-metil-9H-purin-6-yl]piperidin-4-yl}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 154 |  | 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-9H-purina-8-carboxamida |
| 155 |  | 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 156 |  | 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 157 |  | N-butil-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-9H-purina-8-carboxamida |

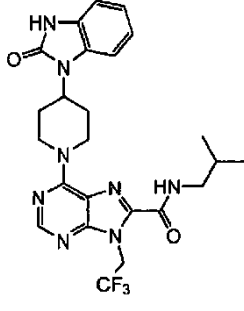
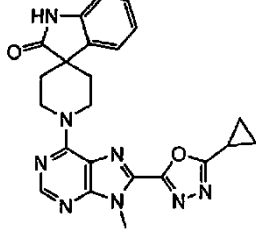
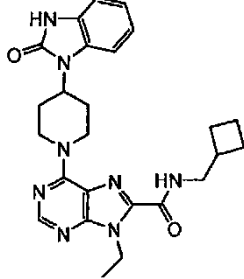
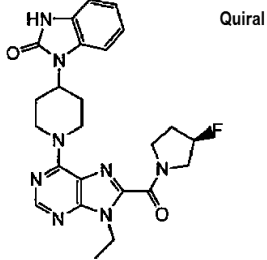
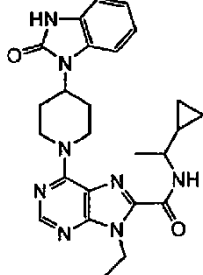
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 158 |  | 9-etil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 159 |  | 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 160 |  | 9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 161 |  | 9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 162 |  | N-butil-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |

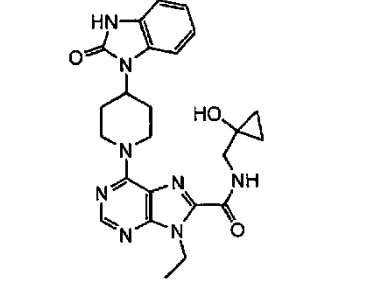
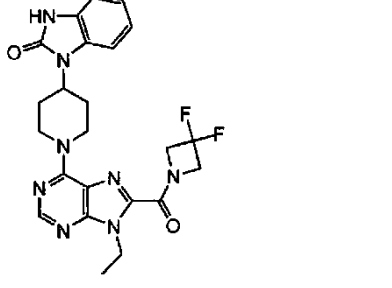
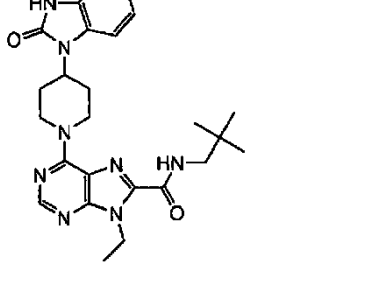
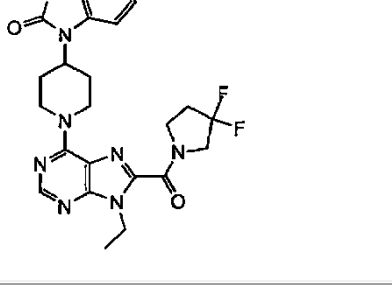
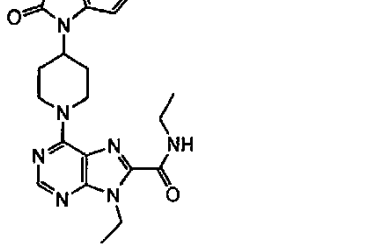
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 163 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 164 |  | 9-etil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 165 |  | 1-(1-{9-metil-8-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 166 |  | 1-(1-[9-metil-8-(1H-pirrol-3-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 167 |  | 1-(1-{9-metil-8-[4-(1-metilethenil)-1H-imidazol-1-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

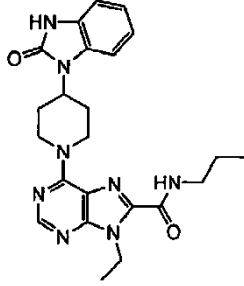
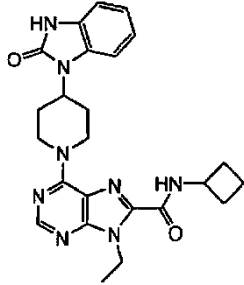
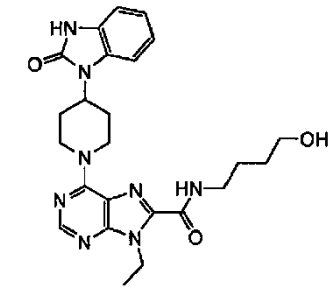
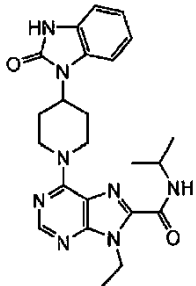
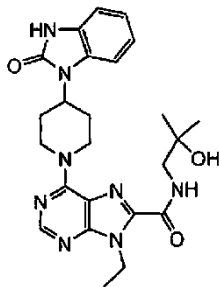
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 168 |  | 6-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 169 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 170 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(4-oxo-4,5-dihidro-1'H,3H-espiro[1,5-benzoxazepine-2,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 171 |  | 9-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 172 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

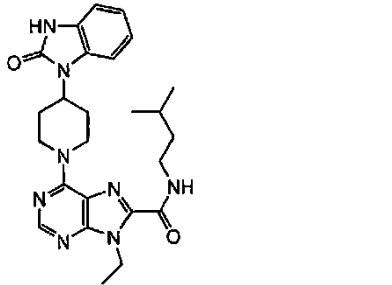
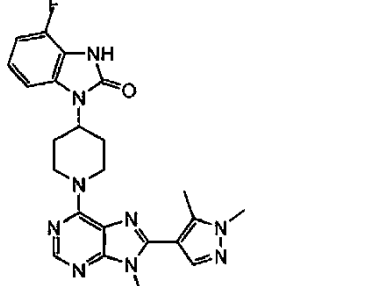
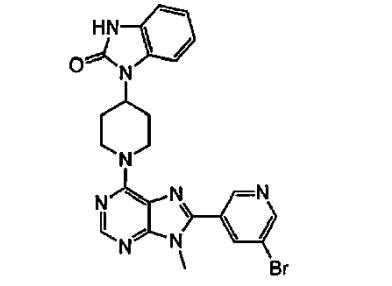
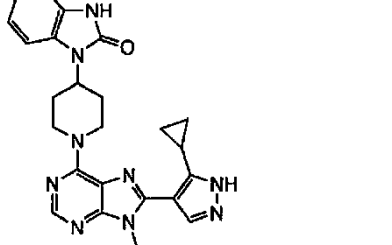
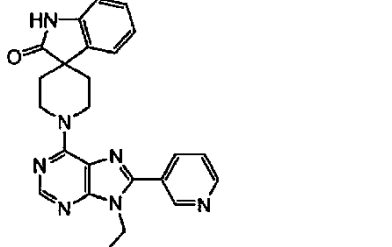
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 173 |  | 9-ciclopropil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 174 |  | 1'-(9-metil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 175 |  | 9-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 176 |  | 9-ciclopropil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 177 |  | 1'-[9-metil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

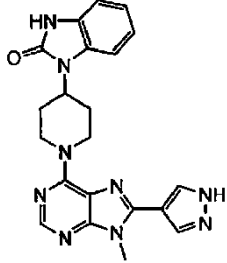
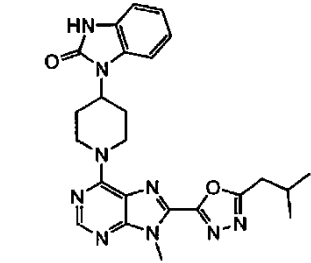
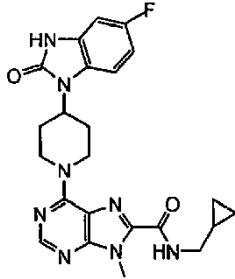
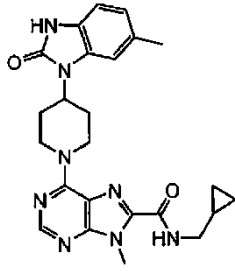
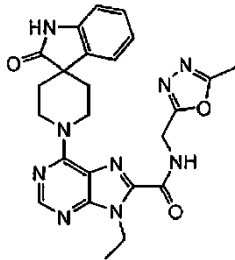
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 178 |  | 1-(1-{8-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 179 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1,3-oxazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 180 |  | 1-(1-{9-etil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 181 |  | (4-{9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piriperidin-1-il]-9H-purin-8-il}-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo |
| 182 |  | 1'-[8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

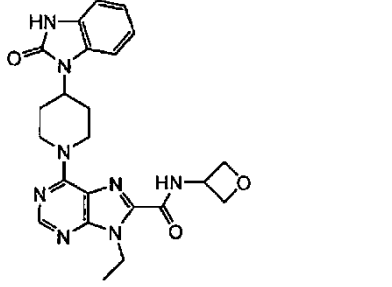
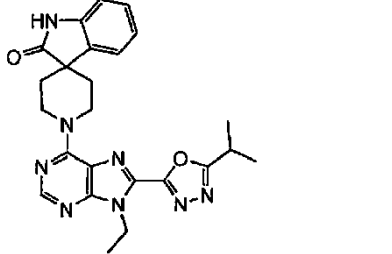
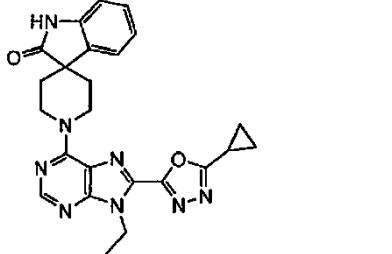
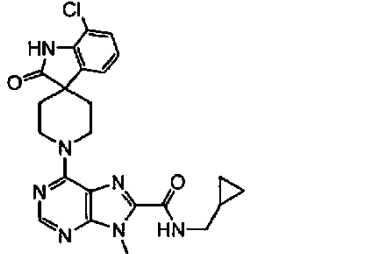
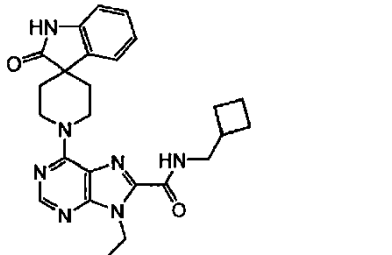
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 183 |  | N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 184 |  | 1'-[8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 185 |  | N-(ciclobutilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 186 |  | 1-[1-(9-etil-8-[[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 187 |  | N-(1-ciclopropiletil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

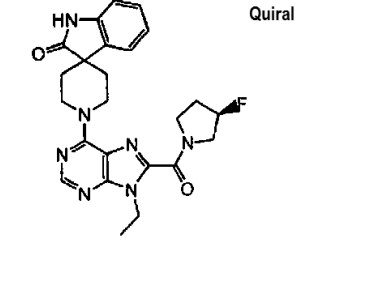
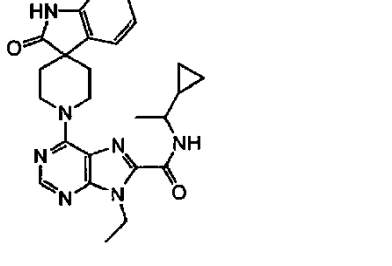
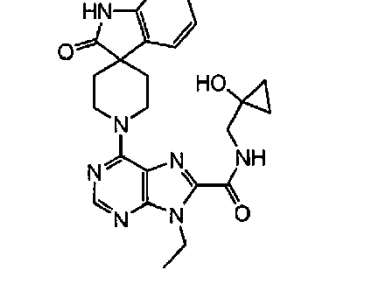
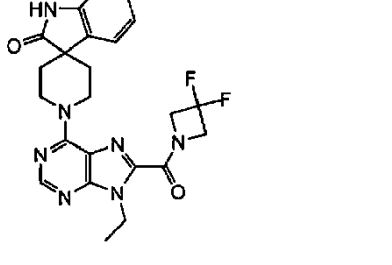
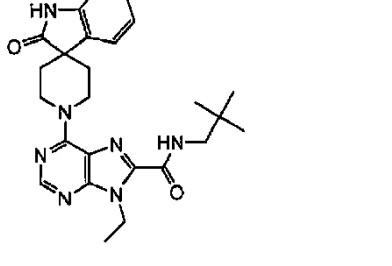
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 188 |  | 9-etil-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 189 |  | 1-(1-{8-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 190 |  | N-(2,2-dimetilpropil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 191 |  | 1-(1-{8-[(3,3-difluoropirrolidín-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 192 |  | N,9-dietil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

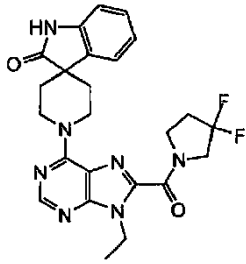
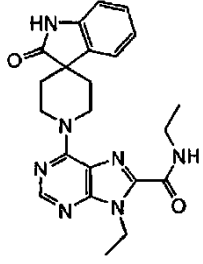
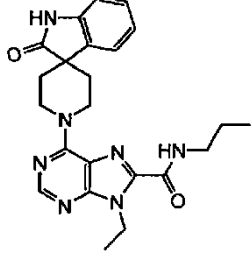
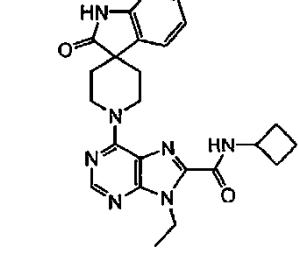
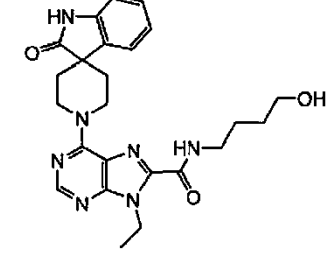
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 193 |  | 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-propil-9H-purina-8-carboxamida |
| 194 |  | N-ciclobutil-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 195 |  | 9-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 196 |  | 9-etil-N-(1-metiletil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 197 |  | 9-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

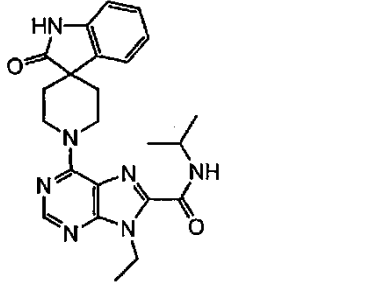
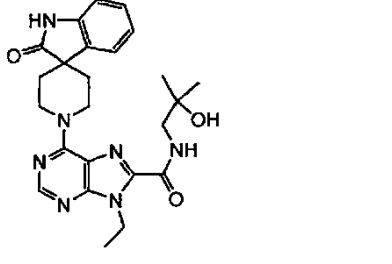
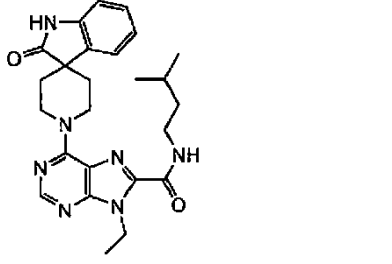
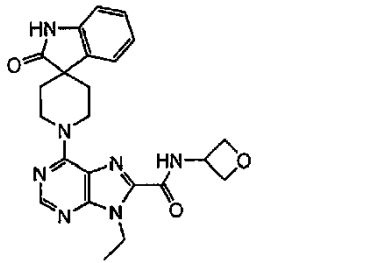
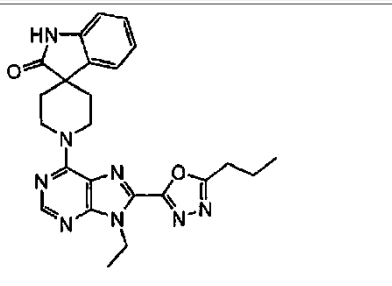
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 198 |  | 9-etil-N-(3-metilbutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 199 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[1-(2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 200 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[1-(3-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 201 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[1-(2,4-dimetilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 202 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[1-(2,6-dimetilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |

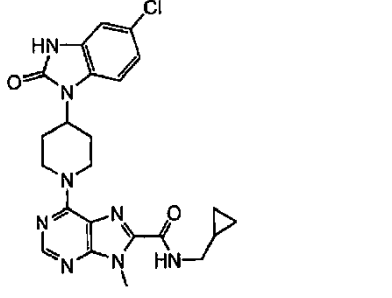
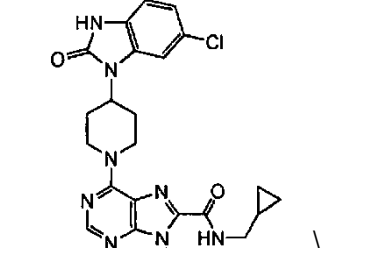
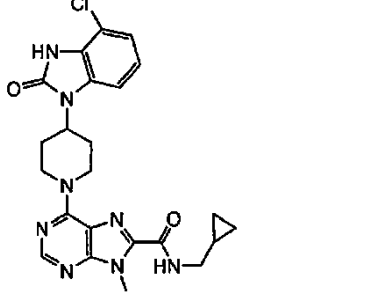
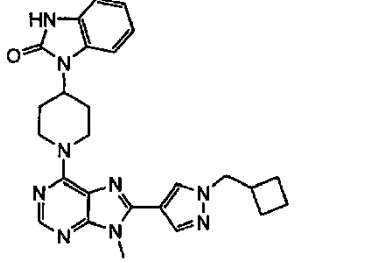
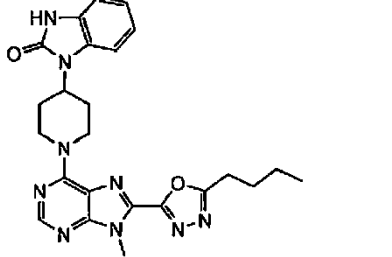
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 203 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirazol-4-il)]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 204 |  | 1-(1-{9-metil-8-[5-(2-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 205 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 206 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 207 |  | 9-etil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |

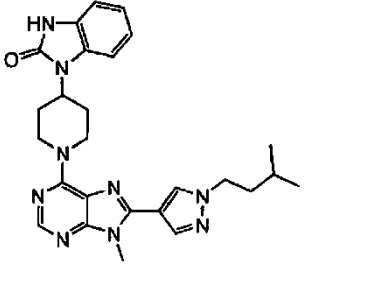
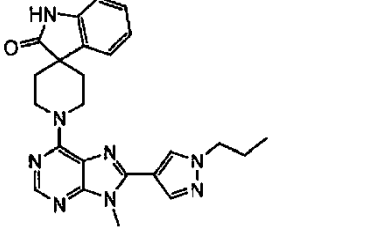
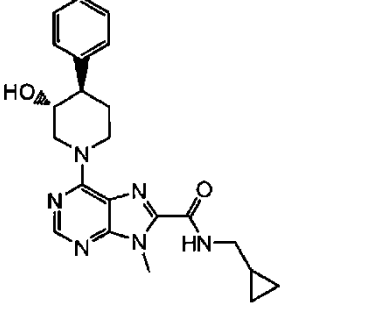
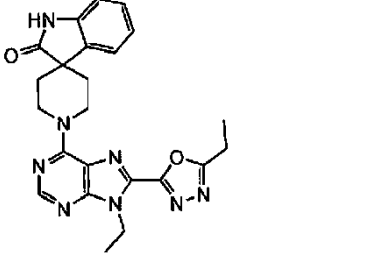
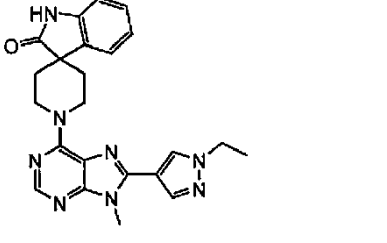
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 208 |  | 9-etil-N-oxetan-3-il-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 209 |  | 1'-(9-etil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 210 |  | 1'-(8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-etil-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 211 |  | 6-(7-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 212 |  | N-(ciclobutilmetil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |

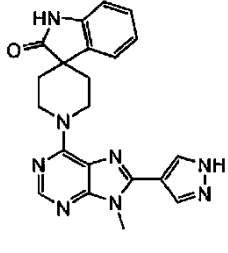
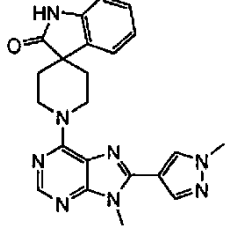
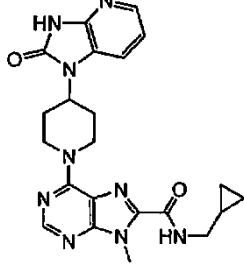
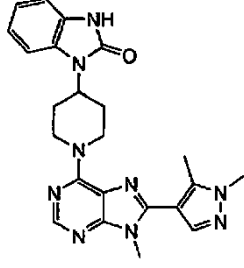
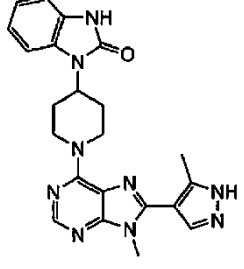
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|--|--|
| 213 |  <p style="text-align: right;">Quiral</p> | 1'-(9-etil-8-[[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil]-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 214 |  | N-(1-ciclopropiletil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 215 |  | 9-etil-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 216 |  | 1'-(8-[[[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 217 |  | N-(2,2-dimetilpropil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1-il)-9H-purina-8-carboxamida |

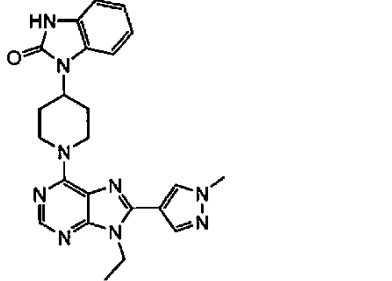
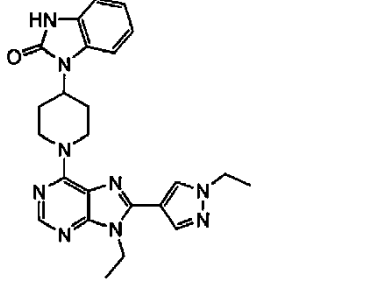
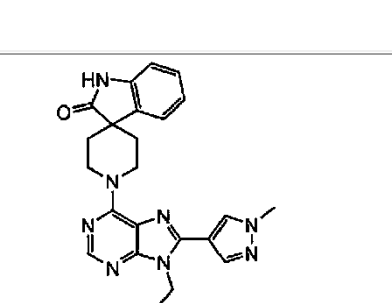
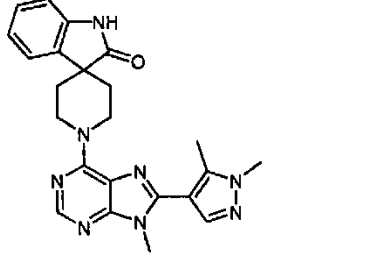
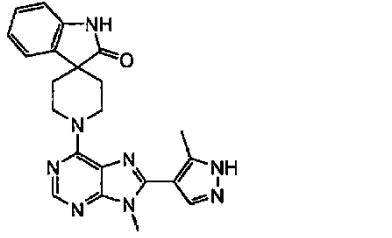
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 218 |  | 1'-{8-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 219 |  | N,9-dietil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 220 |  | 9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-propil-9H-purina-8-carboxamida |
| 221 |  | N-ciclobutil-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 222 |  | 9-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |

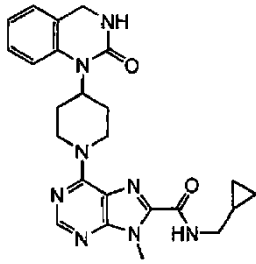
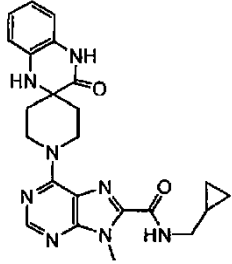
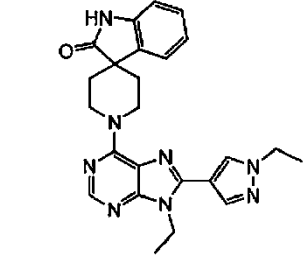
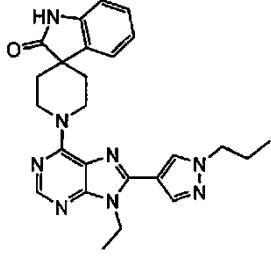
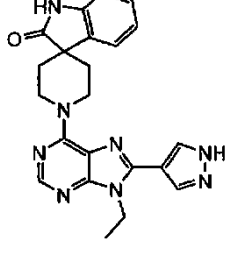
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 223 |  | 9-etil-N-(1-metiletil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 224 |  | 9-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 225 |  | 9-etil-N-(3-metilbutil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 226 |  | 9-etil-N-oxetan-3-il-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 227 |  | 1'-[9-etil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

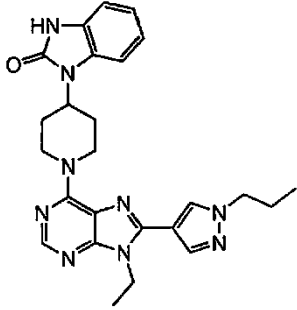
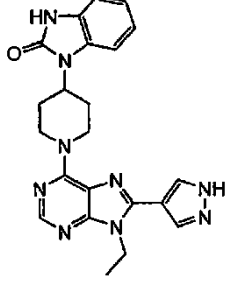
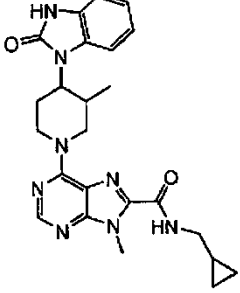
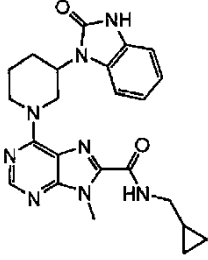
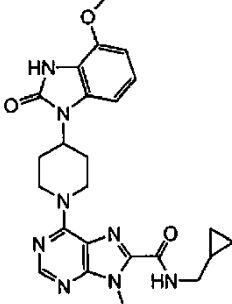
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 228 |  | 6-[4-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 229 |  | 6-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 230 |  | 6-[4-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 231 |  | 1-(1-{8-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 232 |  | 1-{1-[8-(5-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

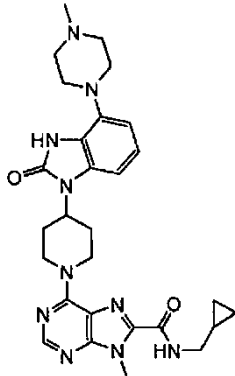
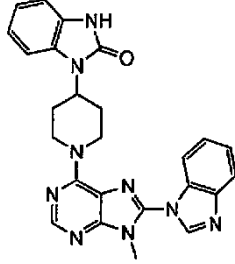
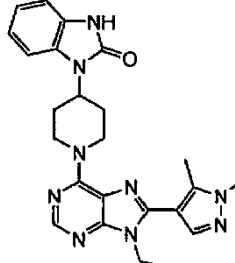
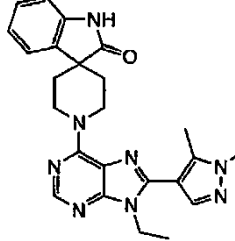
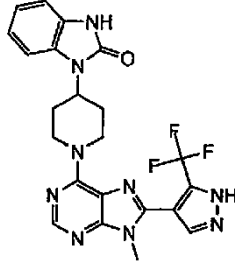
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 233 |  | 1-(1-{9-metil-8-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 234 |  | 1'-[9-metil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 235 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 236 |  | 1'-[9-etil-8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 237 |  | 1'-[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

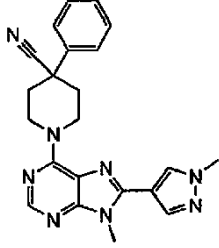
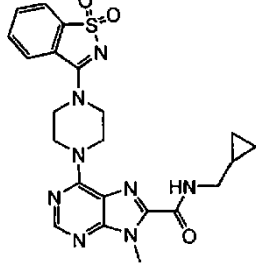
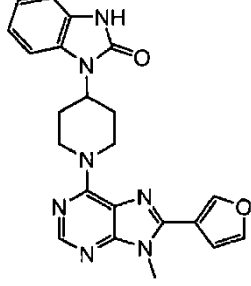
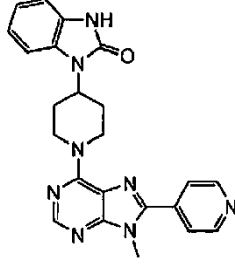
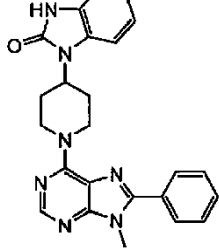
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 238 |  | 1'-[9-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 239 |  | 1'-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 240 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 241 |  | 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 242 |  | 1-{1-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

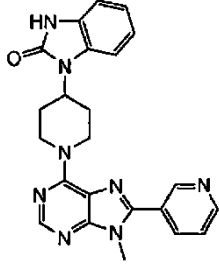
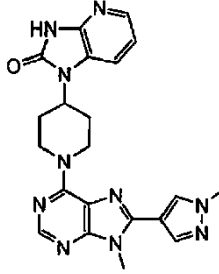
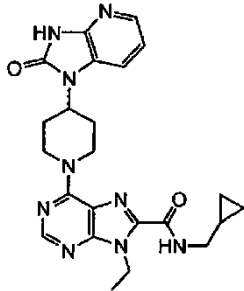
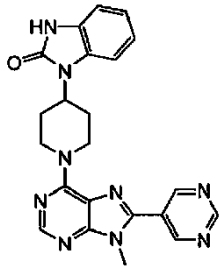
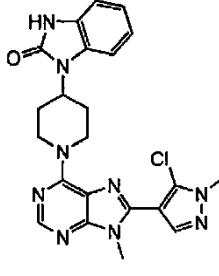
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 243 |  | 1-{1-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 244 |  | 1-{1-[9-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 245 |  | 1'-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 246 |  | 1'-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 247 |  | 1'-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

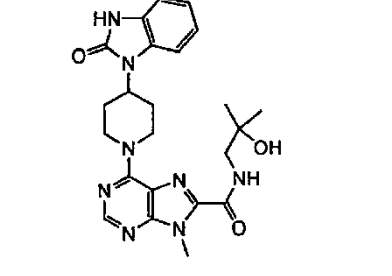
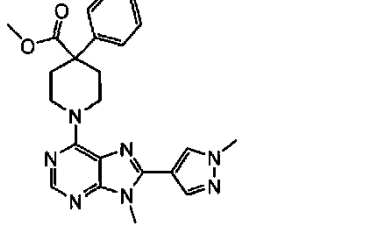
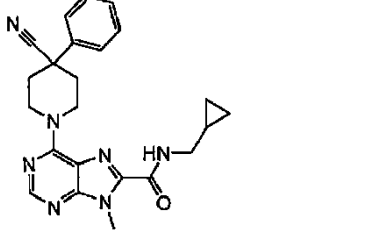
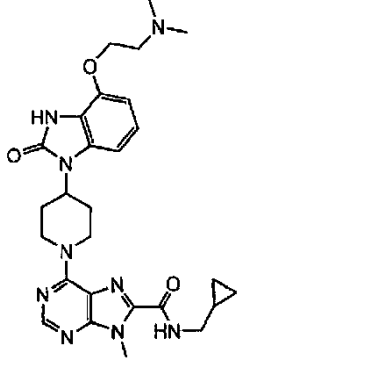
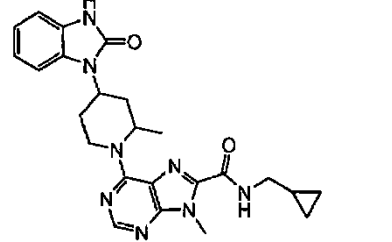
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 248 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 249 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3'-oxo-3',4'-dihidro-1H,1'H-espiro[piperidina-4,2'-quinoxalin]-1-il)-9H-purina-8-carboxamida |
| 250 |  | 1'-[9-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 251 |  | 1'-[9-etil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 252 |  | 1'-[9-etil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

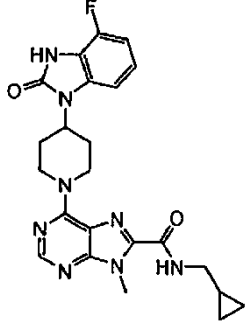
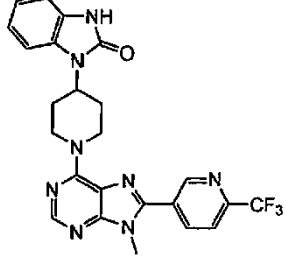
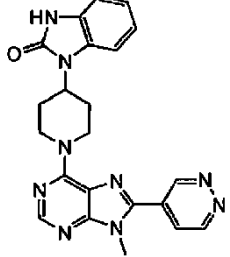
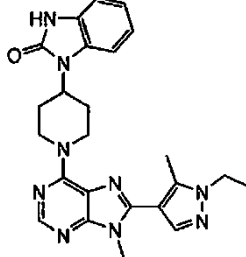
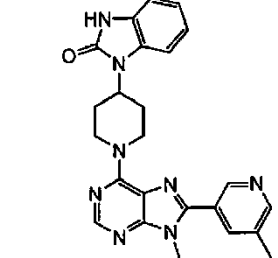
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 253 |  | 1-{1-[9-etil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 254 |  | 1-{1-[9-etil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 255 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 256 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 257 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-{4-[4-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

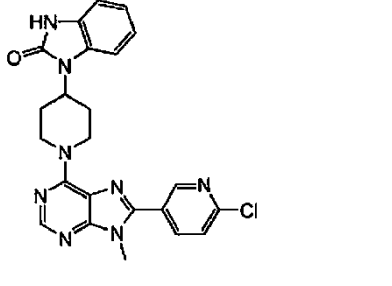
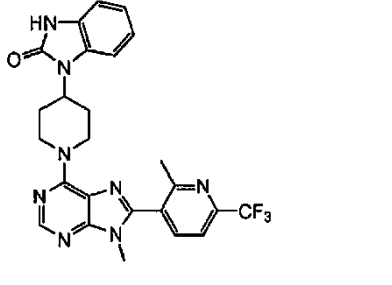
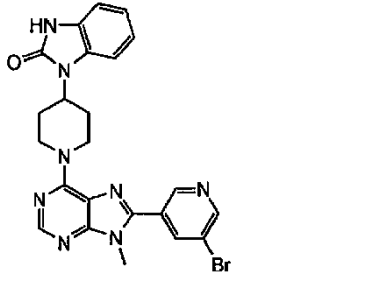
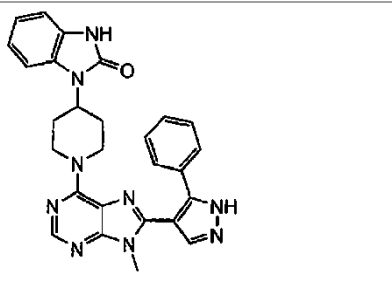
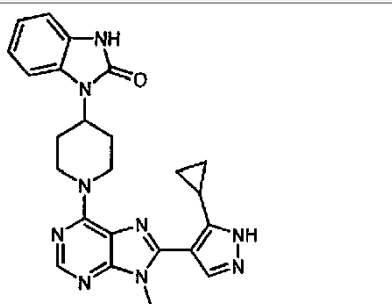
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 258 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}-9H-purina-8-carboxamida |
| 259 |  | 1-{1-[8-(1H-bencimidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 260 |  | 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-etil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 261 |  | 1'-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-etil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 262 |  | 1-(1-{9-metil-8-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

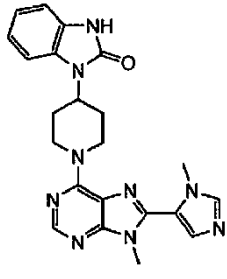
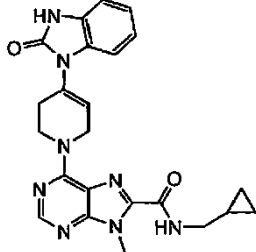
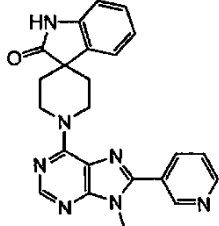
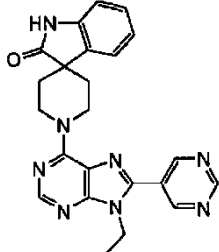
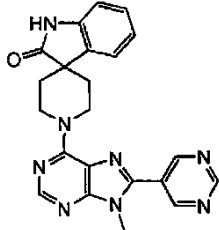
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 263 |  | 1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo |
| 264 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 265 |  | 1-[1-(8-furan-3-il-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 266 |  | 1-[1-(9-metil-8-piridin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 267 |  | 1-[1-(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

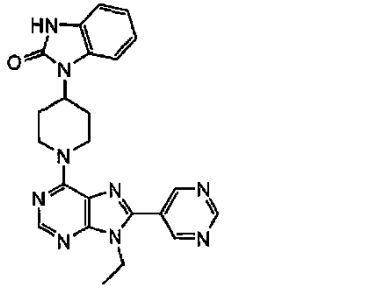
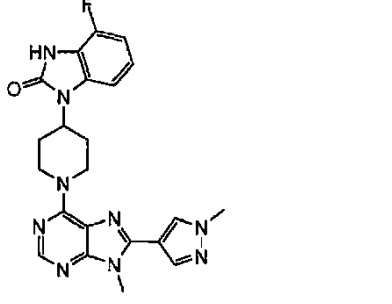
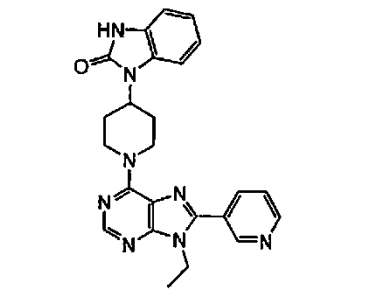
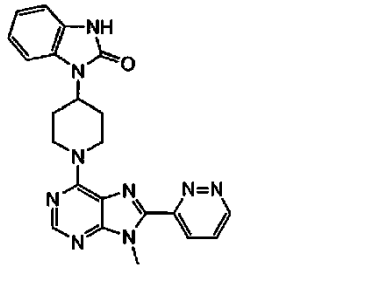
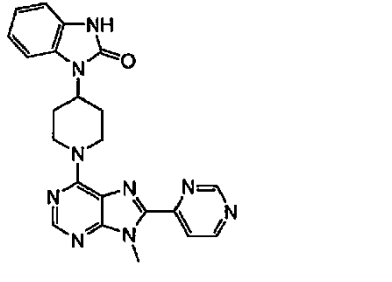
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 268 |  | 1-[1-(9-metil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 269 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 270 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 271 |  | 1-[1-(9-metil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 272 |  | 1-{1-[8-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

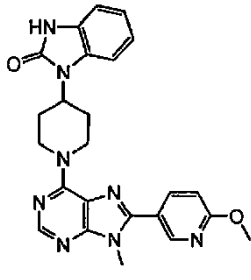
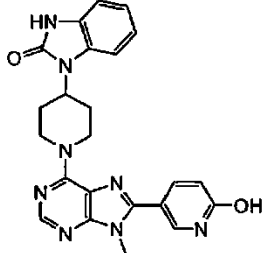
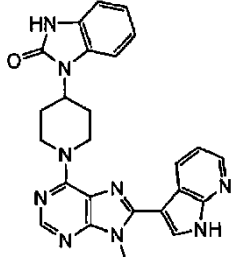
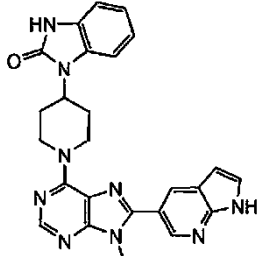
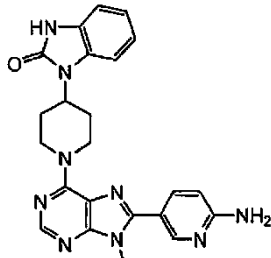
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 273 |  | N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 274 |  | 1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carboxilato de metilo |
| 275 |  | 6-(4-ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 276 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 277 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

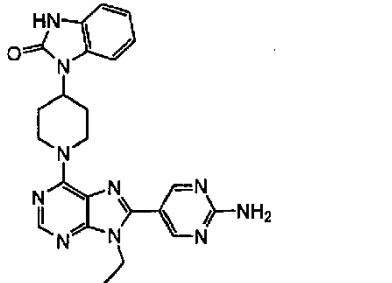
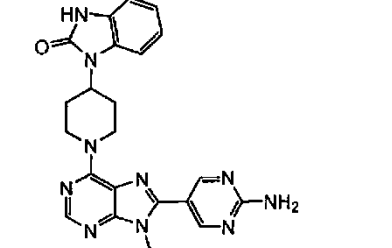
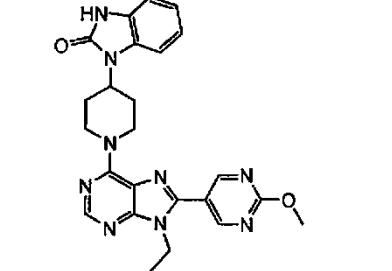
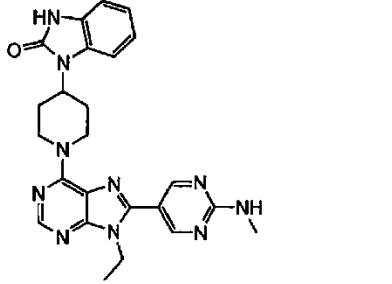
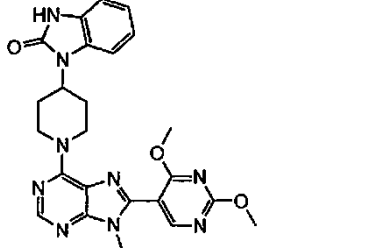
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 278 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |
| 279 |  | 1-(1-{9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona |
| 280 |  | 1-[1-(9-metil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona |
| 281 |  | 1-{1-[8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona |
| 282 |  | 1-{1-[9-metil-8-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona |

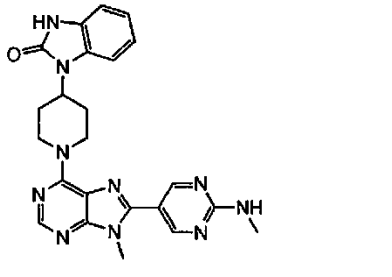
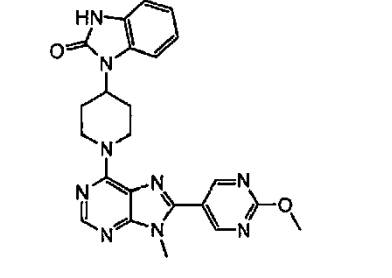
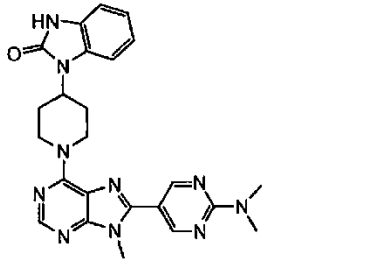
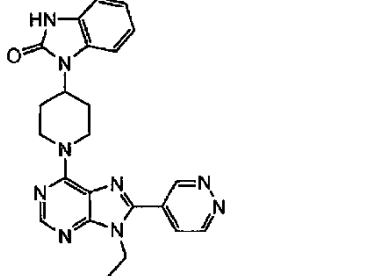
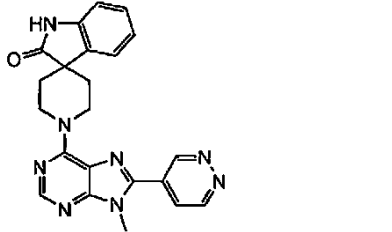
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 283 |  | 1-{1-[8-(6-cloropiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 284 |  | 1-(1-[9-metil-8-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 285 |  | 1-{1-[8-(5-bromopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 286 |  | 1-{1-[9-metil-8-(5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 287 |  | 1-{1-[8-(5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

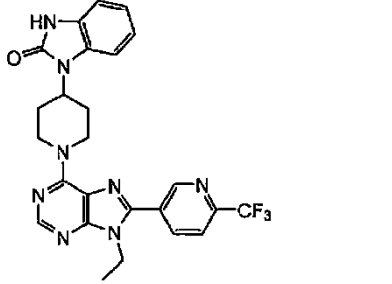
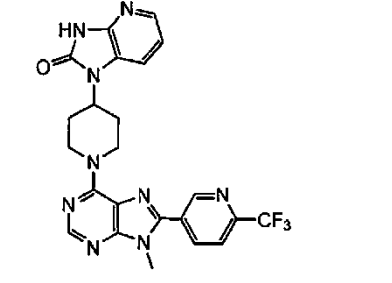
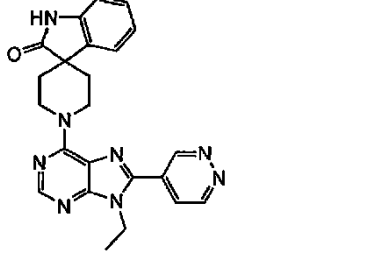
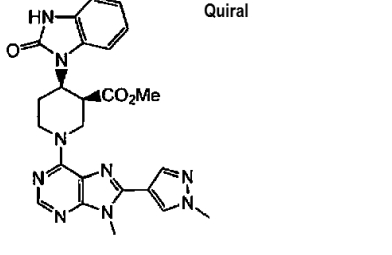
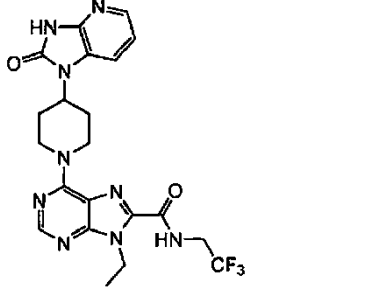
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 288 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 289 |  | N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 290 |  | 1'-(9-metil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 291 | | 1'-(9-etil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 292 |  | 1'-(9-etil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 293 |  | 1'-(9-metil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

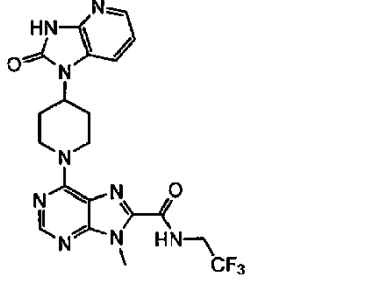
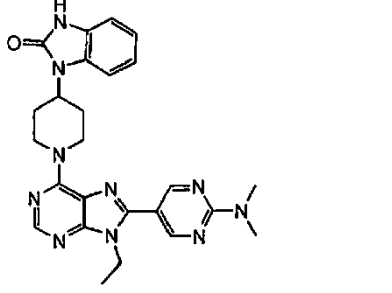
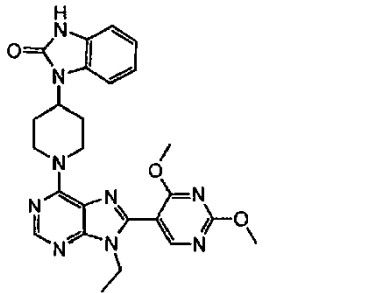
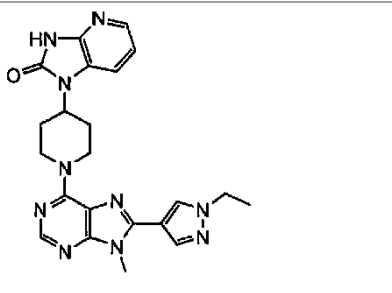
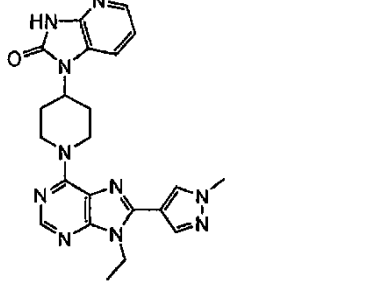
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 294 |  | 1-[1-(9-etil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 295 |  | 4-fluoro-1-[1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 296 |  | 1-[1-(9-etil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 297 |  | 1-[1-(9-metil-8-piridazin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 298 |  | 1-[1-(9-metil-8-pirimidin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

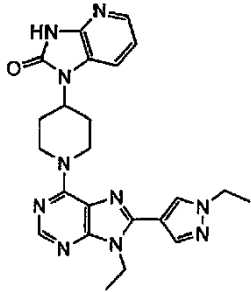
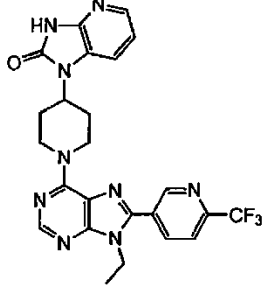
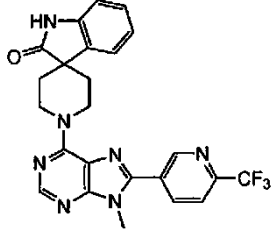
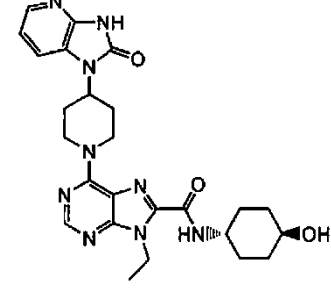
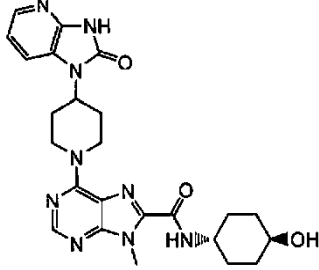
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 299 |  | 1-(1-{9-metil-8-[6-(metiloxi)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 300 |  | 1-{1-[8-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 301 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 302 |  | 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 303 |  | 1-{1-[8-(6-aminopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

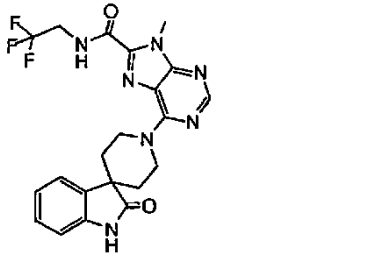
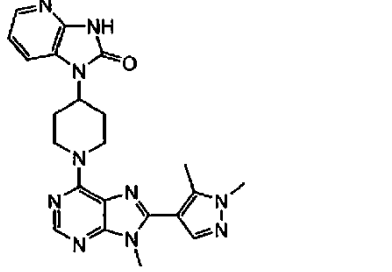
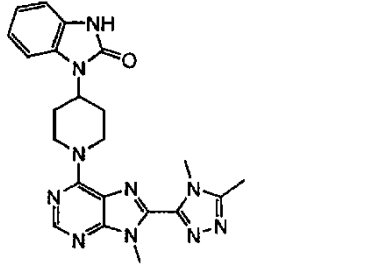
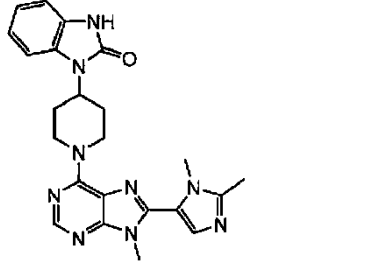
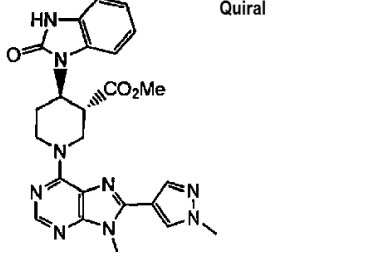
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 304 |  | 1-{1-[8-(2-aminopirimidin-5-il)-9-etil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 305 |  | 1-{1-[8-(2-aminopirimidin-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 306 |  | 1-(1-{9-etil-8-[2-(metiloxi)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 307 |  | 1-(1-{9-etil-8-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 308 |  | 1-(1-{8-[2,4-bis(metiloxi)pirimidin-5-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

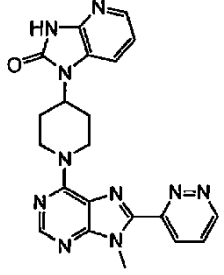
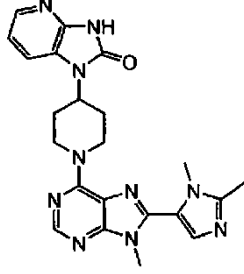
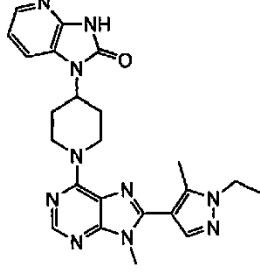
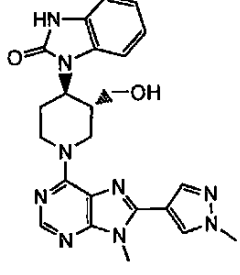
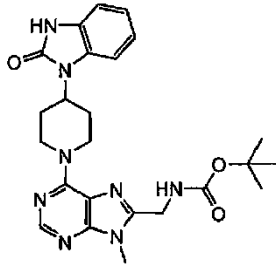
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 309 |  | 1-(1-{9-metil-8-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 310 |  | 1-(1-{9-metil-8-[2-(metiloxi)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 311 |  | 1-(1-{8-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 312 |  | 1-[1-(9-etil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 313 |  | 1'-(9-metil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 314 |  | 1-(1-{9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 315 |  | 1-(1-{9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 316 |  | 1'-(9-etil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 317 |  | (3S,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxilato de metilo |
| 318 |  | 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida |

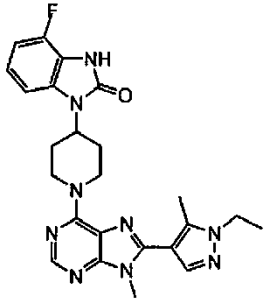
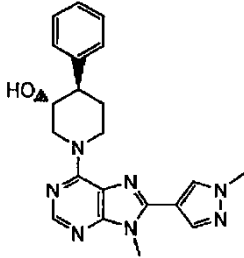
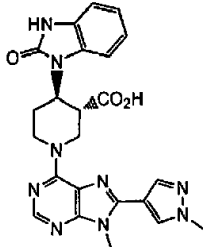
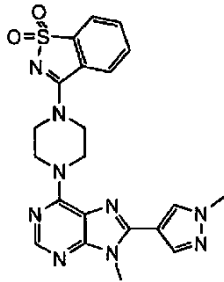
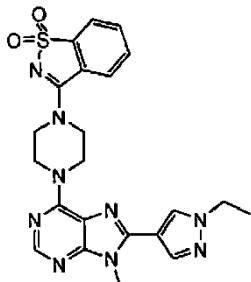
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 319 |  | 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida |
| 320 |  | 1-(1-{8-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 321 |  | 1-(1-{8-[2,4-bis(metiloxi)pirimidin-5-il]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 322 |  | 1-{1-[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 323 |  | 1-{1-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 324 | | 1'-(9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |

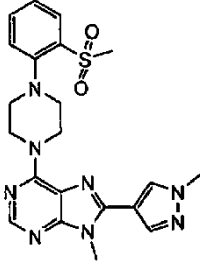
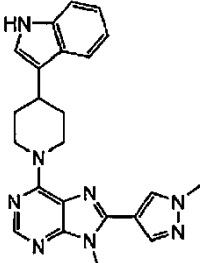
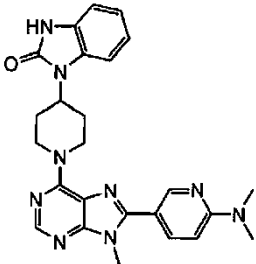
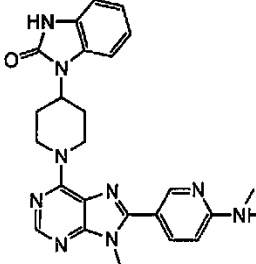
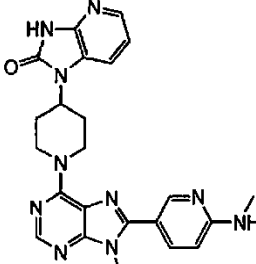
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 325 |  | 1-{1-[9-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 326 |  | 1-(1-[9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 327 |  | 1'-(9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il)jespiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona |
| 328 |  | 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |
| 329 |  | N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida |

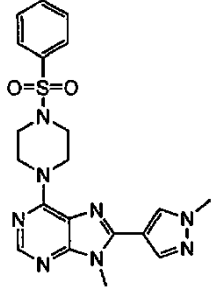
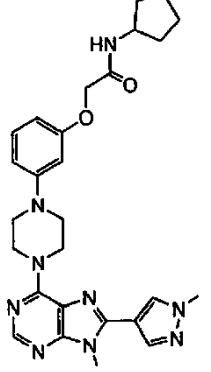
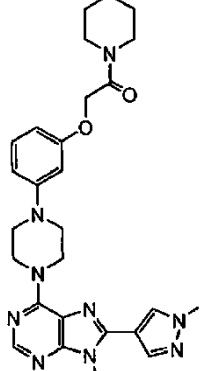
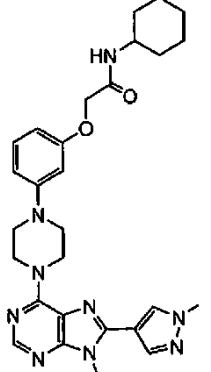
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 330 |  | 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 331 |  | 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 332 |  | 1-{1-[8-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 333 |  | 1-{1-[8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 334 |  | (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxilato de metilo |

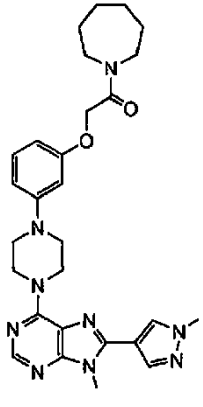
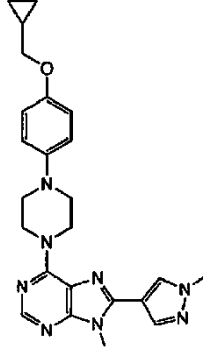
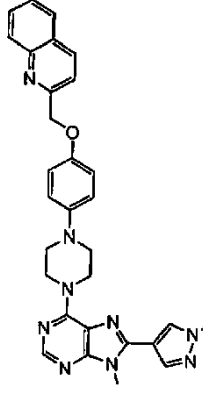
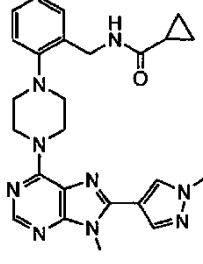
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 335 |  | 1-[1-(9-metil-8-piridazin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 336 |  | 1-[1-[8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 337 |  | 1-[1-[8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 338 |  | 1-[(3R,4R)-3-(hidroximetil)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 339 |  | ((9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purin-8-il)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo |

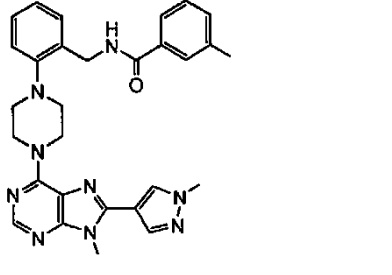
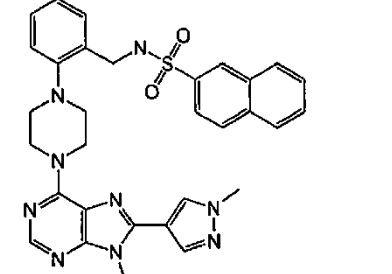
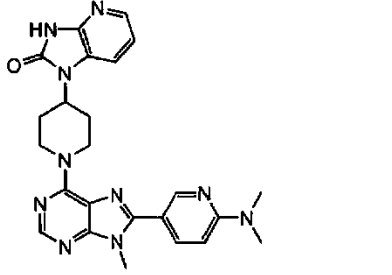
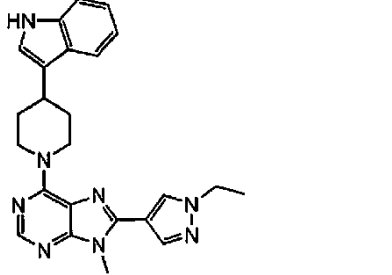
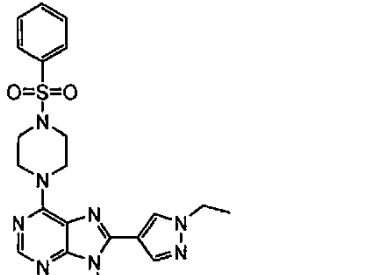
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|------------|--|
| 340 | | 1-{1-[9-metil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 341 | | 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona |
| 342 | | 1-{1-[9-etil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 343 | | 1-{1-[8-(6-aminopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 344 | | 1-{1-[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |

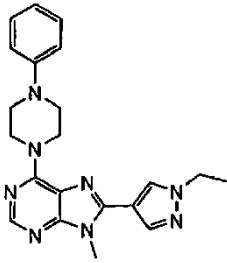
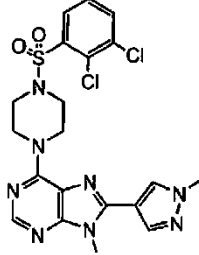
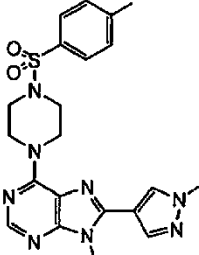
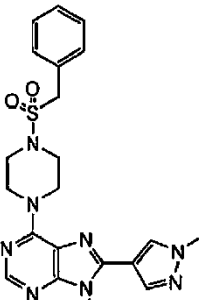
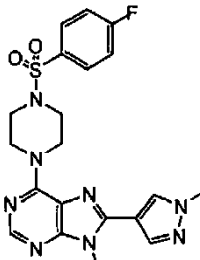
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 345 |  | 1-{1-[8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 346 |  | (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-3-ol |
| 347 |  | ácido (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxílico |
| 348 |  | 6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 349 |  | 6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purina |

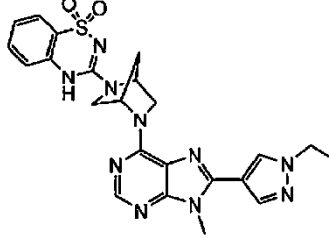
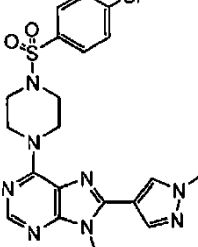
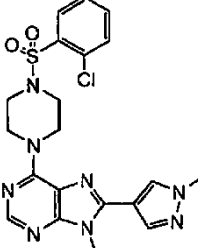
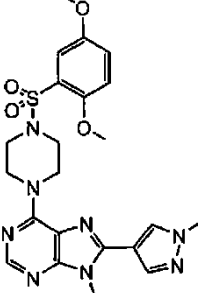
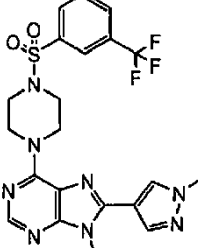
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 350 |  | 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-{4-[2-(metilsulfonil)fenil]piperazin-1-il}-9H-purina |
| 351 |  | 6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 352 |  | 1-(1-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 353 |  | 1-(1-{9-metil-8-[6-(metilamino)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 354 |  | 1-(1-{9-metil-8-[6-(metilamino)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |

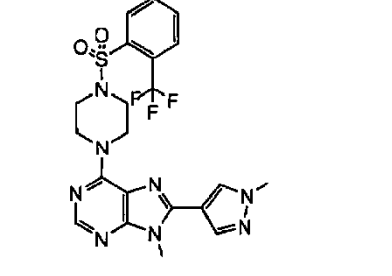
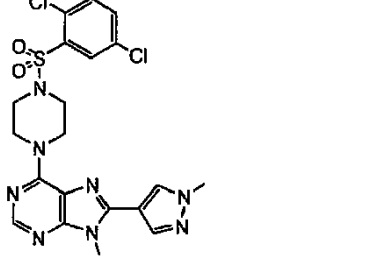
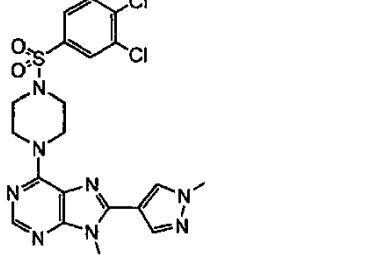
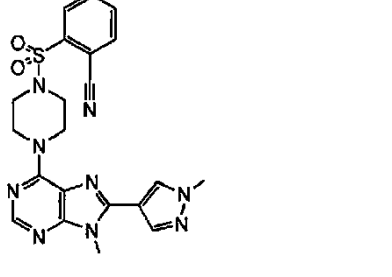
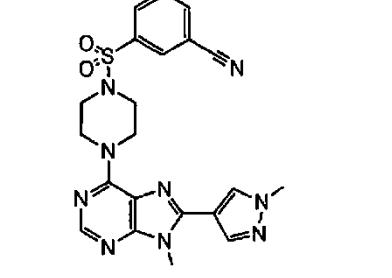
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 355 |  | 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-9H-purina |
| 356 |  | N-ciclopentil-2-[(3-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il }fenil)oxi]acetamida |
| 357 |  | 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-{3-[(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9H-purina |
| 358 |  | N-ciclohexil-2-[(3-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)oxi]acetamida |

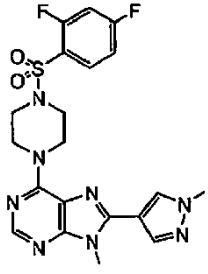
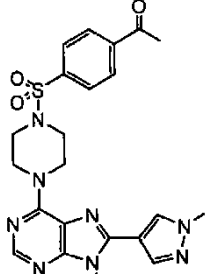
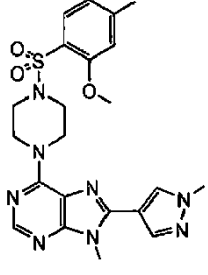
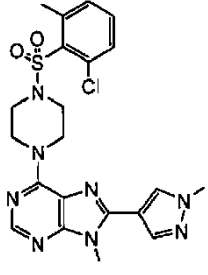
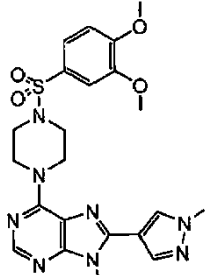
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 359 |  | 6-(4-{3-[(2-azepan-1-il-2-oxoetil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 360 |  | 6-(4-{4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 361 |  | 2-[[4-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil]oxi]metil]quinolina |
| 362 |  | N-[(2-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)metil]ciclopropanocarboxamida |

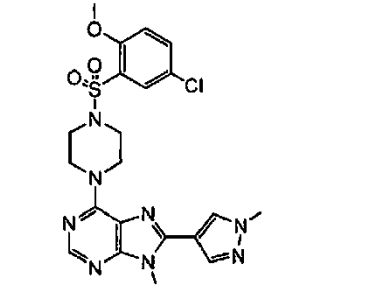
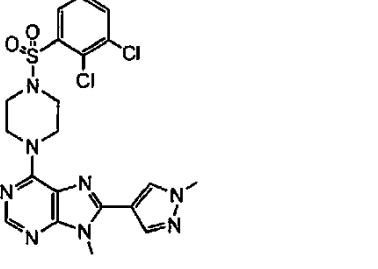
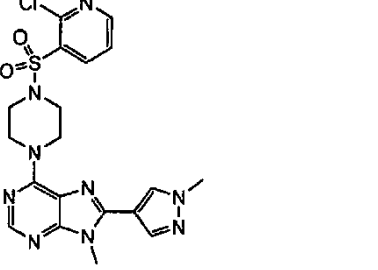
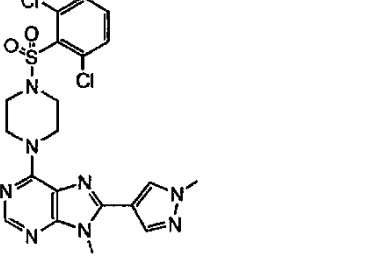
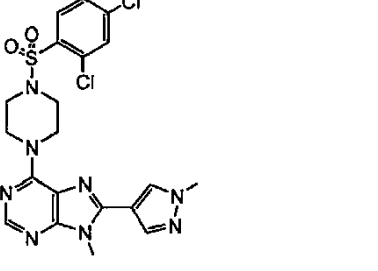
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 363 |  | 3-metil-N-[(2-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)metil]benzamida |
| 364 |  | N-[(2-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)metil]naftalen-2-sulfonamida |
| 365 |  | 1-(1-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 366 |  | 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina |
| 367 |  | 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-9H-purina |

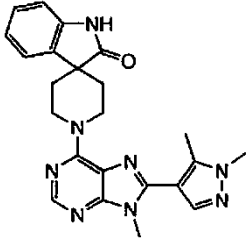
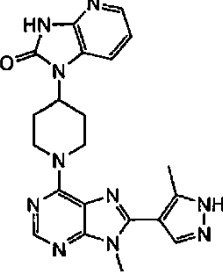
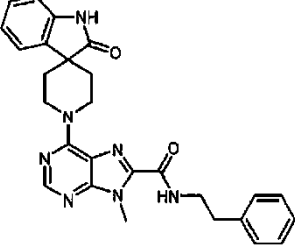
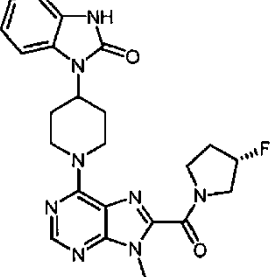
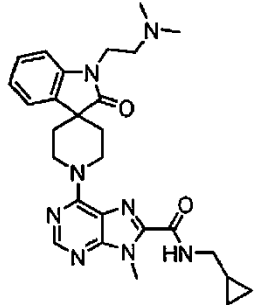
| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 368 |  | 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-9H-purina |
| 369 |  | 6-(4-((2,3-diclorofenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 370 |  | 9-metil-6-{4-[(4-metilfenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 371 |  | 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-{4-[(fenilmetil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9H-purina |
| 372 |  | 6-{4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |

| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 373 |  | 9-metil-6-(4-{{4-(metiloxi)fenil}sulfonyl} piperazin-1-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 374 |  | 6-{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 375 |  | 6-{4-[(2-clorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 376 |  | 6-(4-{{2,5-bis(metiloxi)fenil}sulfonyl}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 377 |  | 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}piperazin-1-il)-9H-purina |

| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 378 |  | 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-{[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperazin-1-il)-9H-purina |
| 379 |  | 6-{4-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 380 |  | 6-{4-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 381 |  | 2-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonil)benzonitrilo |
| 382 |  | 3-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonil)benzonitrilo |

| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|---|
| 383 |  | 6-{4-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 384 |  | 1-[4-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonil)fenil]etanona |
| 385 |  | 9-metil-6-(4-{[4-metil-2-(metiloxi)fenil}sulfonil] piperazin-1-il}-8-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 386 |  | 6-{4-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 387 |  | 6-(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |

| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 388 |  | 6-(4-[[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]sulfonil] piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 389 |  | 6-{4-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 390 |  | 6-{4-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 391 |  | 6-{4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |
| 392 |  | 6-{4-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina |

| Nombre del compuesto | Estructura | Nombre |
|----------------------|---|--|
| 393 |  | 1'-(8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona |
| 394 |  | 1-{1-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona |
| 395 |  | 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-feniletíl)-9H-purina-8-carboxamida |
| 396 |  | 1-[1-(8-[[3(S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona |
| 397 |  | N-(ciclopropilmetil)-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}-9-metil-9H-purina-8-carboxamida |

En otro aspecto, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto, como un estereoisómero sencillo o una mezcla de isómeros, de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y II o IIa, o de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones o un compuesto de la Tabla 1,

opcionalmente como su sal farmacéuticamente aceptable, y 2) su vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se describe en este documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome, en donde la enfermedad se asocia con actividades celulares descontroladas, anormales y/o indeseadas efectuadas directa o indirectamente por PI3K delta, en donde el método comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de Fórmula a cualquiera de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y II o Ila, un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, o un compuesto de la Tabla 1, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable o su composición farmacéutica. En otra realización de la realización (V), la enfermedad es cáncer. En otra realización de la realización (V), la enfermedad es cáncer y el Compuesto es de Fórmula I o un Compuesto de la Tabla 1,

También se describe en este documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome, en donde el método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II o Ila, un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, o un compuesto de la Tabla 1, opcionalmente como su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II o Ila, un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, o un compuesto de la Tabla 1, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la enfermedad es cáncer y el Compuesto es el compuesto de Fórmula I o un compuesto de la Tabla 1.

Administración general

En un aspecto, la invención da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PI3K delta de acuerdo con la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la administración es por ruta oral. La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo mediante cualquier modo de administración aceptado o agentes que sirven con fines similares. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal o rectal, en la forma de sólido, semi-sólido, polvo liofilizado o formas de dosificación líquidas, tales como por ejemplo comprimidos, supositorios, pastillas, cápsulas de gelatina elásticas blandas y duras, polvos, disoluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, específicamente en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración simple de dosis precisas.

Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el agente activo y, además, pueden incluir vehículos y adyuvantes, etc.

Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, saporíferos, perfumantes, emulsionantes y de dispensación. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede efectuar mediante el uso de agentes que demoran la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, una composición farmacéutica de la invención puede también contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampones de pH, antioxidantes y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, sorbitán monolaurato, trietanolamina oleato, hidroxitolueno butilado, etc.

La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración del fármaco (p. ej., para administración oral, formulaciones en la forma de comprimidos, pastillas o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia del fármaco. Recientemente, las formulaciones farmacéuticas se han desarrollado especialmente para fármacos que muestran poca biodisponibilidad basada en el principio de que la biodisponibilidad puede aumentarse aumentando el área de superficie, es decir, reduciendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de EE. UU. núm. 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm en donde el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de EE. UU. núm. 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia del fármaco se pulveriza hasta nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe biodisponibilidad notablemente alta.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), sus mezclas adecuadas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como

etil oleato. La fluidez correcta se puede mantener, por ejemplo, con el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

5 Una ruta específica de administración es oral, usando un esquema de administración diaria conveniente que pueda ajustarse de acuerdo con el grado de gravedad de la enfermedad a tratar.

10 Las presentaciones sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas presentaciones sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente inerte (o vehículo) habitual tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) cargas o extensores, como por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes tales como por ejemplo derivados de celulosa, almidón, (c) humectantes tales como por ejemplo glicerol, (d) agentes disgregantes tales como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de absorción como por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes como por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes como por ejemplo caolina y bentonita, y (i) lubricantes como por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico o sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las presentaciones pueden también comprender agentes tampón.

20 Las presentaciones sólidas descritas anteriormente se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros conocidos en la técnica. Pueden contener agentes opacificadores y pueden tener una composición tal que liberen el compuesto o los compuestos activos en una determinada parte del tubo digestivo en forma demorada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden utilizar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos pueden también ser en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

25 Las presentaciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas presentaciones se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto(s) de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo tal como por ejemplo agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes como por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicola, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido de grado sorbitán; o mezclas de estas sustancias, y similares, para formar así una disolución o suspensión.

35 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, sorbitol polioxiétilénico y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares.

40 Las composiciones para administraciones rectales son, por ejemplo, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con por ejemplo excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura corporal y en consecuencia se funden en una cavidad corporal adecuada y liberan allí el componente activo.

45 Las presentaciones para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, polvos, pulverizaciones e inhalantes. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos, polvos y disoluciones oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de la presente invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

50 En general, dependiendo del modo de administración que se tenga como fin, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de un compuesto(s) de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y 99% a 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición tendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de un compuesto(s) de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el resto serán excipientes farmacéuticos adecuados.

55 Los métodos reales para preparar dichas presentaciones se conocen, o serán obvios para el experto en la técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición que se ha de administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con las descripciones de la presente invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará dependiendo de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de la acción del compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de los estados de enfermedad particulares y la terapia a la que se someta el hospedante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente en niveles de dosis en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, un ejemplo sería una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis específica utilizada, no obstante, puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de una diversidad de factores, incluidos los requerimientos del paciente, la gravedad de la afección que se esté tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se esté utilizando. El experto en la técnica conoce la determinación de las dosis óptimas para un paciente particular.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosis anteriormente descrito y el otro agente(s) farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis aprobado. Los compuestos de la presente invención pueden alternativamente usarse en forma secuencial con agente(s) farmacéuticamente aceptable conocido cuando es inapropiada una formulación de combinación.

Utilidad

Los compuestos de la presente invención tienen actividad para PI3K-delta. Los compuestos de la presente invención se han ensayado usando los ensayos descritos en los Ejemplos biológicos y se ha determinado que son inhibidores de PI3K-delta. Los ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad de PI3K delta y su inhibición con los compuestos se conocen en la técnica. Para más detalles de un ensayo *in vitro* para medir la PI3K delta, véanse los Ejemplos biológicos en este documento. Los ensayos basados en células para medición de eficacia *in vitro* en el tratamiento del cáncer se conocen en la técnica. A su vez, los ensayos se describen en los Ejemplos biológicos provistos en este documento. Los expertos en la técnica conocen los modelos *in vivo* adecuados para cáncer. Para más detalles de modelos *in vivo* para adenocarcinoma de próstata, glioblastoma, carcinoma de pulmón y melanoma, véanse los Ejemplos biológicos que se describen en este documento. Siguiendo los ejemplos descritos en este documento, así como también los descritos en la técnica, el experto en la materia puede determinar la actividad de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar enfermedades, incluidos trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias y los tipos de cáncer que se enumeran a continuación.

Cáncer cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; de pulmón: carcinoma broncogénico (adenocarcinoma de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomyoma); del aparato genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [neuroblastoma], linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); de hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; de hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma maligno de células gigantes, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; del sistema nervioso central del cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), de las meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológicos: del útero (carcinoma endometrial), del cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), de las trompas de Falopio (carcinoma); hematológicos: de la sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; de piel: melanoma maligno,

carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y de las glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

5 Enfermedades autoinmunes: tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Goodpasture, pénfigo, enfermedades autoinmunes de los receptores, enfermedad de Basedow (enfermedad de Graves), miastenia grave, enfermedades resistentes a insulina, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, encefalomiелitis autoinmune, reumatismo, artritis reumatoidea, esclerodermia, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, polimiositis, anemia perniciosa, enfermedad de Addison idiopática, algunos tipos de esterilidad, glomerulonefritis, pénfigo bulloso, síndrome de Sjogren, algunos tipos de diabetes, resistencia a agentes adrenérgicos, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, insuficiencia endocrina, vitiligo, angitis, síndrome cardíaco post-quirúrgico, urticaria, dermatitis atópica y esclerosis múltiple, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), alopecia autoinmune; anemia perniciosa; vitiligo; hipopituitarismo autoinmune y síndrome de Guillain-Barre.

15 Enfermedades inflamatorias: asma, rinitis alérgica, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoidea, artritis soriásica o artrosis, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, alergias respiratorias (asma, fiebre de heno, rinitis alérgica) o alergias de la piel, esclerodermia, micosis fungoides, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por reperfusión/isquemia), dermatomiositis, alopecia areata, dermatitis actínica crónica, eczema, enfermedad de Behcet, pustulosis palmoplantar, pioderma gangrenosa, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica y morfea.

20 Por lo tanto, se describe en este documento un método para inhibir la PI3K delta, que comprende poner en contacto la PI3K delta con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento.

También se describe en este documento un método para tratar una enfermedad modulada por PI3K delta, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente invención.

25 También se describe en este documento un método para tratar cáncer mediado por PI3K delta, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente invención.

30 Los compuestos de la invención son también útiles como inhibidores de PI3Kdelta *in vivo* para estudiar la función *in vivo* de la PI3Kdelta en procesos biológicos, incluidas las enfermedades descritas en este documento. Por consiguiente, también se describe en este documento un método para inhibir la PI3Kdelta *in vivo*, que comprende administrar un compuesto o composición de la invención a un mamífero.

Síntesis general

35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos sintéticos que se describen a continuación. Los materiales y reactivos de partida utilizados para preparar estos compuestos están o bien disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o se preparan por métodos conocidos por el experto en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ta Edición Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son absolutamente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden efectuar diversas modificaciones a estos esquemas, las cuales serán sugeridas por el experto en la técnica que haya consultado esta descripción. Los materiales de partida y los intermedios de reacción se pueden aislar y purificar si se desea, usando técnicas convencionales que incluyen, aunque sin limitarse a ello, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando métodos convencionales, incluidas constantes físicas y datos espectrales.

45 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica y a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más concretamente entre aproximadamente 0 °C. y aproximadamente 125 °C y más concretamente a temperatura aproximadamente ambiente, p. ej., aproximadamente 20 °C. A menos que se indique algo distinto (como en el caso de hidrogenación), todas las reacciones se realizan en una atmósfera de nitrógeno.

55 Los profármacos se pueden preparar por técnicas conocidas por los expertos en la materia. Estas técnicas en general modifican los grupos funcionales apropiados en un compuesto determinado. Estos grupos funcionales modificados regeneran los grupos funcionales originales por manipulación de rutina o *in vivo*. Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Se da a conocer un análisis detallado de profármacos en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura. Los compuestos de la invención que se pueden preparar a través de las síntesis descritas en este documento pueden existir como estereoisómeros y racematos sencillos, y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden también existir como isómeros geométricos. Todos los estereoisómeros, racematos individuales y sus mezclas, además de los isómeros geométricos, tienen como fin estar dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de la invención contienen una cetona activa $-C(O)CF_3$ y pueden existir en todo o en parte como la forma $-C(OH_2)CF_3$. Independientemente de si el compuesto se obtiene como la forma $-C(O)CF_3$ o $-C(OH_2)CF_3$, ambas se incluyen dentro del alcance de la invención. Si bien un compuesto individual se puede obtener como la forma $-C(O)CF_3$, el experto en la técnica entendería que el compuesto puede existir en todo o en parte como la forma $-C(OH_2)CF_3$ y que la relación de las dos formas puede variar dependiendo del compuesto y de las condiciones en las que exista.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, si está presente una cetona o un aldehído, la molécula puede existir en la forma de enol; si una amida está presente, la molécula puede existir como el ácido imídico; y si una enamina está presente, la molécula puede existir como una imina. Todos esos tautómeros están dentro del alcance de la invención. Más allá de qué estructura o que terminología se emplee, cada tautómero se incluye dentro del alcance de la invención. La presente invención incluye además derivados de N-óxido y derivados protegidos de los compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando los compuestos de la invención contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno puede convertirse a un N-óxido por métodos conocidos en la técnica. Cuando los compuestos de la invención contienen grupos tales como hidroxilo, carboxilo, tiol o cualquier grupo que contiene un átomo(s) de nitrógeno, estos grupos pueden estar protegidos con un "grupo protector" adecuado. Una lista extensa de grupos protectores adecuados se puede hallar en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1991. Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

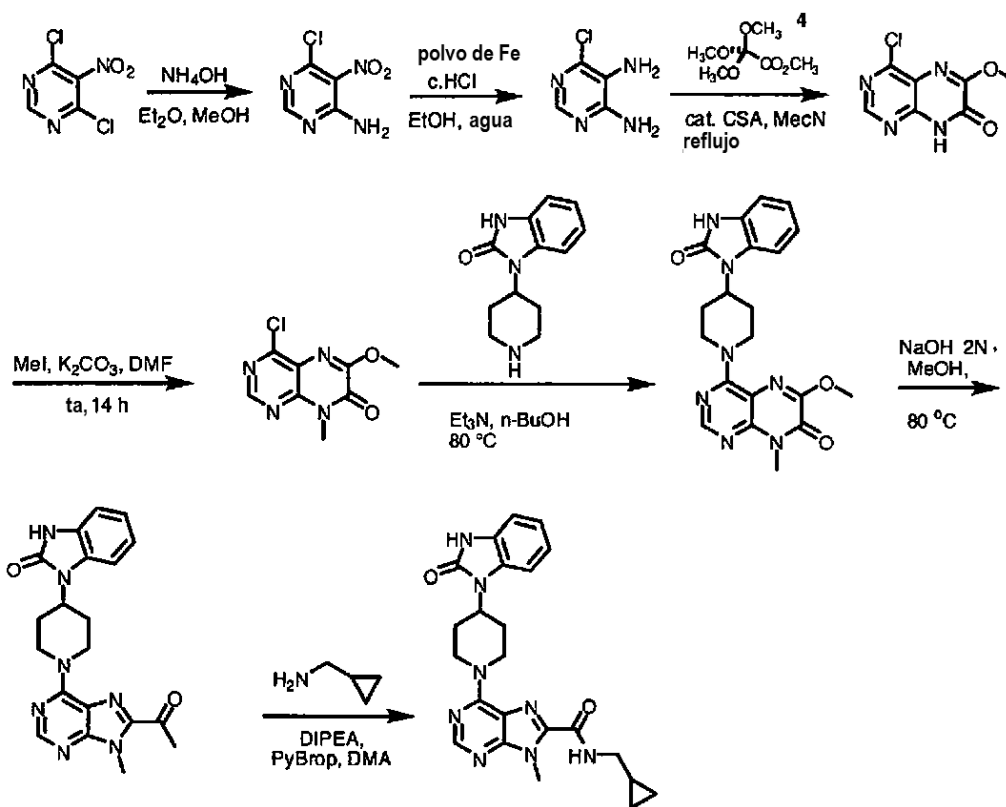
Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros sencillos de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros se conocen en la técnica. Por ejemplo, los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando síntomas quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) se pueden resolver por métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por: formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; por formación de derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómeros, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguida de separación de los enantiómeros modificados o no modificados; o cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que si un enantiómero deseado se convierte a otra entidad química por uno de los procedimientos de separación anteriormente descritos, puede ser necesaria otra etapa para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, el enantiómero específico se puede sintetizar usando reactivos ópticamente activos, catalizadores y disolventes, o convirtiendo un enantiómero al otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecidos en un enantiómero particular, el enantiómero del componente principal puede enriquecerse incluso más (con pérdida concomitante en rendimiento) por recristalización.

A su vez, los compuestos de la presente invención pueden existir en las formas no solvatadas y solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

El experto en la técnica conoce la química para la preparación de los compuestos de esta invención. De hecho, puede haber más de un procedimiento para preparar los compuestos de la invención. Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan.

Ejemplos sintéticos

Ejemplo 1: N-(Ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (Compuesto 4)



6-Cloro-5-nitropirimidin-4-amina

Una disolución de hidróxido de amonio acuoso al 28% (670 ml, 5,35 mol, 1,04 equiv) se añadió gota a gota a una disolución agitada rápidamente del sólido de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (1000 g, 5,16 mol, 1,00 equiv) en éter dietílico (4000 ml) y metanol (670 ml). La adición se llevó a cabo en un periodo de 2 horas. Tras completar la adición, el sólido amarillo resultante se separó por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (rendimiento: 675 g). Este sólido bruto se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,97 (s, 1H), 7,91 (s ancho, 2H). MS (EI) para $\text{C}_4\text{H}_3\text{ClN}_4\text{O}_2$: 175 (MH^+).

10 6-Cloropirimidina-4,5-diamina

Se añadió polvo de hierro (1000 g, 17,9 mol) a una disolución de la 6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina bruta (500 g, 2,87 mol) en etanol (5000 ml) y agua (1000 ml). Se añadió lentamente una cantidad catalítica de ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a la mezcla de reacción durante un periodo de 20 minutos. Durante el transcurso de la adición, se observó aumentar la temperatura de reacción hasta 85 °C sin calentamiento externo, y el color de la mezcla de reacción cambió de amarillo-pardo a rojo oscuro. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura de 50 °C, la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite, que luego se lavó con etanol (3 x 250 ml). El filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. Este sólido luego se lavó con hexano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido pardo. (253 g, rendimiento general en dos etapas: 37,1% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,61 (s, 1H), 6,71 (s ancho, 2H), 4,94 (s ancho, 2H). MS (EI) para $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClN}_4$: 145 (MH^+).

Trimetoxiacetato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 1 litro con un solo cuello, que contenía una varilla agitadora de Teflon, se le añadió oxalato de dimetilo (100 g, 847 mmol) seguido de pentacloruro de fósforo (182 g, 872 mmol). Se conectó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla se calentó luego con agitación a 115 °C durante aproximadamente 18 horas. Inicialmente resultó difícil agitar la mezcla, ya que ambos compuestos eran sólidos. No obstante, a medida que la mezcla de reacción se fue calentando, el oxalato de dimetilo se fundió y el pentacloruro de fósforo se disolvió, resultando en una mezcla de reacción homogénea de color amarillo brillante, que se desvaneció a un color amarillo opaco a medida que avanzó la reacción. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 70 °C (manto de calentamiento externo) y se destiló a través de un aparato de destilación de trayecto corto a presión reducida (aproximadamente 5-10 Torr). Se recogieron dos fracciones separadas. La primera fracción se destiló a alrededor de 40 °C y se identificó como oxicluro de fósforo. La segunda fracción se recogió en hielo (el matraz

receptor estaba reposando en un baño de hielo) entre 45-52 °C y se identificó como el compuesto deseado, 2,2-dicloro-2-metoxiacetato de metilo, 95,4 g, 65%, en forma de un líquido claro incoloro. (Nota: no fue infrecuente codestillar pentacloruro de fósforo sin reacción con una o ambas fracciones en forma de un sólido amarillo ligero. Esto se eliminó mejor enfriando el destilado hasta 0 °C con un baño de hielo y luego filtrando la mezcla a través de un embudo con frita de vidrio de porosidad media.) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). MS (EI) para C₄H₆Cl₂O₃: 174 (MH⁺).

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 2,2-dicloro-2-metoxiacetato de metilo (50 g, 248,5 mmol, 1 equiv). Esto se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo, punto en el cual se añadió metanol anhidro (34,33 g, 745,7 mmol, 44 ml, 3 equiv) agitando durante el transcurso de 5 minutos. La mezcla luego se diluyó inmediatamente con éter dietílico anhidro (150 ml). Manteniendo la reacción a 0 °C con un baño de hielo externo, se añadió piridina anhidra (49,10 g, 621,4 mmol, 50,20 ml, 2,5 equiv) mediante un embudo de adición ecualizador de presión durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó rápidamente por 30 minutos más a 0 °C. La agitación luego cesó y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 72 horas, momento en el que se formaron agujas blancas largas en disolución. La mezcla resultante se filtró a través de una frita de vidrio de porosidad media, y los sólidos recuperados se lavaron con éter dietílico. El filtrado se concentró luego por evaporación rotatoria a presión reducida para producir un aceite amarillo pálido. Este aceite se enfrió subsiguientemente hasta 0 °C con un baño de hielo. El aceite se agitó rápidamente y se añadió pirrolidina (25 ml) gota a gota, mediante un embudo de adición ecualizador de presión, en un periodo de 20 minutos. La disolución se tornó rápidamente amarillenta-anaranjada. Tras completar la adición de la pirrolidina, la mezcla se agitó durante otros 30 minutos a 0 °C y luego se sometió a destilación a presión reducida recogiendo la pirrolidina sin reacción y etanol a 40 Torr y 28 °C seguido de material deseado, 2,2,2-trimetoxiacetato de metilo (44 g, 80% de rendimiento) a 2 Torr y 58 °C, en la forma de un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,80 (s, 3H), 3,30 (s, 9H). MS (EI) durante C₆H₁₂O₅: 145 (MH⁺).

4-Cloro-6-metoxipteridin-7(8H)-ona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml a temperatura ambiente con una varilla agitadora de Teflon se le añadieron 6-cloropirimidina-4,5-diamina (25g, 172,9 mmol, 1 equiv) y acetonitrilo anhidro (300 ml). Se añadió luego 2,2,2-trietoxiacetato de etilo (36,87 g, 224,8 mmol, 36,9 ml, 1,3 equiv) seguido de una cantidad catalítica de ácido 10-alcanforsulfónico (3 g, 12,97 mmol, 0,075 equiv). La mezcla de reacción agitada se calentó entonces a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 100 ml en un evaporador rotatorio y se vertió en 500 ml de agua con hielo vigorosamente agitada. La suspensión resultante se agitó rápidamente durante 20 minutos, y el sólido de color tostado resultante se filtró luego a través de un embudo de frita de vidrio de porosidad media y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido pardo (25,7 g, 76% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,32 (s ancho, 1H), 8,62 (s, 1H), 3,99 (s, 3H). MS (EI) para C₇H₅ClN₄O₂: 213 (MH⁺).

4-Cloro-6-metoxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona

A un matraz de 100 ml de fondo redondo se le añadieron 4-cloro-6-metoxipteridin-7(8H)-ona (2,09 g, 9,8 mmol, 1,0 equiv) y N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml). Se añadió carbonato de potasio anhidro (6,8 g, 49 mmol, 5 equiv) en una porción al matraz de reacción seguido de adición gota a gota de yodometano (2,09 g, 15 mmol, 1,5 equiv) en el transcurso de 1 minuto. La reacción se agitó luego vigorosamente a temperatura ambiente. El análisis LC/MS a 14 horas indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se pasó luego por un embudo sinterizado de vidrio y los sólidos recuperados se lavaron con N,N-dimetilformamida (1 x 10 ml) y diclorometano (3 x 15 ml) para dar un filtrado de color pardo oscuro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el polvo resultante se redisolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,72 g (polvo pardo pálido, 77% de rendimiento) de 4-cloro-6-metoxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona como el material deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,56 (s, 3H). MS (EI) para C₈H₇ClN₄O₂: 227 (MH⁺).

8-Metil-6-(metiloxi)-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona

4-Cloro-6-metoxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona (4,00 g, 17,7 mmol, 1 equiv) y 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (3,83 g, 17,7 mmol, 1 equiv) se suspendieron en *n*-butanol acuoso (40 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un solo cuello. Se añadió trietilamina (35,30 mmol, 3,57 g, 4,92 ml, 2 equiv) al matraz, y la mezcla de reacción agitada se calentó hasta 80 °C. La reacción se vigiló por LC/MS y se completó después de 6 horas. La suspensión de color tostado resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se lavó con *n*-butanol (10 ml) y éter anhidro (25 ml). El sólido se secó al aire para dar el material deseado, 6-metoxi-8-metil-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo (5,69 g, 79% de rendimiento.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,83 (s ancho, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,93 (m, 3H), 5,30 (d, 1H), 4,54 (1 H), 3,88 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 2,42 (dq, 2H), 1,82 (d, 2H). MS (EI) para C₂₀H₂₁N₇O₃: 408 (MH⁺).

Ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico

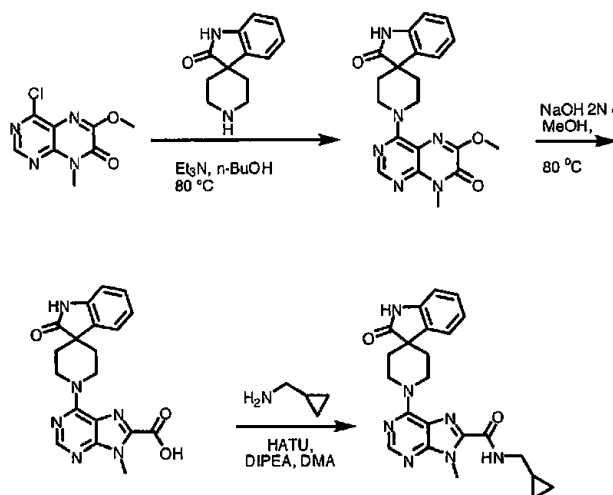
Se añadieron metanol (25 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 2M (25,4 mmol, 12,7 ml, 10 equiv) a 8-metil-6-(metiloxi)-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona (1,00 g, 2,54 mmol, 1 equiv) en un matraz de fondo redondo de 100 ml con un solo cuello equipado con una varilla de Teflon. La suspensión agitada resultante se calentó luego hasta 80 °C y la reacción se vigiló por LC/MS. La mezcla de reacción se tornó gradualmente clara y homogénea. El análisis LC/MS indicó que la reacción se había completado después de 12 horas. El pico del nuevo producto se caracterizó por un ion molecular 394 (MH⁺) y un poco de descarboxilación y fragmentación 350 (MH⁺ - 44 (-CO₂)). La mezcla de reacción se dejó luego enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción agitada se acidificó luego hasta pH 2 por adición gradual de ácido clorhídrico acuoso 3M, resultando en la precipitación de un sólido blanco. La suspensión resultante se agitó luego durante 30 minutos y después se separó por filtración. El sólido se lavó con agua fría (2 x 10 ml) y se secó a presión reducida para dar 5,89 g (82% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,89 (s ancho, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,91 (m, 3H), 5,40 (v s ancho, 2H), 4,56 (t, 1H), 3,22 (s ancho, 2H), 2,33 (d, 2H), 1,85 (d, 2H). MS (EI) para C₁₈H₁₇N₇O₃: 394 (MH⁺), 350 (MH⁺ - 44 (-CO₂)).

N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida: (Compuesto 4)

Un matraz de 50 ml de fondo redondo equipado con un agitador de Teflon se cargó con ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico (0,715 g, 1,817 mmol, 1 equiv) y N,N-dimetilacetamida anhidra (8 ml) y se agitó. Se añadieron luego diisopropiletamina (1,17 g, 9,08 mmol, 1,58 ml, 5 equiv) y ciclopropilmetilamina (0,258 g, 3,63 mmol, 0,31 ml, 2 equiv), y la mezcla de reacción se tornó rápidamente homogénea. La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente. Se añadió fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 1,27 g, 2,72 mmol, 1,5 equiv) en un lote, y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se vigiló por LC/MS. Después de 4 horas, la reacción se inactivó por adición de metanol (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla posteriormente se filtró a través de un filtro con jeringa de nylon de 0,2 µm, 17 mm. La disolución libre de sólido resultante se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con acetato de amonio al 0,01%), seguida de concentración al vacío y liofilización para dar el material deseado, N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida en forma de un sólido blanco.

Alternativamente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador usando acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico 0,5M (100 ml). La capa acuosa se lavó adicionalmente con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los lavados de acetato de etilo combinados se lavaron luego con disolución de carbonato de potasio 1M (100 ml), agua (3 x 100 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (100 ml). La disolución orgánica se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. La disolución orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un aceite viscoso claro. El aceite resultante se trituroó luego con metanol (25 ml) para dar un sólido blanco que se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con metanol (5 ml) y se secó a presión reducida para dar N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,63 (s ancho, 1H), 8,65 (t, 3H), 8,09 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,70 (m, 3H), 5,40 (v. s ancho, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,63 (d, 2H), 0,84 (m, 1H), 0,18 (m, 2H), 0,02 (m, 2H). MS (EI) para C₂₂H₂₄N₈O₂: 433 (MH⁺).

Ejemplo 2: N-(Ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (Compuesto. 6)



6-Metoxi-8-metil-4-(2-oxospiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-il)pteridin-7(8H)-ona

En un matraz de 100 ml con fondo redondo se dispusieron 4-Cloro-6-metoxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona (2,00 g, 8,83 mmol, 1 equiv) y espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (2,14 g, 10,6 mmol, 1,2 equiv). Se añadieron *n*-butanol anhidro (20 ml) y trietilamina (2,46 ml, 2 equiv), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C con agitación. La reacción se completó según lo vigilado por LC/MS después de 5 horas. El disolvente se destiló por evaporación rotatoria, y el residuo se aclaró con agua (5 ml) para proveer un precipitado tostado, que se recogió por filtración al vacío y se aclaró con agua para dar el producto deseado, que se usó directamente sin ninguna purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,49 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,53-4,45 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 4H). MS (EI) para C₂₀H₂₀N₆O₃: 393 (MH⁺).

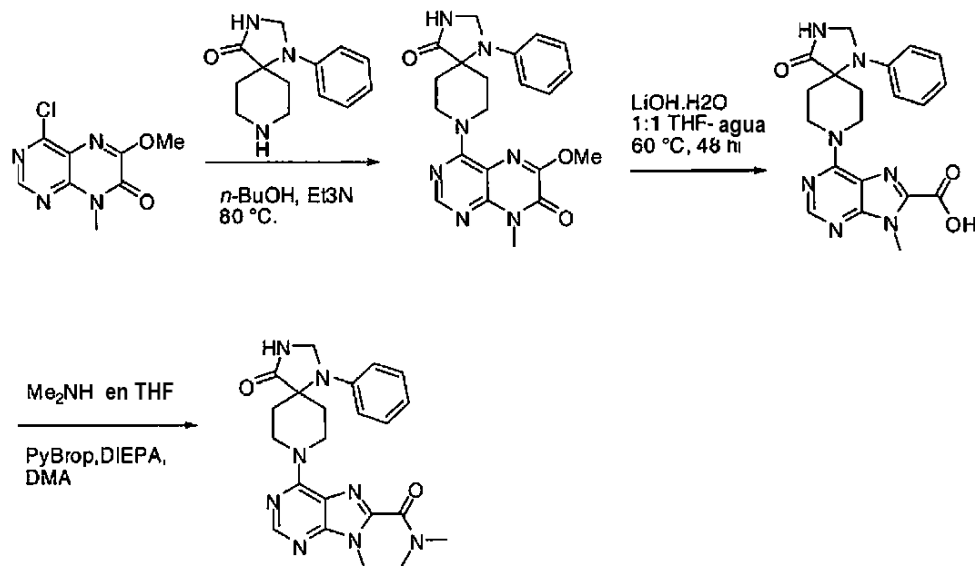
10 Ácido 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxílico

Se suspendió 6-metoxi-8-metil-4-(2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-il)pteridin-7(8H)-ona en metanol (45 ml). Se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico (2N, 45 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C con agitación. El análisis LC/MS indicó que la reacción se había completado después de 12 horas. El pico del nuevo producto se caracterizó por un ion molecular 379 (MH⁺) y un poco de descarboxilación y fragmentación 335 (MH⁺ - 44 (-CO₂)). La mezcla de reacción se dejó luego enfriar hasta temperatura ambiente. El metanol se eliminó por evaporación rotatoria y la disolución restante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 4N hasta pH 3, El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó al vacío para dar el producto deseado (1,4 g, 41% de rendimiento después de 2 etapas). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,40-4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 4H). MS (EI) para C₁₉H₁₈N₆O₃: 379 (MH⁺), 335 (MH⁺ - 44 (-CO₂)).

N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida: (Compuesto 6)

En 5 ml de DMA anhidro en un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvieron ácido 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxílico (800 mg, 2,11 mmol, 1,0 equiv), ciclopropilmetanamina (217 µL, 2,54 mmol, 1,2 equiv), diisopropiltilamina (1846 µL, 10,57 mmol, 5 equiv) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 965 mg, 2,54 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó durante cuatro horas, luego se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1%), seguida de concentración al vacío y liofilización para proporcionar el material deseado (501 mg, 55% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,26 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,0-4,60 (br, 1H), 4,55-4,35 (br, 1H), 4,30-4,00 (br 2H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H), 0,90-0,80 (m, 1H), 0,18-0,13 (M, 2h), 0,08-0,00 (m, 2H). MS (EI) para C₂₃H₂₅N₇O₂: 432 (MH⁺).

Ejemplo 3: N,N,9-Trimetil-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)-9H-purina-8-carboxamida (Compuesto 7)



35 6-Metoxi-8-metil-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)pteridin-7(8H)-ona

Se preparó 6-metoxi-8-metil-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)pteridin-7(8H)-ona en un modo análogo a 8-metil-6-(metiloxi)-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona, en donde

1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona se reemplazó con 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona comercialmente disponible. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,82 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,08 (t, 2H), 6,66 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,99 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 1,76 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$: 422 (MH^+).

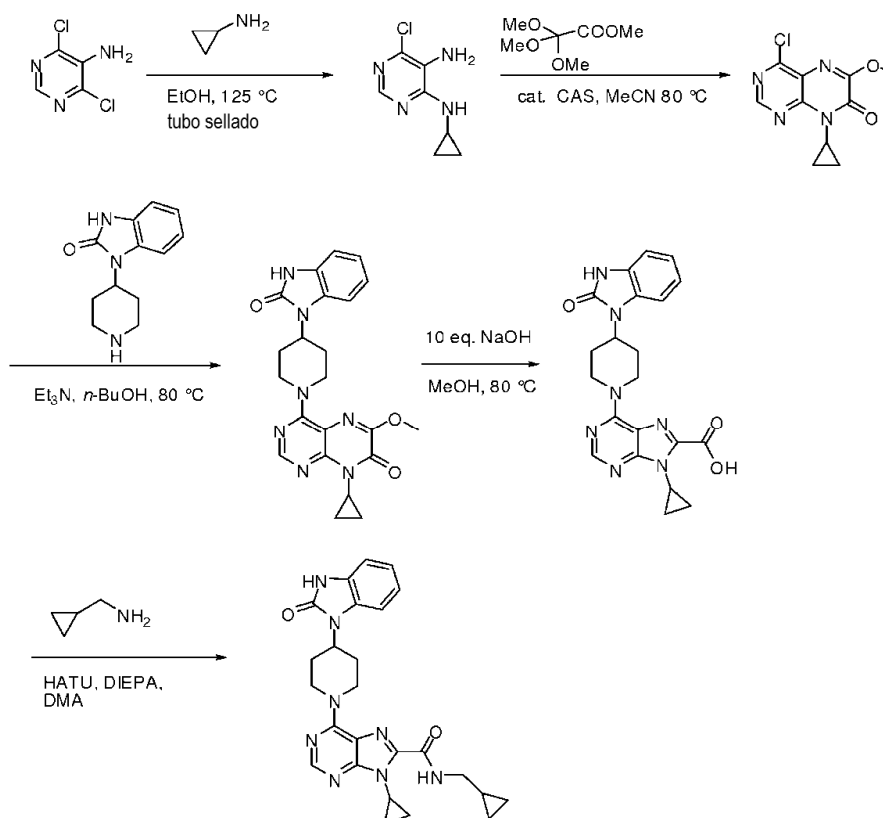
5 Ácido 9-metil-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-9H-purina-8-carboxílico

6-Metoxi-8-metil-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)pteridin-7(8H)-ona (1 g, 2,37 mmol) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (0,281 g, 4,74 mmol) tetrahidrofurano (2,5 ml) y agua (2,5 ml). Esta mezcla se agitó a 60°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente acidificada hasta pH 4 con ácido clorhídrico 1M (8 ml) y se evaporó a presión reducida. El material bruto resultante se utilizó luego en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$: 408 (MH^+), 364 ($\text{MH}^+ - 44$ ($-\text{CO}_2$)).

N,N,9-trimetil-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-9H-purina-8-carboxamida

N,N,9-Trimetil-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-9H-purina-8-carboxamida se sintetizó en un modo análogo a N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida acoplando ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico (0,09g, 0,21 mmol) y dimetil amina (2 M en tetrahidrofurano) para dar 0,046 g de N,N,9-trimetil-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-9H-purina-8-carboxamida en forma de un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,07 (dd, 2H), 6,63 (m, 3H), 5,06 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,73 (dd, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,61 (td, 2H), 1,71 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$: 435 (MH^+).

20 Ejemplo 4: 9-Ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (Compuesto 171).



6-Cloro-N⁴-ciclopropilpirimidina-4,5-diamina

25 Una disolución agitada de 4,6-dicloropirimidin-5-amina (10 g, 60,9 mmol) y ciclopropilamina (10,44 g, 182,93 mmol, 12,7 ml) en etanol absoluto (100 ml) se calentó a 125°C en un tubo sellado durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida para dar un sólido amarillo que se trituroó con agua fría (200 ml). La suspensión resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido aislado se lavó con agua (2 x 25 ml) y se secó a presión reducida para dar 11,32 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, que se utilizó sin ninguna purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,76 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,46 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_4$: 185 (MH^+).

4-Cloro-8-ciclopropil-6-metoxipteridin-7(8H)-ona

Se preparó 4-cloro-8-ciclopropil-6-metoxipteridin-7(8H)-ona en el mismo modo que 4-cloro-8-metil-6-metoxipteridin-7(8H)-ona. La reacción de 6-Cloro-N⁴-ciclopropil-pirimidina-4,5-diamina (3,00 g, 16,2 mmol), 2,2,2-trimetociacetato de metilo (3,73 g, 22,7 mmol), ácido 1-alcanforsulfónico (0,754 g, 3,25 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 80 °C durante 16 horas proporcionó 3,045 g de 4-cloro-8-ciclopropil-6-metoxipteridin-7(8H)-ona en forma de un sólido de color tostado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 0,86 (m, 2H). MS (EI) C₁₀H₉ClN₄O₂: 253 (MH⁺).

8-Ciclopropil-6-metoxi-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona

Se preparó 8-ciclopropil-6-metoxi-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona en el mismo modo que 8-metil-6-metoxi-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona. La reacción de 4-cloro-8-ciclopropil-6-metoxipteridin-7(8H)-ona (0,59 g, 2,33 mmol), 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (0,507 g, 2,33 mmol, trietilamina (0,708 g, 7,99 mmol, 0,98 ml) n-butanol anhidro (8 ml) a 80 °C durante 16 horas produjo el aumento hasta 0,856 g de 8-ciclopropil-6-metoxi-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona en forma de un sólido pardo ligero, que se usó sin ninguna purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 5,27 (d, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,19 (t, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,15 (m, 2H), 0,84 (m, 2H). MS (EI) para C₂₂H₂₃N₇O₃: 434 (MH⁺).

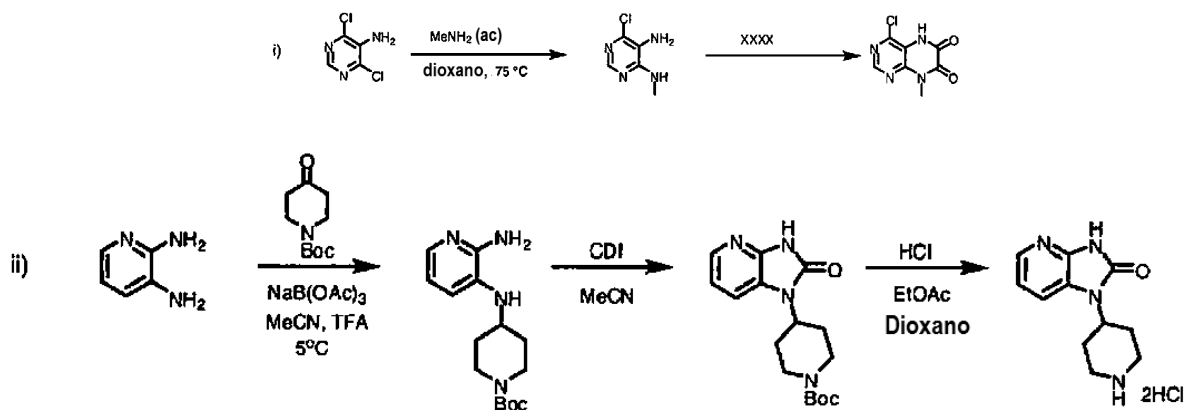
Ácido 9-ciclopropil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico

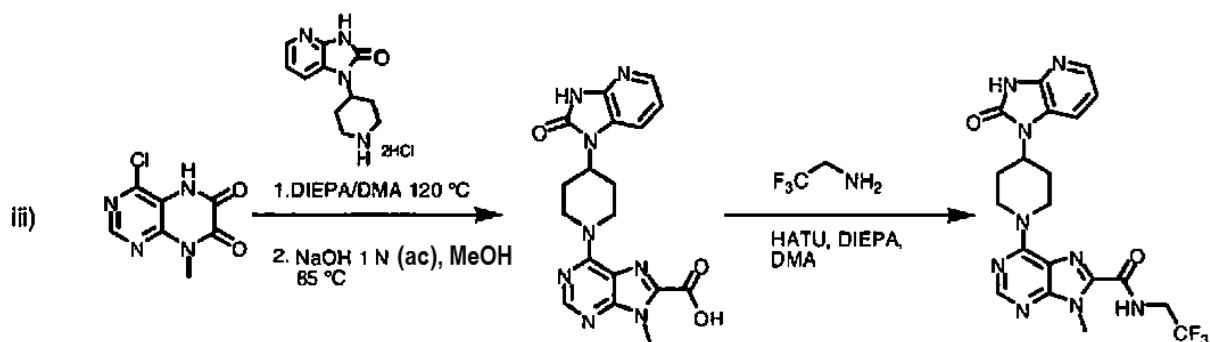
Se preparó ácido 9-ciclopropil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico en el mismo modo que ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico. Se trató 8-ciclopropil-6-metoxi-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pteridin-7(8H)-ona (0,836 g, 1,93 mmol) con hidróxido sódico 2M (10 ml, 20 mmol) en metanol a 80 °C durante 18 horas para dar 0,789 g de ácido 9-ciclopropil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico en forma de un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,20 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,71 (m, 3H), 5,19 (s ancho, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,15 (m, 2H), 0,84 (m, 2H). MS (EI) para C₂₁H₂₁N₇O₄: 420 (MH⁺).

9-Ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (Compuesto 231)

Se preparó 9-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida en el mismo modo que 9-metil-N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida. El ácido 9-ciclopropil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico (0,09 g, 0,21 mmol) se trató con ciclopropilamina (0,305 g, 0,429 g mmol, 0,037 ml), HATU (0,163 g, 0,429 mmol), diisopropiletilamina (0,110 g, 0,858 mmol, 0,149 ml) y DMA (8 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con acetato de amonio acuoso al 0,01% y acetonitrilo) proporcionó 0,057 g de 9-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,50 (s ancho, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,6,716 (m, 3H), 5,11 (s ancho, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,93 (t,4H), 2,07 (t, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,83 (m, 4H), 0,18 (m, 2H), 0,02 (m, 2H).MS (EI) para C₂₅H₂₈N₈O₂: 473 (MH⁺).

Ejemplo 5: 9-Metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida (Compuesto 319).





6-Cloro-N⁴-metilpirimidina-4,5-diamina

Un matraz de 50 ml con 3 cuellos equipado con un termómetro se cargó con 1,4-dioxano (20 ml) y 4,5-dicloropirimidina-5-amina (5,00 g, 30,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego durante 30 minutos a temperatura ambiente para garantizar la disolución completa de la 4,5-dicloropirimidina-5-amina, después de lo cual se añadió una disolución de metilamina en agua (40% en peso, 120 mmol, 9,3 ml) en un periodo de 30 minutos mediante un embudo de adición equalizado a presión. Tras completar la adición, el embudo de adición se reemplazó con un condensador de reflujo. La mezcla de reacción agitada se calentó luego a 75 °C durante un periodo de 40 minutos, y el progreso se vigiló por LCMS. La reacción se completó después de 16 horas. La mezcla resultante se enfrió luego hasta 50 °C y se vertió en 120 ml de hielo y agua (aproximadamente 1:1 en volumen), lo que resultó en la precipitación rápida de un sólido. La suspensión resultante se dejó luego por un periodo de 2 horas. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con agua enfriada con hielo (20 ml) y se secaron en el filtro para dar 4,76 g (98,4% de rendimiento) de 6-cloro-N⁴-metilpirimidina-4,5-diamina en forma de un sólido amarillo ligero. Este material se sometió a la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,73 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,94 (s ancho, 2H), 2,86 (d, 3H). MS (EI) para C₅H₇ClN₄: 159 (MH⁺).

4-Cloro-6-hidroxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona

Una disolución de 6-Cloro-N⁴-metilpirimidina-4,5-diamina (4,00 g, 25,2 mmol) en piridina anhidra (40 ml) se enfrió con agitación a 0 °C en un baño de agua con hielo. Una disolución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (4,13 g, 30,3 mmol, 1,2 equiv, 3,4 ml) en diclorometano anhidro (40 ml) se añadió subsiguientemente a la mezcla de reacción en un periodo de 2 horas, y la temperatura se mantuvo debajo de 10 °C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más, momento en el cual el análisis de la mezcla de reacción por LCMS indicó el producto además de 6-cloro-N⁴-metilpirimidina-4,5-diamina no consumida. Se añadió más 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,21 g, 8,83 mmol, 987 µl, 0,35 equiv) puro en 15 minutos, a temperatura ambiente. Tras completar esta adición y agitar durante una hora más, el análisis por LCMS indicó el consumo completo de 6-cloro-N⁴-metilpirimidina-4,5-diamina, la formación del producto acilado (m/e 259 (MH⁺) y el cierre parcial de este producto a la 4-cloro-6-hidroxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona deseada (m/e 212 (MH⁺)). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas y resultó en 4-cloro-6-hidroxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona como el mero producto. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se transfirió a un embudo separador. La suspensión resultante se acidificó con ácido clorhídrico frío 3M hasta pH 1 y se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml). Las disoluciones de diclorometano combinadas se concentraron luego a presión reducida para dar un sólido blanco (producto e hidrocioruro de piridina), que se trituró con agua fría (25 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y se filtró para dar un sólido blanco que se secó a presión reducida para dar 4,63 g de 4-cloro-6-hidroxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona como el producto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 3,49 (s, 3H). MS (EI) para C₇H₅ClN₄O₂: 213 (MH⁺).

4-[(2-Aminopiridin-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de 50 ml de fondo redondo con 3 cuellos, equipado con un termómetro y un agitador superior, se cargó con 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 15,1 mmol) y acetonitrilo (25 ml, grado HPLC). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para asegurar la disolución completa de todo el material sólido. Se añadió piridina-2,3-diamina (1,50 g, 13,7 mmol), la suspensión se agitó durante otros 30 minutos, y generó la formación de una disolución de color pardo oscuro. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) durante un periodo de 20 minutos. Durante el transcurso de la adición, se observó humo acompañado de un ligero aumento de la temperatura hasta 10-15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos a 5-10 °C, y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,37 g, 20,6 mmol) en un periodo de 20 minutos. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. El matraz se dispuso nuevamente en un baño de hielo y se añadió hidróxido sódico acuoso 4M a la reacción en porciones pequeñas para ajustar la mezcla de reacción hasta pH 8, La disolución se agitó durante otros 30 minutos, se enfrió hasta 5 °C y se diluyó con agua enfriada con hielo (80 ml), lo que produjo la formación de un precipitado pardo. La suspensión

resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con agua fría (3 x 5 ml) y se secaron hasta peso constante para dar 35,4 g (88% de rendimiento) de 4-(2-aminopiridin-3-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Este material se sometió a la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,25 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,43 (s ancho, 2H), 4,48 (d, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,38 (s ancho, 1H), 2,87 (s ancho, 2,87), 1,87 (d, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,19 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$: 293 (MH^+)

4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con acetonitrilo (20 ml, grado HPLC) y se añadió 4-[(2-aminopiridin-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (11, 1,89 g, 6,47 mmol). Tras completar la adición, se añadió acetonitrilo (5 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió luego carbonil diimidazol (1,57 g, 97,1 mmol) en un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante una noche. La disolución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un sólido pardo. Este sólido luego se mezcló con 20 ml de acetato de isopropilo y 20 ml de agua enfriada con hielo. La suspensión espesa resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos pardos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con agua fría (3 x 25 ml) y acetato de isopropilo (3 x 25 ml) para dar un sólido gris ligero, que se secó hasta peso constante para dar 1,73 g (84% de rendimiento) de 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Este material se sometió a la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (s ancho, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,08 (ancho m, 2H), 2,85 (ancho m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (d, 2H), 1,43 (s, 9H). MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$: 319 (MH^+)

Dihidrocloruro de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Un matraz de fondo redondo de 50 ml con 3 cuellos, equipado con un termómetro, se cargó con 30 ml de metanol (grado HPLC) y se añadió luego 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,71 g, 5,37 mmol) en un periodo de 5 minutos. La suspensión de color pardo resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se burbujeó cuidadosamente gas cloruro de hidrógeno (Reagent Plus, cilindro de acero, Aldrich) en la mezcla de reacción, dando como resultado una disolución parda oscura (Nota: las temperaturas de la mezcla de reacción ascienden a 38 °C). El flujo de gas se detuvo cuando la mezcla de reacción se saturó con cloruro de hidrógeno. Después de 20 minutos, un sólido precipitó de la disolución, y la suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente. El progreso de la reacción se vigiló por LCMS. La reacción se completó en 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (25 ml) y se agitó durante otros 30 minutos; los sólidos se recogieron luego por filtración al vacío. El sólido pardo resultante se lavó con acetato de isopropilo (5 ml) y se secó hasta peso constante para dar 1,32 g (84% de rendimiento) de dihidrocloruro de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona. Este material se sometió a la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,77 (s ancho, 1H), 8,32 (s ancho, 3H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,07 (q, 2H), 3,65 (dq, 2H), 1,86 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4$: 219 (MH^+)

Ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-cloro-6-hidroxi-8-metilpteridin-7(8H)-ona (250 mg, 1,26 mmol) e hidrocloreuro de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (407 mg, 1,40 mmol). Se añadieron dimetilacetamida anhidra (5 ml) y diisopropiletilamina (1 ml), y el matraz se cubrió con un condensador de reflujo. La reacción se calentó después hasta 120 °C con agitación. Después de 4 horas, la pteridinadiona de partida se consumió completamente según lo indicado por LCMS. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria.

El residuo se disolvió luego en metanol (20 ml) y disolución acuosa 1 N de hidróxido sódico (40 ml). La disolución se calentó luego durante una noche a 85 °C. El análisis de LCMS indicó una conversión completa al ácido purina carboxílico. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 4N en dioxano hasta precipitar el producto deseado. Este precipitado se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua fría y se secó al vacío para dar 320 mg (0,81 mmol, 64% de rendimiento total) de ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,28 (td, 2H), 1,90 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_3$: 395 (MH^+).

9-Metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida

Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml con ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol, 1 equiv). El material se disolvió en dimetilacetamida (1,5 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (84 μl , 0,51 mmol, 2 equiv) y 2,2,2-trifluoroetanamina (30 μl , 0,38 mmol, 1,5 equiv). Se añadió luego hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 116 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción bruta se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa HPLC (acetonitrilo/agua con ácido fórmico

- al 1%, gradiente 45-60). Las fracciones purificadas se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir 29 mg de 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida. ¹H NMR DMSO-d₆: δ 11,55 (s, 1H), 9,35 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 1,89 (m, 2H); MS (EI) para C₂₀H₂₀F₃N₉O₂: 476 (MH⁺).
- 5 Los siguientes compuestos se sintetizaron en un modo análogo a los compuestos descritos en los ejemplos 1-5.
- N-(ciclopropilmetil)-6-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 3);
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 5);
- 10 8-[9-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona (COMP 8);
- 8-[9-metil-8-(piperidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona (COMP 9);
- 8-(8-[[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il)-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona (COMP 10);
- 15 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 11);
- N-[(1-hidroxíciclopropil)metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 12);
- N-(4-hidroxi-butil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 13);
- 20 N-ciclopropil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 14);
- N-ciclobutil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 15);
- N-butil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 16);
- N-(furan-2-ilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 17);
- 25 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 18);
- N-(3-hidroxipropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 19);
- 30 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-tienilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 20);
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-piridin-2-iletíl)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 21);
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 22);
- 35 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(1-feniletíl)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 23);
- 9-metil-N-(1-metiletíl)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 24);
- N-(2-hidroxi-etíl)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 25);
- 40 9-metil-N-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 26);
- 9-metil-N-[(2-metilfenil)metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 27);
- N-[(3-fluorofenil)metil]-9-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 28);

- 9-metil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 29);
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 30);
- 5 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 31);
- N-etil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 32);
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-feniletiletil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 395)
- 10 N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 33);
- 9-metil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 34);
- 1'-[9-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 35);
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-propil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 36);
- 15 N-hexil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 37);
- N,9-dimetil-N-(1-metiletil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 38);
- N-(2-cianoetil)-N,9-dimetil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 39);
- 20 9-metil-N-(3-metilbutil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 40);
- 1'-[8-[(3-idroxiacetidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 41);
- N-(4-idroxi-butil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 42);
- 25 N-ciclopropil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 43);
- N-ciclobutil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 44);
- N-butil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 45);
- N-(furan-2-ilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 46);
- 30 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 47);
- N-(3-idroxi-propil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 48);
- 35 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2-tienilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 49);
- N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 50);
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2-piridin-2-iletiletil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 51);
- 40 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 52);
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(1-feniletiletil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 53);
- 45 9-metil-N-(1-metiletil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 54);

- N-(2-hidroxietyl)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 55);
- 9-metil-N-[[2-(metiloksi)fenil]metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 56);
- 5 9-metil-N-[(2-metilfenil)metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 57);
- N-[(3-fluorofenil)metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 58);
- 10 9-metil-N-[[4-(metiloksi)fenil]metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 59);
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetyl)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 60);
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-N-(2-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 61);
- 15 N-etyl-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 62);
- N-[2-(4-clorofenil)etyl]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 63);
- 9-metil-N-[2-(4-metilfenil)etyl]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 64);
- 20 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-N-(3-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 65);
- N-[[2,4-difluorofenil]metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 66);
- 25 9-metil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 67);
- 1-{1-[9-metil-8-(pirrolidin-1-il)carbonyl]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 68);
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-N-propil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 69);
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-N-pentil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 70);
- N-hexil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 71);
- 30 9-metil-N-(3-metilbutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 72);
- 1-(1-{8-[(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonyl]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 73);
- 35 1-{1-{8-[(3-hidroxi-azetidil-1-il)carbonyl]-9-metil-9H-purin-5-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 74);
- N-(1,1-demetiletil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 75);
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 77);
- 40 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 82);
- N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 83);
- 45 N-(1-ciclopropyletil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 84);

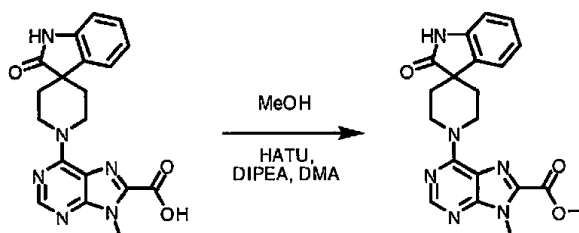
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 85);
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 86);
- 5 N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 87);
- N-(ciclohexilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 88);
- 10 N-(ciclobutilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 89);
- 1'-[8-(azetidín-1-ilcarbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 90);
- N,9-dimetil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 91);
- N,9-dimetil-N-(metiloxi)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 94);
- 15 N-(2,2-dimetilpropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 96);
- N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 97);
- 20 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 98);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-oxo-4-fenil-2,8-diazaspiro[4,5]dec-8-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 99);
- N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 100);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 101);
- 25 1'-[8-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 103);
- 1-(1-{8-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 104);
- N-(4,4-difluorociclohexil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 105);
- 30 1'-[8-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 106);
- N-(4,4-difluorociclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 207);
- 1-(1-{8-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 108);
- 35 1'-(8-[[3S]-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 109);
- 1'-(8-[[3R]-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 110);
- N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 111);
- 40 1-[1-(8-[[3S]-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 396);
- 1-[1-(8-[[3R]-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 112);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 117);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 118);

- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 119);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 120);
- 5 N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1H-indol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 121);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1'H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 129);
- N-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 130);
- 10 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 131);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 132);
- N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazol-1(3H)-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 133);
- 15 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[5-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 136);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)azetidín-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 137);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 138);
- 20 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-prop-2-yn-1-il-9H-purina-8-carboxamida (COMP 139);
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-prop-2-in-1-il-9H-purina-8-carboxamida (COMP 140);
- 25 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 141);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isindol-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 142);
- 6-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 143);
- 30 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-{3-[2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]azetidín-1-il}-9H-purina-8-carboxamida (COMP 145);
- 6-[4-(2-amino-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 150);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 151);
- 35 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 154);
- 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 155);
- 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 156);
- 40 N-butil-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 157);
- 9-etil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 158);
- 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 159);

- 9-etil-6-{2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 160);
- 9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 161);
- 5 N-butil-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 162);
- N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 163);
- 9-etil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 164);
- 10 6-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 168);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 169);
- 15 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(4-oxo-4,5-dihidro-1'H,3H-espiro[1,5-benzoxazepina-2,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 170);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 172);
- 9-ciclopropil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 173);
- 20 9-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 175);
- 9-ciclopropil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 176);
- 25 N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 183);
- N-(ciclobutilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 185);
- 1-[1-(9-etil-8-[[3R]-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 186);
- 30 N-(1-ciclopropiletil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 187);
- 9-etil-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 188);
- 35 1-(1-{8-[(3,3-difluoroazetidina-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 189);
- N-(2,2-dimetilpropil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 190);
- 1-(1-{8-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 191);
- 40 N,9-dietil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 192);
- 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-propil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 193);
- N-ciclobutil-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 194);
- 9-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 195);
- 45 9-etil-N-(1-metiletil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 196);

- 9-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 197);
- 9-etil-N-(3-metilbutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 198);
- 5 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[(2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 199);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[1-(3-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 200);
- 10 N-(ciclopropilmetil)-6-[1-(2,4-dimetilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 201);
- N-(ciclopropilmetil)-6-[1-(2,6-dimetilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 202);
- N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 205);
- 15 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 206);
- 9-etil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 207);
- 9-etil-N-oxetan-3-il-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 208);
- 20 6-(7-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 211);
- N-(ciclobutilmetil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 212);
- 1'-(9-etil-8-[[3R]-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 213);
- 25 N-(1-ciclopropiletil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 214);
- 9-etil-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 215);
- 1'-(8-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 216);
- 30 N-(2,2-dimetilpropil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 217);
- 1'-(8-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 218);
- N,9-dietil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 219);
- 9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-propil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 220);
- 35 N-ciclobutil-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 221);
- 9-etil-N-(4-hidroxi-4-butil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 222);
- 9-etil-N-(1-metiletil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 223);
- 40 9-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 224);
- 9-etil-N-(3-metilbutil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 225);
- 9-etil-N-oxetan-3-il-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 226);
- 6-[4-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 228);

- 6-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 229);
- 6-[4-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 230);
- 5 N-(ciclopropilmetil)-6-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 235);
- N-(ciclopropilmetil)-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 397);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 240);
- 10 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 248);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3'-oxo-3',4'-dihidro-1H,1'H-espiro[piperidina-4,2'-quinoxalin]-1-il)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 249);
- 15 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 255);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 256);
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-{4-[4-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}-9H-purina-8-carboxamida (COMP 257); N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 258);
- 20 N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 264);
- N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 270);
- 25 N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 273);
- 6-[4-ciano-4-fenilpiperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 275);
- N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(4-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 276);
- 30 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 277);
- N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida (COMP 278);
- 35 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 289);
- 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida (COMP 318);
- 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 328); y
- 40 N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (COMP 329).
- Ejemplo 6: 9-Metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxilato de metilo (Compuesto 76).



9-Metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxilato de metilo

En 10 ml de DMA anhidro en un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvieron ácido 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxílico (378 mg, 1,0 mmol, 1 equiv), metanol (203 μ l, 5,0 mmol, 5 equiv), diisopropiletilamina (210 μ l, 1,2 mmol, 1,2 equiv) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 500 mg, 1,3 mmol, 1,3 equiv). La reacción se agitó durante cuatro horas, luego se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1%), seguida de concentración al vacío y liofilización para proporcionar el material deseado (65 mg) en forma de un polvo blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (td, 1H), 6,93 (td, 1H), 6,84 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,83 (s, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$: 393 (MH^+).

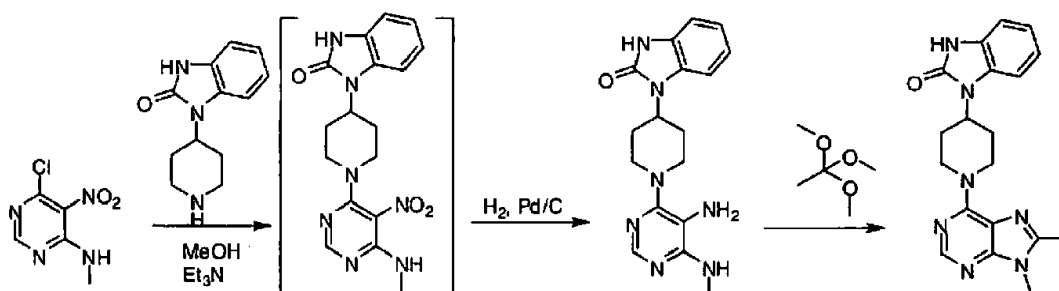
Los siguientes compuestos se sintetizaron en un modo análogo a los compuestos descritos en el ejemplo 6.

9-Metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de metilo (COMP 78);

9-Metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de ciclopropilmetilo (COMP 79); y

15 9-Metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de etilo (COMP 80);

Ejemplo 7: 1-[1-(8,9-Dimetil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 81)



1-[1-[5-Amino-6-(metilamino)pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una suspensión de 6-cloro-N-metil-5-nitropirimidin-4-amina (550 mg, 2,92 mmol) en metanol (11 ml) se le añadieron trietilamina (0,55 ml, 3,94 mmol) y 4-(2-keto-1-benzimidazolil)piperidina (638 mg, 2,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió Pd sobre C al 10% en peso (húmedo), y la mezcla se agitó bajo hidrógeno durante 1 h. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el sólido resultante se trituró con una disolución de metanol acuoso al 50%. El metanol se eliminó al vacío y la suspensión acuosa se filtró y se secó para dar 1-[1-[5-amino-6-(metilamino)pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (842 mg, 2,48 mmol, 85% de rendimiento) en forma de un sólido de color durazno. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 3H), 6,29 (q, 1H), 4,31 (tt, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,50 (br d, 2H), 2,85 (d, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,54 (qd, 2H), 1,68 (dd, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$: 340 (MH^+).

1-[1-(8,9-Dimetil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

30 A 1-[1-[5-amino-6-(metilamino)pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (150 mg, 0,442 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadieron ácido alcanforsulfónico (4,9 mg, 0,02 mmol) y trimetilortoacetato (2 ml, 16,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 h, luego se enfrió a ambiente y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[1-(8,9-dimetil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona en forma de un sólido beis (28 mg, 0,077 mmol, 17% de rendimiento).

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 5,55 (br s, 2H), 4,57 - 4,46 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$: 364 (MH^+).

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un modo análogo a los compuestos descritos en el ejemplo 7.

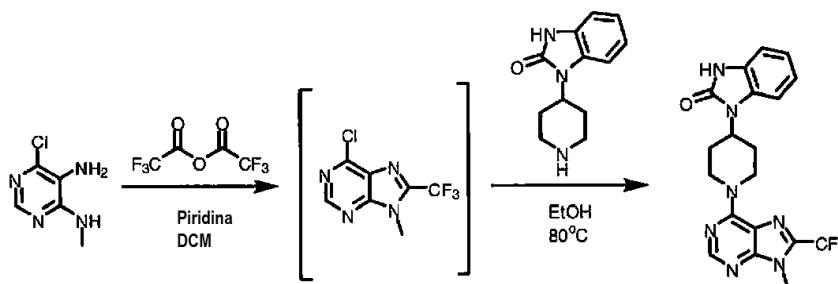
1-[1-(8-etil-9-metil-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 92);

1-[1-(8-butil-9-metil-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 335);

1-(1-{9-metil-8-[(1E)-prop-1-en-1-il]-9H-purin-6-il})piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 144); y

5 1,1-dimetiletiletilo(9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purin-8-il)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (COMP 339).

Ejemplo 8: 1-[1-(9-Metil-8-(trifluorometil)-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 134)

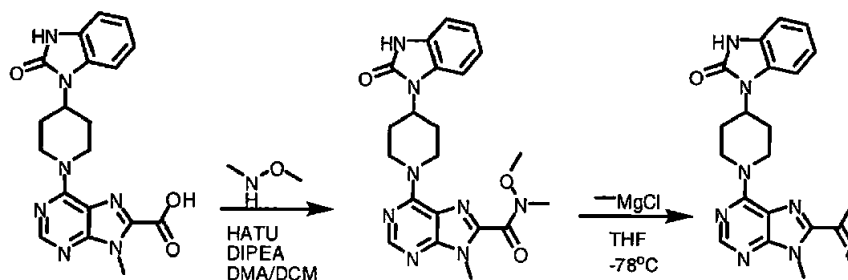


1-[1-(9-Metil-8-(trifluorometil)-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

10 6-Cloro-*N*⁴-metilpirimidina-4,5-diamina (100 mg, 0,63 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) junto con piridina (1,02 ml, 12,6 mmol) seguido de adición de anhídrido de ácido trifluoroacético (0,175 ml, 1,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron otros 175 ul de anhídrido y la reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción bruta se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-cloro-9-metil-8-(trifluorometil)-9H-purina en forma de un aceite. Este aceite se disolvió en etanol (3 ml) junto con DIPEA (0,2 ml, 1,26 mmol) seguido de adición de 4-(2-keto-1-benzimidazolil)piperidina (205 mg, 0,95 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[1-(9-metil-8-(trifluorometil)-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (46,5 mg, 0,112 mmol, 17% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 3H), 5,55 (br, 2H), 4,56 (tt, 1H), 3,85 (d, 3H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,43 - 2,24 (m, 2H), 1,86 (br d, 2H). MS (EI) para C₁₉H₁₈F₃N₇O: 418 (MH⁺).

15 20

Ejemplo 9: 1-[1-(8-Acetil-9-metil-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 95)



N-Metoxi-*N*,9-dimetil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida

25 Ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico (450 mg, 1,14 mmol) se disolvió en dimetilacetamida (3 ml) y DIPEA (0,57 ml, 3,43 mmol). Se añadió sal hidrocóloro de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (123 mg, 1,26 mmol) a la disolución, seguida de diclorometano (3 ml) y HATU (522 mg, 1,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta se concentró, se diluyó con 80 ml de diclorometano, se lavó con 2 x 50 ml de agua y 3 x 50 ml de carbonato de potasio saturado. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar *N*-metoxi-*N*,9-dimetil-6-[4-{2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 5,38 (br s, 2H), 4,55 (tt, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,49 - 3,09 (m, 5H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 1,83 (br d, 2H). MS (EI) para C₂₁H₂₄N₈O₃: 437 (MH⁺).

30

1-[1-(8-Acetil-9-metil-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

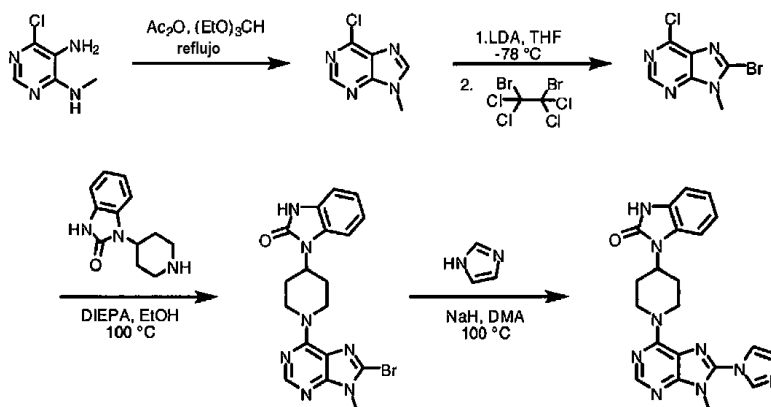
35 Se *disolvió* *N*-metoxi-*N*,9-dimetil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida (30 mg, 0,07 mmol) en THF (2 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió cloruro de metilmagnesio (3 M

en THF; 0,046 ml, 0,14 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción bruta se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y carbonato de potasio saturado. La capa orgánica se recogió, se concentró, se disolvió en metanol, y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[1-(8-acetil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (9,3 mg, 0,023 mmol, 34% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 6,27 - 4,92 (m, 2H), 4,66 - 4,45 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,42 - 3,20 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 1,87 (br d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$: 392 (MH^+).

El siguiente compuesto se sintetizó en un modo análogo a los compuestos descritos en el ejemplo 9.

1-[1-(8-butanoil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 113).

- 10 Ejemplo 10: 1-[1-[8-(1H-Imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 124)



6-Cloro-9-metil-9H-purina

- 15 Se disolvió 6-cloro-N-4-metilpirimidina-4,5-diamina (5 g, 31,53 mmol) en anhídrido acético (20 ml) y trietilortoformiato (20 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en benceno caliente (200 ml), se mezcló con carbono y se filtró. El filtrado se concentró hasta 30 ml y se calentó para disolver todos los sólidos. Se cristalizaron 4 g del compuesto del título en forma de cristales amarillos. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

8-Bromo-6-cloro-9-metil-9H-purina

- 20 A un matraz seco se le añadieron diisopropil amina (1,6 ml, 11,42 mmol) y THF (15 ml). La disolución se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5M en hexanos, 4,5 ml, 11,25 mmol). Después de agitar durante 10 minutos a -78°C , la disolución se calentó hasta 0°C y se dejó agitar durante otros 10 minutos. La disolución se volvió a enfriar hasta -78°C y se añadió 6-cloro-9-metil-9H-purina (1,5 g, 8,9 mmol) como una suspensión en THF (20 ml). Después de agitar durante 20 minutos a -78°C , se añadió 1,2-dibromotetracloroetano (5,7 g, 17,5 mmol), y después de otros 20 minutos, la reacción se inactivó con la adición de NH_4Cl sat. ac. (15 ml). Tras calentar hasta temperatura ambiente, la disolución se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y la capa acuosa se desechó. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron usando sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido pardo que se purificó por cromatografía en columna (25-50% acetato de etilo en hexanos) para dar 1,493 g de producto sólido tostado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,84 (d, $J = 72,7$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

1-[1-(8-Bromo-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

- 35 Se combinó 8-bromo-6-cloro-9-metil-9H-purina (175 mg, 0,71 mmol) con 4-(2-ceto-1-bencimidazolil)piperidina (185 mg, 0,85 mmol) y se disolvió en etanol (2 ml). La disolución resultante se calentó hasta 100°C en un tubo sellado durante 15 minutos. Se formó un precipitado que se recogió y se lavó con etanol. Se aisló una cantidad de 225 mg de un sólido tostado que fue 80% puro según lo indicado por análisis de LCMS. Una porción de este material se purificó por HPLC prep. para proveer 6 mg de un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 1H), 6,88 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,78 (m, 2H). EI (MS) para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_7\text{O}$, encontrado 428,

1-[1-[8-(1H-imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

- 40 1-[1-(8-Bromo-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en etanol (1 ml). A esta disolución se le añadieron imidazol (24 mg, 0,35 mmol) y diisopropiletilamina (39 μl , 0,23 mmol). Esta mezcla se irradió en el microondas a 180°C durante 6 horas. El etanol se eliminó al vacío y se

reemplazó por DMA (1 ml). A esta disolución se le añadió 1 equiv. de hidruro de sodio. Después de calentar hasta 100 °C durante 1 hora, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC prep para obtener 24 mg del producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (s, 1H), 8,39 - 8,28 (m, 1H), 8,27 - 8,16 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 4,63 - 4,40 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,22 (m, 3H), 2,42 - 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). El (MS) para C₂₁H₂₁N₉O, encontrado 416 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un modo análogo a los compuestos descritos en el ejemplo 10.

1-[1-(9-metil-8-pirrolidin-1-il-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 126);

1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol-1-il)-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 127);

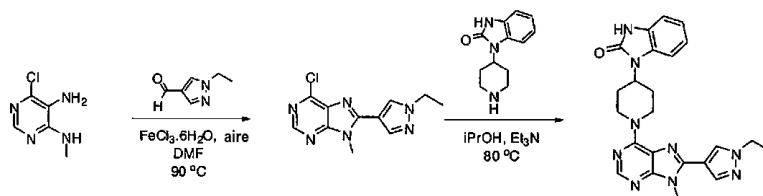
10 1-{1-[8-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 153);

1-(1-[9-metil-8-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 165);

1-(1-{9-metil-8-[4-(1-metilethenil)-1H-imidazol-1-il]-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 167); y

15 1-{1-[8-(1H-bencimidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 259).

Ejemplo 11: 1-{1-[8-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 146)



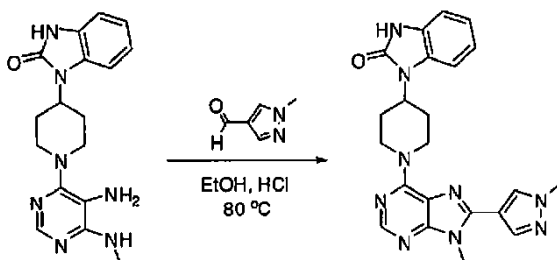
6-Cloro-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purina

20 A una disolución de 6-cloro-N⁴-metilpirimidina-4,5-diamina (300 mg, 1,9 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se le añadieron 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldeído (236 mg, 1,9 mmol) y hexahidrato de cloruro de hierro (III) (0,51 g, 1,9 mmol). La disolución de color pardo oscuro se calentó hasta 90 °C durante 14 horas en un recipiente al aire libre. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (20 g). El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se trituró con 10 ml de etanol a 50 °C durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío para dar 514 mg del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,66 (t, 2H), 8,19 (s, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,43 (t, 3H); MS (EI) para C₁₇H₁₇N₆: 263,3 (MH⁺).

25 1-{1-[8-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

30 A una disolución de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (0,1 g, 0,33 mmol) en un isopropanol anhidro (8 ml) y trietilamina (0,2 ml) se le añadió 6-cloro-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purina (65 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración al vacío y se trituraron con 15 ml de etanol a 75 °C durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío para dar 107 mg (97% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,93 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 4,53 (dd, 1H), 4,22 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,40 (t, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₅N₉O: 444,3 (MH⁺).

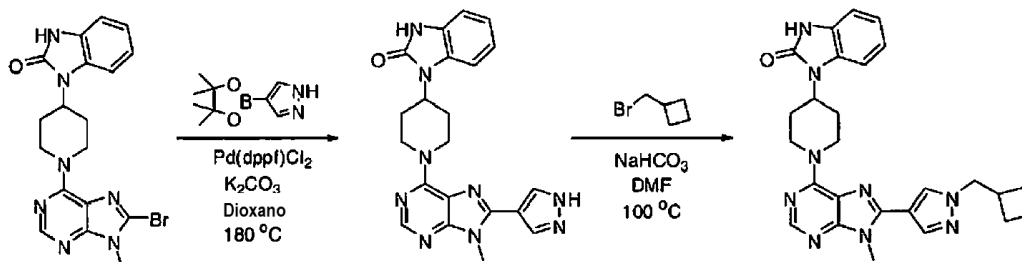
35 Ejemplo 12: 1-{1-[9-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 149)



1-{1-[9-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una disolución de 1-(1-(5-amino-6-(metilamino)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (70 mg, 0,2 mmol) en etanol anhidro (8 ml) se le añadieron 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (34 mg, 0,3 mmol) y una cantidad catalítica de ácido clorhídrico (0,05 ml, HCl 4M en dioxano, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con etanol (2 ml) y se secó a presión reducida, para dar 62,6 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,84 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,93 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (d, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,82 (d, 2H); MS (EI) para C₂₂H₂₃N₉O: 430,4 (MH⁺).

Ejemplo 13: 1-(1-{8-[1-(Ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 231)



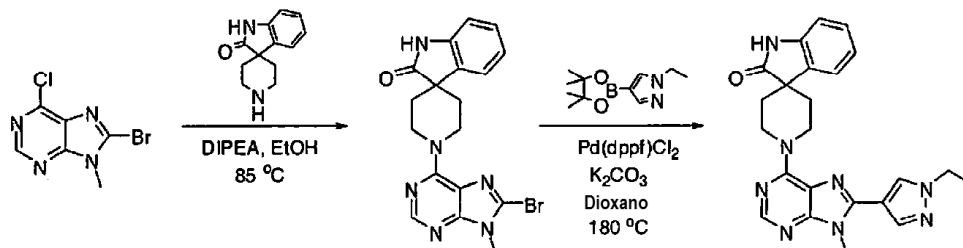
1-{1-[9-Metil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una disolución de éster pinacólico de ácido pirazol-4-borónico (181 mg, 0,93 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,2 ml) se le añadieron 1-(1-(8-bromo-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100 mg, 0,23 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,02 mmol) y fosfato de potasio tribásico (297 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 180 °C durante 60 min. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 60 mg (62,8% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13,40 (s, 1H), 10,81 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 - 8,00 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 3H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,80 (t, 2H); MS (EI) para C₂₁H₂₁N₉O: 416,4 (MH⁺).

1-(1-{8-[1-(Ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una disolución de 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (30 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron (bromometil)ciclobutano (0,02 ml, 0,18 mmol) y bicarbonato sódico (9 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 24 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 7 mg (23% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 3H), 4,62 - 4,45 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,86 - 3,82 (m, 3H), 2,79 (dt, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 6H); MS (EI) para C₂₆H₂₉N₉O: 484,5 (MH⁺).

Ejemplo 14: 1'-[8-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (Compuesto 237)



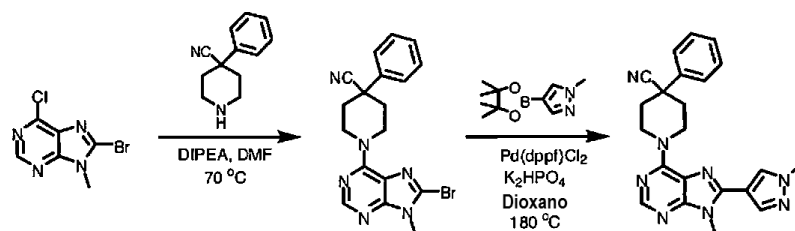
1'-(8-Bromo-9-metil-9H-purin-6-il)espirorindolina-3,4'-piperidin]-2-ona

A una disolución de hidrocloreto de espiro(indolina-3,4'-piperidin)-2-ona (1,04 g, 4,42 mmol) en etanol anhidro (15 ml) y diisopropil etil amina (1,5 ml) se le añadió 8-bromo-6-cloro-9-metil-9H-purina (1,0 g, 4,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 30 min. La disolución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con etanol (2 ml) y se secó a presión reducida. El sólido resultante se trituró con 15 ml de etanol a 80 °C durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración al vacío para dar 940 mg (57% de rendimiento) del compuesto del título. MS (EI) para C₁₈H₁₇BrN₆O: 413,4 (MH⁺).

1'-[8-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona

A una disolución de éster pinacólico de ácido 1-etil-1H-pirazol-4-borónico (134 mg, 0,60 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,2 ml) se le añadieron 1'-(8-bromo-9-metil-9H-purin-6-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (100 mg, 0,24 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,02 mmol) y fosfato de potasio tribásico (153 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 150 °C durante 10 min. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 48 mg (46,7% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,41 (t, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₄N₈O: 429,4 (MH⁺).

Ejemplo 15: 1-[9-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo (Compuesto 263)



10

1-(8-Bromo-9-metil-9H-purin-6-il)-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo

Se disolvió 8-bromo-6-cloro-9-metil-9H-purina (200 mg, 0,80 mmol) en DMF (4 ml). A esta disolución se le añadió diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,21 mmol). A esta mezcla agitada se le añadió hidrocloreto de 4-ciano-4-fenilpiperidina (165 mg, 0,88 mmol) disuelto en una pequeña cantidad de DMF. La mezcla se resultante calentó hasta 70 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto se usó sin purificación.

15

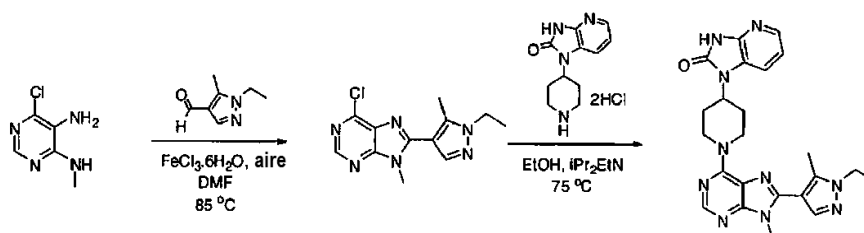
1-[9-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo

1-(8-bromo-9-metil-9H-purin-6-il)-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo (400 mg, 1,0 mmol), éster pinacólico del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (419 mg, 2,0 mmol) y fosfato de potasio (427 mg, 2,0 mmol) se suspendieron en dioxano (5 ml). A esa mezcla se le añadieron Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,10 mmol) y agua. Esta suspensión se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 minutos. Tras enfriar, la mezcla resultante se filtró a través de Celite y un cartucho de SPE PL-tiol. El filtrado luego se purificó por HPLC prep para dar 2 mg del producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,34 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (m, 2H). EI (MS) para C₂₂H₂₂N₈: 399,29 (MH⁺).

20

Ejemplo 16: 1-{1-[8-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (Compuesto 337)

25



6-Cloro-8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purina

A una disolución de 6-cloro-N⁴-metilpirimidina-4,5-diamina (355 mg, 2,25 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se le añadieron 1-etil-1H-5-metil-pirazol-4-carbaldehído (340 mg, 2,46 mmol, Alinda Chemical) y hexahidrato de cloruro de hierro (III) (0,61 g, 2,25 mmol). La disolución de color pardo oscuro se calentó hasta 85 °C durante 14 horas en un recipiente al aire libre. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (5 g). El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se trituró con 5 ml de etanol a 50 °C durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío para dar 465 mg (74,8% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,35 (t, 3H); MS (EI) para C₁₂H₁₃ClN₆: 277,3 (MH⁺).

30

35

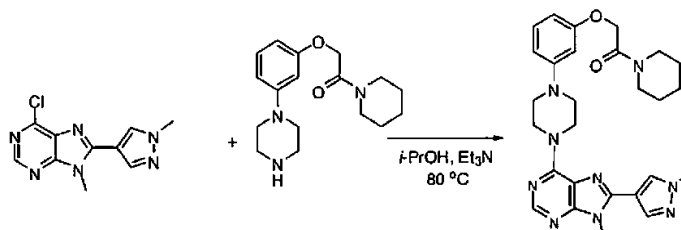
1-{1-[8-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una disolución de dihidrocloreto de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,22 g, 0,78 mmol) en etanol anhidro (8 ml) y diisopropiletilamina (0,56 ml) se le añadió 6-cloro-8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purina (0,18 g, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C durante 18 horas. La disolución

resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los sólidos se disolvieron en diclorometano (15 ml) y la disolución se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío y se trituraron con 5 ml de etanol a 75 °C durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración al vacío para dar 218 mg (73% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 5,60 (s ancho, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,86 (d, 2H), 1,33 (t, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₆N₁₀O: 459,3 (MH⁺).

5

Ejemplo 17: 9-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-{3-[(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9H-purina (Compuesto 357)



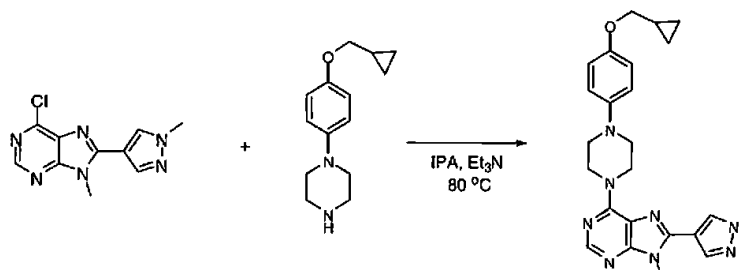
10

9-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-{3-[(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9H-purina

Una disolución agitada de 6-cloro-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (30 mg, 0,12 mmol), 2-(3-(piperazin-1-il)fenoxi)-1-(piperidin-1-il)etanona (45,5 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (84,0 ul, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml) se calentó a 80° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 6,1 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (s, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,39 - 6,35 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,46 - 3,37 (m, 4H), 3,30 - 3,24 (m, 6H), 3,17 (d, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 4H), 1,43 (s, 2H). MS (EI) para C₂₇H₃₃N₉O₂: 516,7 (MH⁺).

15

20 Ejemplo 18: 6-(4-{4-[(Ciclopropilmetil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (Compuesto 360)



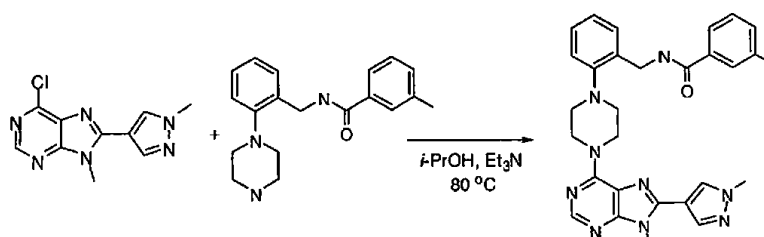
6-(4-{4-[(Ciclopropilmetil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina

Una disolución agitada de 6-cloro-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (30 mg, 0,12 mmol), 1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperazina (34,8 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (84,0 ul, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml) se calentó hasta 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 16,1 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (s, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (d, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 4H), 1,24 - 1,12 (m, 1H), 0,58 - 0,51 (m, 2H), 0,33 - 0,23 (m, 2H). MS (EI) para C₂₄H₂₈N₈O: 445,7 (MH⁺).

25

30

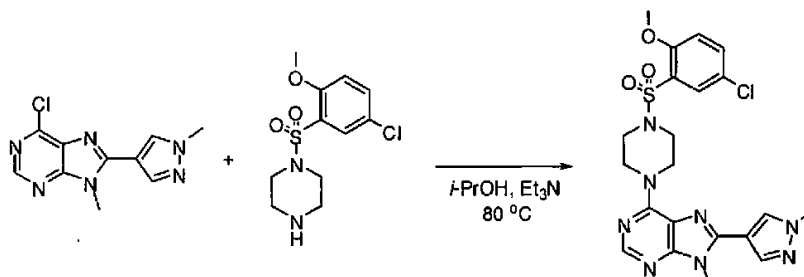
Ejemplo 19: 3-Metil-N-[(2-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)metil]benzamida (Compuesto 363)



3-Metil-N-[(2-{4-[9-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)metil]benzamida

Una disolución agitada de 6-cloro-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (30 mg, 0,12 mmol), 3-metil-N-(2-(piperazin-1-il)encil)benzamida (46,4 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (84,0 ul, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml) se calentó hasta 80° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 31,5 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8 8,92 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1,7 Hz, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 4,66 (d, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,00 (t, 4H), 2,35 (s, 3H). MS (EI) para C₂₉H₃₁N₉O: 522,8 (MH⁺).

- 10 Ejemplo 20: 6-(4-[[5-Cloro-2-(metiloxi)fenil]sulfonyl]piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (Compuesto 388)



6-(4-[[5-Cloro-2-(metiloxi)fenil]sulfonyl]piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina

- 15 Una disolución agitada de 6-cloro-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (30 mg, 0,12 mmol), 1-(5-cloro-2-metoxifenilsulfonyl)piperazina (43,6 mg, 0,15 mmol, Oakwood Products, Inc.) y trietilamina (84,0 ul, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml) se calentó a 80° C durante 16 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con etanol (2 ml), agua (2 ml) y éter dietílico (2 ml) y se secó a presión reducida, para dar 29,6 mg (49% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8 8,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (dt, 2H), 7,27 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 4H). MS (EI) para C₂₁H₂₃ClN₈O₃S: 503,7 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un modo análogo a los compuestos descritos en los ejemplos 11-20:

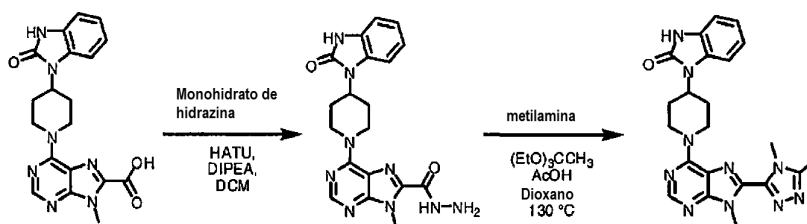
- 1-{1-[9-metil-8-(5-metilfuran-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 115);
 1-[1-(8-furan-2-il-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 116);
 1-{1-[9-metil-8-(3-metilfuran-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 128);
 25 1-{1-[9-metil-8-(1,3-oxazol-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 135);
 1-{1-[9-metil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 147);
 1-(1-{9-metil-8-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 148);
 30 1-(1-{9-metil-8-[1-(metiletil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 152);
 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol-3-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 166);
 1-(1-{8-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 178);
 1-{1-[9-metil-8-(1,3-oxazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 179);
 35 (4-[9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazo)-1-il]piperidin-1-il]-9H-purin-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (COMP 181);
 1-(1-{9-metil-8-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 233);
 1'-[9-metil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 234);
 40 1'-[9-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 238);

- 1'-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (239);
- 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 241);
- 1-{1-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 242);
- 5 1-{1-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 243);
- 1-{1-[9-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 244);
- 1'-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 245);
- 1'-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 246);
- 1'-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 247);
- 10 1'-[9-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 250);
- 1'-[9-etil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 251);
- 1'-[9-etil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il] espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona; (COMP 252)
- 1-{1-[9-etil-8-(1H-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 253);
- 1-{1-[9-etil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 254);
- 15 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-etil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 260);
- 1'-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-etil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 261);
- 1-(1-{9-metil-8-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 262);
- 1-[1-(8-furan-3-il-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 265);
- 20 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 269);
- 1-{1-[8-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 272);
- 1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carboxilato de metilo (COMP 274);
- 25 1-{1-[8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 281);
- 1-{1-[9-metil-8-(5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 286);
- 1-{1-[8-(5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 287);
- 30 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 288);
- 4-fluoro-1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 295);
- 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 301);
- 35 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 302);
- (3S,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxilato de metilo (COMP 317);
- 40 1-{[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 322);
- 1-{1-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 323);

- 1-{1-[9-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 325);
- 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 330);
- 5 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 331);
- 1-{1-[8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 333);
- 10 (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxilato de metilo (COMP 334);
- 1-{1-[8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 336);
- 1-[(3R,4R)-3-(hidroximetil)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 338);
- 15 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}metanamina (COMP 1);
- 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (COMP 341);
- 1-{1-[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 344);
- 20 1-{1-[8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 345);
- (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-3-ol (COMP 346);
- ácido (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxílico (COMP 347);
- 25 6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 348);
- 6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purina (COMP 349);
- 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-[2-(metilsulfonil)fenil]piperazin-1-il]-9H-purina (COMP 350);
- 6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 351);
- 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-9H-purina (COMP 355);
- 30 N-ciclopentil-2-[(3-[4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il]fenil)oxi]acetamida (COMP 356);
- N-ciclohexil-2-[(3-[4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il]fenil)oxi]acetamida (COMP 358);
- 6-(4-{3-[(2-azepan-1-il-2-oxoetil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 359);
- 2-[(4-[4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il]fenil)oxi]metil}quinolina (COMP 361);
- 35 N-[(2-[4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il]fenil)metil]ciclopropanocarboxamida (COMP 362);
- N-[(2-[4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il]fenil)metil]naftaleno-2-sulfonamida (COMP 364);
- 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina (COMP 366);
- 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-9H-purina (COMP 367);
- 40 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-9H-purina (COMP 368);
- 9-metil-6-[4-[(4-metilfenil)sulfonil]piperazin-1-il]-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 370);
- 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-[(fenilmetil)sulfonil]piperazin-1-il]-9H-purina (COMP 371);

- 6-{4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 372);
 9-metil-6-(4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonyl}piperazin-1-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 373);
 6-{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 374);
 6-{4-[(2-clorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 375);
 5 6-(4-{[2,5-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 376);
 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}piperazin-1-il)-9H-purina (COMP 377);
 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-{[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}piperazin-1-il)-9H-purina (COMP 378);
 6-{4-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 379);
 6-{4-[(3,4-diclorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 380);
 10 2-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonyl)benzonitrilo (COMP 381);
 3-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonyl)benzonitrilo (COMP 382);
 6-{4-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 383);
 1-[4-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonyl)fenil]etanona (COMP 384);
 9-metil-6-(4-{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonyl}piperazin-1-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 385);
 15 6-{4-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 386);
 6-(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 387);
 6-{4-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 389);
 6-{4-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 390);
 6-{4-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 391);
 20 6-{4-[(2,4-diclorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 392); y
 1-{1-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 394).

Ejemplo 21: 1-{1-[8-(4,5-Dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 332)



- 25 9-Metil-6-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-9H-purina-8-carbohidrazida
- En un matraz de 10 ml con fondo redondo, ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico (250 mg, 0,68 mmol, 1 equiv) y HATU (390 mg, 1,03 mmol, 1,5 equiv) se suspendieron en dimetilformamida anhidra (3 ml). Se añadió diisopropiletilamina (235 µl, 1,35 mmol, 2 equiv) seguida de monohidrato de hidrazina (330 µl, 6,81 mmol, 10 equiv) y la reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se extrajo con agua (10 ml). La capa acuosa combinada luego se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N para precipitar el producto deseado. Este precipitado se separó por filtración, se lavó con agua (2 ml) y acetonitrilo (1 ml) y se secó al aire, proporcionando 115 mg de 9-metil-6-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-9H-purina-8-carbohidrazida, que se usó directamente en la etapa siguiente.

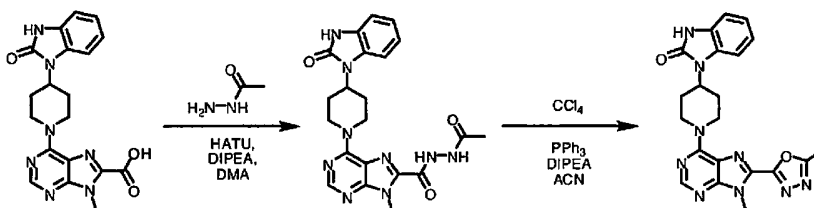
35 MS (EI) para ${}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_2$: 408 (MH^+).

1-{1-[8-(4,5-Dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

En un tubo a presión Ace se dispusieron 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carbohidrazida (115 mg, 0,28 mmol, 1,0 equiv), ortoacetato de etilo (80 μ l, 0,43 mmol, 1,5 equiv), metilamina (775 μ l, 2M en THF, 1,55 mmol, 5,5 equiv) y ácido acético (0,5 ml), y dioxano (1,5 ml). El tubo se selló y se calentó a 130 °C durante 12 horas. El tubo se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con metanol (1 ml).

5 El compuesto del título se aisló por HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1%, gradiente 25-45%). Las fracciones purificadas se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar 28 mg de material. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,87 (m, 3H), 5,5 (br s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,98 (d, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (dd, 2H), 1,82 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}$, encontrado 44,5,3 (MH^+).

10 Ejemplo 22: 1-{1-[9-Metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 203)



N'-acetil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carbohidrazida

En un matraz de 10 ml con fondo redondo, ácido 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxílico (185 mg, 0,51 mmol, 1 equiv) y HATU (290 mg, 0,76 mmol, 1,5 equiv) se suspendieron en DMA anhidra (2 ml). Se añadió diisopropiletilamina (175 μ l, 1,0 mmol, 2 equiv) seguida de hidrazida acética (45 mg, 0,61 mmol, 1,2 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se extrajo con agua (20 ml) y disolución de ácido clorhídrico acuoso (0,1 M, 40 ml). Las capas acuosas combinadas luego se neutralizaron hasta pH = 7 con bicarbonato de sodio saturado acuoso. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua (2 ml) y acetonitrilo (1 ml) y se secó al aire, proporcionando 135 mg de N'-acetil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carbohidrazida con 59% de rendimiento. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 6,87 (dt, 3H), 4,52 (t, 1H), 3,92 (d, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,79 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_3$: 450 (MH^+).

1-{1-[9-Metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

25 N'-acetil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carbohidrazida (85 mg, 0,19 mmol, 1 equiv) y trifenilfosfina (90 mg, 0,34 mmol, 1,8 equiv) se pesaron en un vial de 2 dram y se suspendieron en acetonitrilo (1 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (165 ml, 0,95 mmol, 5 equiv) y carbontetracloruro (36 μ l, 0,38 mmol, 2 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, durante la cual se formó un precipitado. El análisis por LCMS indicó aproximadamente 40% de conversión al producto deseado. Ni el calentamiento a 80 °C por varias horas, ni la adición de carbontetracloruro adicional, DIPEA o TPP se utilizaron en la ciclización. Se recogió el precipitado, se disolvió en DMF (3,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1%). Las fracciones que contenían 1-{1-[9-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona puro se combinaron. El material deseado precipitado tras la concentración de las fracciones se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, lo que resultó en el aislamiento de 16 mg de material. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 3H), 4,53 (t, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,30 (d, 2H), 1,83 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_2$: 432 (MH^+).

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un modo análogo a los compuestos descritos en el ejemplo 22:

40 1-{1-[8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 114);

1-(1-[9-metil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 112);

1-{1-[9-metil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 123);

45 1-{1-[8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 125);

1'-[9-metil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 174);

1'-[9-metil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 177);

1-(1-{9-etil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 180);

1'-[8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 182);

1'-[8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 184);

5 1-(1-{9-metil-8-[5-(2-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 204);

1'-[9-etil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 209);

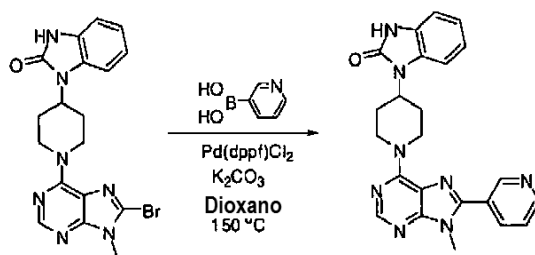
1'-[8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-etil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 210);

1'-[9-etil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il] espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 227);

10 1-{1-[8-(5-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 232); y

1'-[9-etil-8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 236).

Ejemplo 23: 1-[1-(9-Metil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 268)



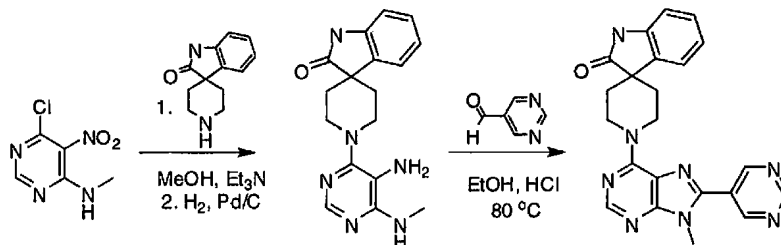
15

1-[1-(9-Metil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una disolución de ácido piridin-3-ilborónico (50 mg, 0,41 mmol, Maybridge) en dioxano (0,75 ml) y agua (0,1 ml) se le añadieron 1-(1-(8-bromo-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (50 mg, 0,12 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,02 mmol) y fosfato de potasio tribásico (75 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 150 °C durante 20 min. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 15 mg (29,3% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,84 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,59 (ddd, 1H), 7,15 (m, 1H), 6-91 (m, 3H), 4,55 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 1,84 (d, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₂N₈O: 427,4 (MH⁺).

20

25 Ejemplo 24: 1'-(9-Metil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (Compuesto 293)



1'-(5-Amino-6-(metilamino)pirimidin-4-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

A una disolución agitada de 6-cloro-N-metil-5-nitropirimidin-4-amina (1,0 g, 5,3 mmol) en metanol (20 ml) se le añadieron trietilamina (2,0 ml, 14,3 mmol) y espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (1072,5 mg, 5,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió 10% en peso Pd sobre C (húmedo). La mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno durante 18 horas, se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el sólido resultante se trituró con una disolución de metanol acuoso al 50%. El metanol se eliminó al vacío y la mezcla se filtró y se secó a presión reducida. El compuesto resultante se sometió a la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8 10,39 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,30 (q, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 2,86 (d, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,82 (dd, 2H). MS (EI) para C₁₄H₂₀N₆O: 325,6 (MH⁺).

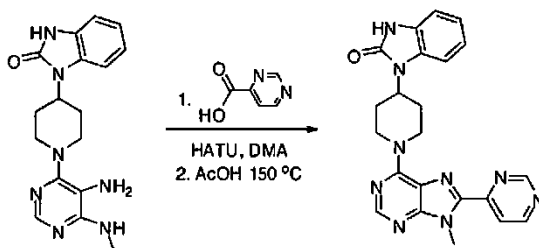
30

35

1'-[9-Metil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona

A una disolución de 1'-[5-amino-6-(metilamino)pirimidin-4-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (100 mg, 0,30 mmol) en etanol anhidro (12 ml) se le añadieron pirimidina-5-carbaldehído (38 mg, 0,35 mmol, Apollo Scientific Ltd.) y una cantidad catalítica de ácido clorhídrico (0,05 ml, 4N, Dioxano, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 35,0 mg (28% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,80 (d, 4H). MS (EI) para C₂₂H₂₀N₈O: 413,6 (MH⁺).

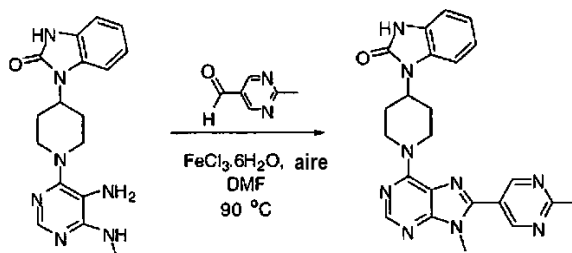
- 10 Ejemplo 25: 1-[1-(9-Metil-8-pirimidin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Compuesto 298)



1-[1-(9-Metil-8-pirimidin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una disolución de 1-(1-(5-amino-6-(metilamino)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (50 mg, 0,14 mmol) en DMA anhidra (5 ml) y diisopropiletilamina (0,5 ml) se le añadieron HATU (150 mg, 0,39 mmol) y ácido pirimidina-4-carboxílico (100 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en 10 ml de diclorometano, y la disolución se lavó con 5 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró presión reducida, y el residuo se disolvió en ácido acético (2 ml). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 150 °C durante 20 min y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 3 mg del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,93 (d, 3H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,37 (dd, 2H), 1,85 (t, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₁N₉O: 428,4 (MH⁺).

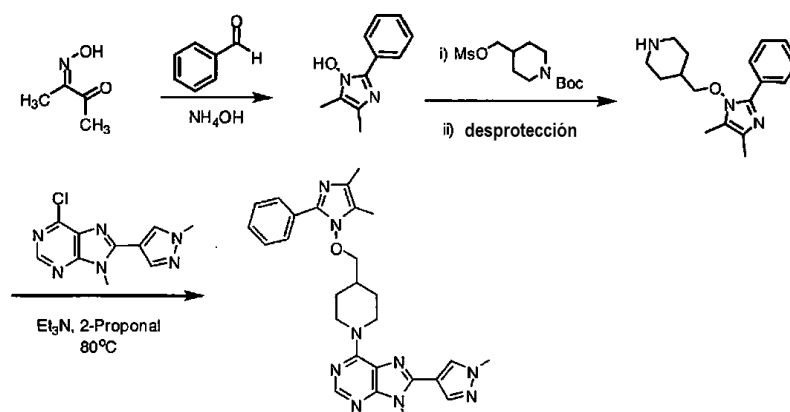
- 25 Ejemplo 26: 1-[1-[9-Metil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (Compuesto 340)



1-[1-[9-Metil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una disolución de 1-(1-(5-amino-6-(metilamino)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (300 mg, 0,88 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadieron 2-metilpirimidina-5-carbaldehído (108 mg, 0,88 mmol) y hexahidrato de cloruro de hierro (III) (0,88 g, 0,24 mmol). La disolución de color pardo oscuro se calentó hasta 90 °C durante 14 horas en un recipiente al aire libre. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (5 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. La disolución se filtró y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con 15 ml de éter dietílico (15 ml) durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración al vacío para dar 201 mg (51% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,86 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 4,55 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,34 (dd, 2H), 1,84 (d, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₃N₉O: 442,3 (MH⁺).

Ejemplo 27: 6-(4-(((4,5-Dimetil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (COMP 2).



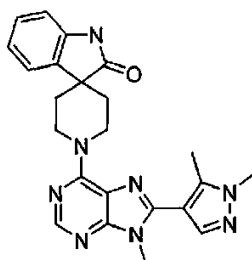
5 Se añadió clorobenzaldehído (160 mmol) a una disolución suspendida de 2,3-butanodiona monoxima (240 mmol) en EtOH. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron 2,3-butanodiona monoxima (240 mmol) y 112 ml de agua de amoníaco al 28%. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un eluyente de 5% MeOH en CH₂Cl₂ proporcionó 19,3 g (64%) de 4,5-dimetil-2-fenil-1H-imidazol-1-ol en forma de un sólido blanco.

10 Una disolución suspendida de 4,5-dimetil-2-fenil-1H-imidazol-1-ol (49,4mmol), 4-((metilsulfoniloxi)metil)-piperidins-1-carboxilato de terc-butilo (46,9mmol) y K₂CO₃(74,1mmol) en DMF se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de acetato de etilo y hexano (v/v, 1/1). La disolución se lavó con salmuera y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 5% MeOH en MeOH como un eluyente proporcionó 17,0 g (89,3%) del producto O-alkilado en forma de un aceite.

15 A una disolución agitada del producto (44 mmol) obtenido anteriormente en 60 ml de cloruro de metileno, se le añadieron lentamente 18 ml de 26% HCl (g) en MeOH a □. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la desaparición completa del material de partida según cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó para dar 12,8 g de hidrocloreto de 4-((4,5-dimetil-2-fenil-1H-imidazol-1-iloxi)metil)piperidina en forma de un sólido. ¹H NMR (300 MHz, D₂O δ 1,51 (m, 2H), 1,96 (d, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,32 (d, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,41 (d, 2H), 4,02 (d, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,86 (m, 2H).

20 Una disolución agitada de 6-cloro-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina (30 mg, 0,12 mmol), hidrocloreto de 4-((4,5-dimetil-2-fenil-1H-imidazol-1-iloxi)metil)piperidina (48 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (84,0 ul, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml) se calentó a 80° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%) para dar 20 mg (33%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). MS (EI) para C₂₇H₃₁N₉O: 498,1 (MH⁺).

25 Ejemplo 28: 1'-(8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (COMP 393).



Este compuesto se sintetizó en un modo análogo al compuesto descrito en el ejemplo 14. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 4), 3,22 (s, 3H), 1,80-1,68 (m, 4H). MS (EI) para C₂₃H₂₄N₈O: 429,0 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un modo análogo a los compuestos descritos en los ejemplos 23-26:

- 5 1-[1-(9-metil-8-piridin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 266);
 1-[1-(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 267);
 1-[1-(9-metil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 271);
 1-(1-{9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 279);
- 10 1-[1-(9-metil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 280);
 1-{1-[9-metil-8-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 282);
 1-{1-[8-(6-cloropiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 283);
 1-(1-{9-metil-8-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 284);
- 15 1-{1-[8-(5-bromopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 285);
 1'-(9-metil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 290);
 1'-(9-etil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 291);
 1'-(9-etil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 292);
 1-[1-(9-etil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 294);
- 20 1-[1-(9-etil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 296);
 1-[1-(9-metil-8-piridazin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 297);
 1-(1-{9-metil-8-[6-(metiloxi)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 299);
 1-{1-[8-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 300);
 1-{1-[8-(6-aminopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 303);
- 25 1-{1-[8-(2-aminopirimidin-5-il)-9-etil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 304);
 1-{1-[8-(2-aminopirimidin-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 305);
 1-(1-{9-etil-8-[2-(metiloxi)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 306);
 1-(1-{9-etil-8-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 307);
- 30 1-(1-{8-[2,4-bis(metiloxi)pirimidin-5-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 308);
 1-(1-{9-metil-8-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 309);
 1-(1-{9-metil-8-[2-(metiloxi)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 310);
- 35 1-(1-{8-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 311);
 1-[1-(9-etil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 312);
 1'-(9-metil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 313);
 1-(1-{9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 314);
- 40 1-(1-{9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 315);

- 1'-(9-etil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 316);
- 1-(1-{8-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 320);
- 5 1-(1-{8-[2,4-bis(metiloxi)pirimidin-5-il]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 321);
- 1'-(9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 324);
- 1-(1-{9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 326);
- 1{9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona (COMP 327);
- 10 1-[1-(9-metil-8-piridazin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 335);
- 1-{1-[9-etil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 342);
- 1-{1-[8-(6-aminopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 343);
- 15 1-(1-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 352);
- 1-(1-{9-metil-8-[6-(metilamino)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (COMP 353);
- 1-(1-{9-metil-8-[6-(metilamino)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 354); y
- 20 1-(1-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (COMP 365).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1. Ensayos bioquímicos

- La actividad de cinasa e inhibición del compuesto se investigaron usando uno o más de los formatos de ensayo descritos a continuación. Las concentraciones de ATP utilizadas en los diversos ensayos fueron aproximadamente iguales o menores que el K_M para cada una de las respectivas cinasas. Los experimentos de dosis y respuesta se realizaron usando un esquema de dilución intra-placas con 10 concentraciones distintas del inhibidor en una placa de microtitulación de 384 pocillos. Los valores CI_{50} se calcularon por análisis de regresión no lineal usando la ecuación de cuatro parámetros mencionada a continuación:
- 25

$$\text{Ecuación 1; } Y = \text{mín} + (\text{máx} - \text{mín}) / (1 + (X / CI_{50})^N)$$

- 30 en donde Y es la señal observada, X es la concentración del inhibidor, mín es la señal de fondo en ausencia de enzima (0% actividad enzimática), máx es la señal en ausencia de inhibidor (100% actividad enzimática), CI_{50} es la concentración del inhibidor a 50% inhibición enzimática y N representa la pendiente Hill empírica como una medida de co-operatividad. Típicamente, N debe aproximarse a unidad. El ajuste de curvas se realizó usando XLFit o ActivityBase.

- 35 Protocolo de ensayo de quimioluminiscencia acoplada a luciferasa

- La actividad de la cinasa se mide como el porcentaje de ATP consumido después de la reacción de cinasa usando quimioluminiscencia acoplada a luciferasa. Las reacciones se efectuaron en placas de microtitulación de unión en medio blanco de 384 o 1536 placas (Greiner). Las reacciones de cinasa se iniciaron combinando los compuestos de ensayo, la cinasa y el ATP en un volumen de 20 μ l (6 volúmenes para una placa de 1536 pocillos). La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la reacción de cinasa, se añadió una alícuota de 20 μ l (o 3 μ l para una placa de 1536 pocillos) de KinaseGlo (Promega) y se midió la señal de quimioluminiscencia usando una lectora de placas EnVision (Perkin Elmer). El consumo de ATP total se limitó a 25-60% y los valores CI_{50} se correlacionan bien con aquellos determinados por ensayos radiométricos.
- 40

Las actividades PI3K delta de los compuestos de Fórmula I se exponen en la Tabla 2.

- 45

Tabla 2. Actividad de PI3K delta de los compuestos de Fórmula I

| A 0< Actividad PI3K Delta< 50 nM | |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| B 50< Actividad PI3K Delta < 250 nM | |
| C 250< Actividad PI3K Delta< 500 nM | |
| D 500< Actividad PI3K Delta< 1500 nM | |
| Número del compuesto | Actividad CI50 (nM) PI3K Delta |
| 1 | D |
| 2 | D |
| 3 | B |
| 4 | B |
| 5 | A |
| 6 | B |
| 7 | D |
| 8 | C |
| 9 | B |
| 10 | D |
| 11 | C |
| 12 | B |
| 13 | B |
| 14 | B |
| 15 | B |
| 16 | B |
| 17 | B |
| 18 | C |
| 19 | B |
| 20 | B |
| 21 | D |

ES 2 612 503 T3

| | |
|----|---|
| 22 | B |
| 23 | D |
| 24 | B |
| 25 | C |
| 26 | D |
| 27 | D |
| 28 | C |
| 29 | D |
| 30 | A |
| 31 | D |
| 32 | B |
| 33 | D |
| 34 | A |
| 35 | D |
| 36 | B |
| 37 | D |
| 38 | D |
| 39 | D |
| 40 | B |
| 41 | B |
| 42 | B |
| 43 | B |
| 44 | B |
| 45 | A |
| 46 | B |
| 47 | B |
| 48 | B |

ES 2 612 503 T3

| | |
|----|---|
| 49 | B |
| 50 | C |
| 51 | D |
| 52 | B |
| 53 | D |
| 54 | B |
| 55 | B |
| 56 | C |
| 57 | C |
| 58 | B |
| 59 | C |
| 60 | A |
| 61 | C |
| 62 | B |
| 63 | D |
| 64 | D |
| 65 | D |
| 66 | D |
| 67 | A |
| 68 | C |
| 69 | B |
| 70 | C |
| 71 | C |
| 72 | B |
| 73 | D |
| 74 | B |
| 75 | B |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 76 | D |
| 77 | B |
| 78 | D |
| 79 | B |
| 80 | D |
| 81 | D |
| 82 | D |
| 83 | B |
| 84 | B |
| 85 | D |
| 86 | B |
| 87 | A |
| 88 | D |
| 89 | B |
| 90 | C |
| 91 | D |
| 92 | D |
| 93 | D |
| 94 | D |
| 95 | C |
| 96 | B |
| 97 | A |
| 98 | D |
| 99 | D |
| 100 | D |
| 101 | C |
| 102 | B |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 103 | B |
| 104 | B |
| 105 | B |
| 106 | B |
| 107 | B |
| 108 | B |
| 109 | B |
| 110 | B |
| 111 | A |
| 112 | B |
| 113 | B |
| 114 | A |
| 115 | C |
| 116 | C |
| 117 | B |
| 118 | B |
| 119 | C |
| 120 | B |
| 121 | D |
| 122 | A |
| 123 | A |
| 124 | B |
| 125 | A |
| 126 | D |
| 127 | D |
| 128 | C |
| 129 | C |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 130 | B |
| 131 | C |
| 132 | D |
| 133 | B |
| 134 | C |
| 135 | B |
| 136 | D |
| 137 | B |
| 138 | D |
| 139 | B |
| 140 | B |
| 141 | D |
| 142 | D |
| 143 | D |
| 144 | D |
| 145 | C |
| 146 | A |
| 147 | A |
| 148 | A |
| 149 | A |
| 150 | B |
| 151 | C |
| 152 | A |
| 153 | B |
| 154 | A |
| 155 | A |
| 156 | A |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 157 | B |
| 158 | A |
| 159 | A |
| 160 | A |
| 161 | A |
| 162 | A |
| 163 | A |
| 164 | A |
| 165 | B |
| 166 | D |
| 167 | A |
| 168 | A |
| 169 | B |
| 170 | C |
| 171 | B |
| 172 | D |
| 173 | C |
| 174 | A |
| 175 | B |
| 176 | B |
| 177 | A |
| 178 | B |
| 179 | D |
| 180 | A |
| 181 | C |
| 182 | A |
| 183 | C |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 184 | A |
| 185 | A |
| 186 | A |
| 187 | A |
| 188 | A |
| 189 | A |
| 190 | A |
| 191 | A |
| 192 | B |
| 193 | A |
| 194 | A |
| 195 | A |
| 196 | A |
| 197 | A |
| 198 | B |
| 199 | D |
| 200 | D |
| 201 | D |
| 202 | D |
| 203 | A |
| 204 | A |
| 205 | B |
| 206 | C |
| 207 | C |
| 208 | A |
| 209 | A |
| 210 | A |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 211 | A |
| 212 | A |
| 213 | A |
| 214 | A |
| 215 | A |
| 216 | A |
| 217 | A |
| 218 | A |
| 219 | A |
| 220 | A |
| 221 | A |
| 222 | B |
| 223 | A |
| 224 | A |
| 225 | B |
| 226 | A |
| 227 | A |
| 228 | D |
| 229 | D |
| 230 | B |
| 231 | A |
| 232 | A |
| 233 | B |
| 234 | A |
| 235 | D |
| 236 | A |
| 237 | A |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 238 | A |
| 239 | A |
| 240 | B |
| 241 | A |
| 242 | A |
| 243 | A |
| 244 | A |
| 245 | A |
| 246 | A |
| 247 | A |
| 248 | C |
| 249 | D |
| 250 | A |
| 251 | A |
| 252 | A |
| 253 | A |
| 254 | A |
| 255 | B |
| 256 | C |
| 257 | B |
| 258 | B |
| 259 | A |
| 260 | A |
| 261 | A |
| 262 | B |
| 263 | B |
| 264 | D |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 265 | B |
| 266 | C |
| 267 | D |
| 268 | A |
| 269 | A |
| 270 | A |
| 271 | A |
| 272 | A |
| 273 | A |
| 274 | D |
| 275 | B |
| 276 | C |
| 277 | B |
| 278 | B |
| 279 | A |
| 280 | B |
| 281 | A |
| 282 | A |
| 283 | A |
| 284 | D |
| 285 | A |
| 286 | A |
| 287 | A |
| 288 | A |
| 289 | B |
| 290 | A |
| 291 | A |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 292 | A |
| 293 | A |
| 294 | A |
| 295 | A |
| 296 | A |
| 297 | B |
| 298 | C |
| 299 | A |
| 300 | D |
| 301 | A |
| 302 | A |
| 303 | A |
| 304 | A |
| 305 | A |
| 306 | A |
| 307 | A |
| 308 | B |
| 309 | A |
| 310 | A |
| 311 | A |
| 312 | A |
| 313 | B |
| 314 | A |
| 315 | A |
| 316 | A |
| 317 | D |
| 318 | A |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 319 | A |
| 320 | A |
| 321 | D |
| 322 | A |
| 323 | A |
| 324 | A |
| 325 | A |
| 326 | A |
| 327 | A |
| 328 | A |
| 329 | A |
| 330 | A |
| 331 | A |
| 332 | B |
| 333 | A |
| 334 | A |
| 335 | B |
| 336 | A |
| 337 | A |
| 338 | B |
| 339 | D |
| 340 | A |
| 341 | C |
| 342 | A |
| 343 | A |
| 344 | A |
| 345 | A |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 346 | C |
| 347 | D |
| 348 | B |
| 349 | B |
| 350 | D |
| 351 | C |
| 352 | A |
| 353 | A |
| 354 | A |
| 355 | C |
| 356 | D |
| 357 | D |
| 358 | D |
| 359 | C |
| 360 | D |
| 361 | D |
| 362 | D |
| 363 | C |
| 364 | D |
| 365 | A |
| 366 | C |
| 367 | B |
| 368 | D |
| 369 | |
| 370 | D |
| 371 | C |
| 372 | D |

ES 2 612 503 T3

| | |
|-----|---|
| 373 | D |
| 374 | D |
| 375 | C |
| 376 | C |
| 377 | C |
| 378 | B |
| 379 | B |
| 380 | B |
| 381 | C |
| 382 | C |
| 383 | D |
| 384 | D |
| 385 | D |
| 386 | C |
| 387 | D |
| 388 | B |
| 389 | C |
| 390 | D |
| 391 | C |
| 392 | D |
| 393 | D |
| 394 | A |
| 395 | D |
| 396 | B |
| 397 | D |

Mecanismo de inhibición de cinasa

El compuesto A, que es un Compuesto de Fórmula I enumerado en la Tabla 1, se caracterizó por reversibilidad de unión, tipo de inhibición y valores K_i . Los estudios de variación de aTP se realizaron determinando los valores CI50

para el Compuesto A contra PI3Kdelta usando concentraciones de ATP en aumento. Los ensayos se llevaron a cabo mezclando 2 µl de PI3Kdelta con 0,1 µl del compuesto en una placa de unión en medio blanco de bajo volumen de 384 pocillos. Después de una incubación de 15 minutos, se añadieron a la placa 2 µl de sustrato (PIP₂) y ATP en concentraciones variables (1500, 1000, 500, 250, 1 µM final). Después de la incubación de la reacción de cinasa (15-120 minutos), se añadieron 4 µl de ADP-Glo (Promega) Reactivo #1 a toda la placa y se incubaron durante 40 minutos. Finalmente, se añadieron 8 µl de ADP-Glo Reactivo # 2 a toda la placa, se incubaron durante 60 minutos y luego la placa se leyó usando una lectora de microplacas Envision. Los valores CI₅₀ resultantes se graficaron como una función de la concentración de ATP, y los valores K_i se derivaron usando la siguiente ecuación.

$$\text{Ecuación 2} \quad CI_{50} = K_i / K_M [ATP] + K_i + [E]/2$$

10 en donde [E] representa la concentración de la enzima.

Reversibilidad de inhibición

La reversibilidad de la inhibición de la enzima se evalúa para PI3K delta midiendo la actividad enzimática residual después de la dilución de un complejo enzima-inhibidor en la saturación de ATP. Los complejos de inhibidor se formaron incubando PI3K delta (2 µM) y un compuesto de Fórmula I (2 µM) por 30 minutos a temperatura ambiente. El complejo EI luego se diluye en serie en tampón y se deja alcanzar un equilibrio. La inhibición cuantitativa (aproximadamente 75%) del complejo EI se halla midiendo la actividad enzimática sin dilución en tampón. Una muestra de 5 µl de cada dilución se transfiere luego a una placa de unión en medio de bajo volumen de 384 pocillos y luego se añade una alícuota de 5 µl de sustrato (PIP₂ 40 µM) y ATP 1 mM a la placa. Después de una incubación de la reacción (5-60 min) se añade una alícuota de 10 µl de ADP-Glo Reactivo #1 y se incuba durante 40 minutos. Finalmente, se añaden 10 µl de ADP-Glo Reactivo # 2 a la placa y después de una incubación de 60 minutos, las reacciones se leen en la lectora de microplacas Envision.

Determinación del valor K_M para ATP

El valor K_M para ATP se determinó usando el formato de ensayo ADP-GLO anteriormente descrito. K_M para ATP derivó de concentraciones variables de ATP (en el intervalo de 15 a 1600 µM) a una concentración de PIP₂ fija (50 µM).

Ejemplo 2: Ensayos celulares

Ensayo ELISA de fosforilación de AKT^{T308} endógeno en células Raji estimuladas con anti-IgM

Se sembraron células Raji (ATCC, CCL-86) a 1×10⁶ células/pocillo en placas de 96 pocillos (Corning, Costar 3960) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termoinactivado, Gibco, 10082), y 1% Penicilina/Estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI). Se añadieron diluciones en serie de los compuestos de ensayo en una concentración final de 0,3% DMSO (vehículo) a las células y se incubaron durante 90 min. Las células se estimularon con 0,25 µg/ml anti-IgM (Southern Biotech, 9023-01) durante 30 min. Los pocillos de señal mínima se trataron con DMSO al 0,3% sin estimulación anti-IgM; los pocillos de señal máxima estuvieron en DMSO al 0,3% con estimulación anti-IgM. Después de la estimulación, las células se centrifugaron a 290 x g durante 4 min y se lisaron inmediatamente con 120 µl de tampón de lisis frío (Tris-HCl 50 mM, pH 7,6; NaCl 150 mM; 0,1 % Triton X-100; EDTA 1 mM; Cóctel inhibidor de proteasa (Roche, 11697498001) y PhosSTOP (Roche, 04906837001)). Para detectar fosfo-AKT^{T308} y AKT total, se usaron kits ELISA comercialmente disponibles (Invitrogen, KHO0201 y KHO0101). Se transfirieron 100 o 10 µl de lisado celular a las placas de fosfo-AKT^{T308} o AKT total, respectivamente. Se añadieron 90 µl adicionales de tampón de lisis a las placas de AKT total. Las placas se incubaron durante la noche a 4°C y se lavaron cuatro veces con 200 µl de tampón de lavado provisto por el fabricante (Invitrogen, WB01). Las placas se incubaron con 100 µl de disolución de anticuerpo de detección durante 1,5 h. Las placas se lavaron cuatro veces con 200 µl de tampón de lavado, luego se incubaron durante 1 h con anticuerpo secundario usando el correspondiente tampón. Las placas se lavaron como anteriormente, seguidas de adición de 100 µl/pocillo de disolución cromogénica estabilizada durante 20 min. La reacción cesó por adición de 100 µl de disolución de paro. La absorbancia a una longitud de onda de 450 nm se midió usando un espectrofotómetro (Molecular Devices, SpectraMax Plus). La normalización Intra-pocillos se obtuvo dividiendo los valores OD de fosfo-AKT^{T308} OD por los valores OD de AKT total. Los valores CI₅₀ se estimaron luego comparando los valores de las muestras tratadas con el compuesto con promedios de los pocillos de condición de señal mínima y máxima anteriormente mencionados.

Análisis de perfil de inmunotransferencia Western de células Raji estimuladas con anti-IgM

Se sembraron 1×10⁷ células Raji (ATCC, CCL-86) en tubos de fondo redondo de 14 ml en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termoinactivado, Gibco, 10082), y 1% Penicilina/Estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI). Se añadieron diluciones en serie del compuesto de ensayo en una concentración final de 0,3% DMSO (vehículo) a las células y se incubaron durante 90 min seguidas de estimulación con 0,25 µg/ml anti-IgM (Southern Biotech" 9023-01) por 30 min. Después de la estimulación, las células se centrifugaron a 290 x g durante 4 min, se lavaron una vez con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; Cellgro, 21-030-CV) y se lisaron inmediatamente con 120 µl de tampón de lisis frío (Tris-HCl 50 mM, pH 7,6; NaCl 150 mM; 0,1 % Triton X-100; EDTA 1 mM; cóctel

inhibidor de proteasa (Roche" 11697498001); y PhosSTOP (Roche, 04906837001)) durante 30 min. Los lisados se recogieron y aclararon por centrifugación a 17.800 x g durante 15 min. Las concentraciones de proteínas se midieron por el método BCA (Pierce, 23227). Los lisados se mezclaron con tampón de muestra NuPage LDS (Invitrogen, NP0007) y agente reductor (Invitrogen, NP0004), luego se calentaron a 70°C durante 10 min. Se cargaron 26 µg de proteína en NuPage 4-12% geles Bis-Tris (Invitrogen, NP0323). Las proteínas se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Invitrogen, LC2001), se bloquearon por 1 h en tampón de bloqueo Odyssey (Li-Cor, 927-40000) y se incubaron a 4°C durante una noche con los siguientes anticuerpos diluidos en tampón de bloqueo Odyssey que contenía 0,1 % Tween-20: Anti-fosfo-AKT^{T308} (1:500, Cell Signaling Technology, 2965), Anti-fosfo-AKT^{S473} (1:1,000, Cell Signaling Technology, 4060), Anti-AKT (1:2,000, R&D Systems, MAB 2055), Anti-fosfo-PRAS40^{T246} (1:500, Cell Signaling Technology, 2640), anti-fosfo-GSK3β^{S9} (1:500, Cell Signaling Technology, 9336), Anti-fosfo-S6^{S240/244} (1:500, Cell Signaling Technology, 2215), Anti-S6 (1:1,000, Cell Signaling Technology, 2217), Anti-GAPDH (1:100,000, Advanced Immunochemical Inc, MAB6C5). Las membranas se lavaron cuatro veces durante 10 min cada una con tampón TBS-T (Tris_HCl 50 mM, pH7,2; NaCl 150 mM; 0,1% Tween-20) y se mancharon con los anticuerpos secundarios anti-ratón-IRDye680 de cabra (Li-Cor, 926-32220) y anti-conejo-IRDye800 de cabra (Li-Cor, 926-32211) en tampón de bloqueo Odyssey que contenía 0,1% Tween-20 durante 60 min a temperatura ambiente. Las membranas se lavaron cuatro veces durante 10 min cada una con tampón TBS-T y se enjuagaron con PBS dos veces. Las membranas se escanearon usando el escáner Odyssey (Li-Cor) y la intensidad de señal de cada banda se cuantificó usando ImageQuant (Molecular Devices). Se calcularon los valores CI₅₀ en base a la señal con el tratamiento del compuesto en comparación con el vehículo control (DMSO).

20 Análisis Western de fosforilación AKT inducida por anti-IgM en linfocitos B de sangre periférica humana

Linfocitos B primarios humanos (células B, AllCells, PB010) se sembraron a 6×10^5 células/pocillo en placas de grupos de 48 pocillos (Nunc 150687) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termo-inactivado, Gibco, 10082), 1% Penicilina/Estreptomina (Cellgro, 30-002-CI), 1% L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI) y β-mercaptoetanol 50 µM (Gibco, 21985-023). Se añadieron diluciones en serie del compuesto de ensayo en una concentración final de 0,3% DMSO (vehículo) a las células y se incubaron durante 2 horas seguidas de estimulación con 10 µg/ml anti-IgM (Southern Biotech" 9023-01) por 5 min. Después de la estimulación, las células se centrifugaron a 290 x g durante 4 min, se lavaron una vez con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; Cellgro, 21-030-CV) y se lisaron inmediatamente con 40 µl de tampón de lisis frío (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, 1% NP-40, 0,1% SDS, 0,5% desoxicolato sódico, EDTA 1 mM, NaF 50 mM, pirofosfato sódico 1 mM, ortovanadato sódico 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 2 mM, 10 µg/ml aprotinina, 5 µg/ml leupeptina y 5 µg/ml pepstatina A) por 30 min. Los lisados se recogieron y aclararon por centrifugación a 17.800 x g durante 15 min. Los lisados se mezclaron con tampón de muestra NuPage LDS (Invitrogen NP0007) y agente reductor (Invitrogen, NP0004), luego se calentaron a 70°C por 10 min. La muestra se cargó en geles NuPage 4-12% Bis-Tris (Invitrogen, NP0323). Las proteínas se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Invitrogen, LC2001) se bloquearon por 1 h en tampón de bloqueo Odyssey (Li-Cor, 927-40000) y se incubaron a 4°C durante una noche con los siguientes anticuerpos diluidos en tampón de bloqueo Odyssey. Anti-fosfo-AKT^{T308} (1:200, Cell Signaling Technology, 2965), Anti-fosfo-AKT^{S473} (1:200, Cell Signaling Technology, 4060), Anti-AKT (1:1,000, R&D Systems, MAB 2055) y Anti-GAPDH (1:100,000, Advanced Immunochemical Inc, MAB6C5). Las membranas se lavaron cuatro veces durante 10 min cada una con tampón TBS-T (Tris_HCl 50 mM, pH7,2; NaCl 150 mM; 0,1% Tween-20) y se mancharon con los anticuerpos secundarios anti-ratón-IRDye680 de cabra (Li-Cor, 926-32220) y anti-conejo-IRDye800 de cabra (Li-Cor, 926-32211) en tampón de bloqueo Odyssey que contenía 0,1% Tween-20 durante 60 min a temperatura ambiente. Las membranas se lavaron cuatro veces durante 10 min cada una con tampón TBS-T y se enjuagaron con PBS dos veces. Las membranas se escanearon usando el escáner Odyssey (Li-Cor) y la intensidad de señal de cada banda se cuantificó usando ImageQuant (Molecular Devices). Se calcularon los valores CI₅₀ en base a la señal con el tratamiento del compuesto en comparación con el vehículo control (DMSO).

Ensayo de liberación de citocinas TNF-alfa de células Raji estimuladas por anti-IgM

Se sembraron células Raji (ATCC, CCL-86) a 2×10^5 células/pocillo en placas de cultivo con fondo redondo de 96 pocillos (Corning, Costar 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termo-inactivado, Gibco, 10082) con 1% Penicilina/Estreptomina (Cellgro, 30-002-CI). Las células se trataron con compuestos diluidos en serie durante 2 h a 37°C en 5% CO₂. Las células se estimularon con 1 µg/ml anticuerpo anti-IgM (Southern Biotech, 9023-01) por 4 h. Los pocillos con la señal mínima se trataron con PI-103 (CAS 371935-74-9) comercialmente disponible y los pocillos con la señal máxima estuvieron en DMSO al 0,3%, ambos estimulados con anti-IgM. Las células no estimuladas también se incluyeron como control negativo. Después del tratamiento, los sobrenadantes del cultivo se filtraron usando placas de vidrio PDVF de 0,2 µm de 96 pocillos (Corning, Costar 3504). Se añadió a las placas medio condicionado filtrado MSD (K151 BHB-2) y se incubó durante 3 h a temperatura ambiente con agitación en un agitador (600 rpm). Las placas se lavaron tres veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía 0,05% Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781). Se añadió disolución de anticuerpo de detección (Meso Scale Discovery, K151BHB-2) a cada pocillo y se incubó durante 2 h a temperatura ambiente. Las placas se lavaron luego tres veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía 0,05% Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781). Se añadió tampón de lectura T (Meso Scale Discovery, K151BHB-2) a cada pocillo y luego las placas se analizaron en un lector de imágenes MSD SECTOR. Se calcularon los valores CI₅₀ en base a la

señal de las células con el tratamiento del compuesto en comparación con aquellos de los pocillos de señales máximas y mínimas.

Ensayo de liberación de citocinas de linfocitos B de sangre periférica humana estimulada con anti-IgM

5 Se sembraron células B de sangre periférica humana (seleccionadas negativamente, CD19⁺, AllCells, PB010) a 1×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar, 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termoinactivado, Gibco, 10082), 1% Penicilina/Estreptomina (Cellgro, 30-002-CI), 1% L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI) y 50 μ M β -mercaptoetanol (Gibco, 21985-0233). Se añadieron a las células diluciones en serie del compuesto en una concentración final de 0,3% DMSO (vehículo) y se incubaron a 37°C, 5% CO₂ durante 2 h. Se usaron pocillos duplicados para cada concentración del compuesto. Los pocillos de señales mínimas recibieron 30 μ M PI-103, un inhibidor de pan-PI3K. Las células en todos los pocillos se estimularon luego con anti-IgM (Jackson Immunoresearch, 109-006-129) durante otras 4 h a 37°C, 5% CO₂. Las células después se transfirieron a placas de filtro de 96 pocillos (Corning Costar, 3504), y los sobrenadantes se recogieron por filtración al vacío. Los sobrenadantes se congelaron a -80°C hasta el momento del ensayo. Según las instrucciones del fabricante, los sobrenadantes se ensayaron para niveles de citocinas usando el kit de cultivo de tejido proinflamatorio humano 9-Plex (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1 β , IL-10, IL-12 p70, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa; Meso Scale Discovery, K15007B-1). En síntesis, se añadieron los sobrenadantes a las placas de ensayo pre-bloqueadas y se incubaron a temperatura ambiente por 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. Los anticuerpos de detección se añadieron luego a los sobrenadantes y se incubaron a temperatura ambiente por otras 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavaron tres veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía 0,05% Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781) y se detectó la electroluminiscencia usando la lectora de placas MSD SI2400. Los valores CI₅₀ se calcularon en base a la concentración de citocinas calculadas con el tratamiento del compuesto menos la señal mínima en comparación con el vehículo control de DMSO.

Ensayo de liberación de citocinas de linfocitos B de sangre periférica humana estimulada con CpG-ODN

25 Se sembraron células B de sangre periférica humana (seleccionadas negativamente, CD19⁺, AllCells, PB010) a 1×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar, 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termoinactivado, Gibco, 10082), 1% Penicilina/Estreptomina (Cellgro, 30-002-CI), 1% L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI) y 50 μ M β -mercaptoetanol (Gibco, 21985-023). Se añadieron a las células diluciones en serie del compuesto en una concentración final de 0,3% DMSO (vehículo) y se incubaron a 37°C, 5% CO₂ durante 2 h. Se usaron pocillos duplicados para cada concentración del compuesto. Los pocillos de señales mínimas recibieron 30 μ M de PI-103 (CAS 371935-74-9) comercialmente disponible, un inhibidor de pan-PI3K. Las células en todos los pocillos se estimularon luego con CpG-ODN (Imagenex, IMG-2209H) durante 4 h a 37°C, 5% CO₂. Las células después se transfirieron a placas de filtro de 96 pocillos (Corning Costar, 3504), y los sobrenadantes se recogieron por filtración al vacío. Los sobrenadantes se congelaron a -80°C hasta el momento del ensayo. Según las instrucciones del fabricante, los sobrenadantes se ensayaron para niveles de citocinas usando el kit de cultivo de tejido proinflamatorio humano 9-Plex (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1 β , IL-10, IL-12 p70, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa; Meso Scale Discovery, K15007B-1). En síntesis, se añadieron los sobrenadantes a las placas de ensayo pre-bloqueadas y se incubaron a temperatura ambiente por 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. Los anticuerpos de detección se añadieron luego a los sobrenadantes y se incubaron a temperatura ambiente por otras 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavaron tres veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía 0,05% Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781) y se detectó la electroluminiscencia usando la lectora de placas MSD SI2400. Los valores CI₅₀ se calcularon en base a la concentración de citocinas calculadas con el tratamiento del compuesto menos la señal mínima en comparación con el vehículo control de DMSO.

45 Ensayo de liberación de citocinas de linfocitos T de sangre periférica humana mediada por anti-CD3

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) de donantes humanos sanos usando un gradiente de diatriazoato sódico a polisacarosa (Accuspin System Histopaque-1077, Sigma-Aldrich, A7054). Las células después se seleccionaron negativamente de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando el kit de enriquecimiento de células T humanas EasySep (Stem Cell Technologies, 19051). Las células fueron más de 95% puras. Se sembraron células T CD3⁺ a 1×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (Corning, Costar 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termoinactivado, Gibco, 10082), 1% Penicilina/Estreptomina (Cellgro, 30-002-CI), 1% L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI) y beta-mercaptoetanol 50 μ M (Gibco, 21985-023). Se añadieron a las células diluciones en serie del compuesto en una concentración final de 0,3% DMSO (vehículo) y se incubaron a 37°C, 5% CO₂ durante 2 h. Se usaron pocillos duplicados para cada concentración del compuesto. Los pocillos de señales mínimas recibieron 30 μ M de PI-103 (CAS 371935-74-9) comercialmente disponible, un inhibidor de pan-PI3K. Las células de todos los pocillos se sembraron luego en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con CD3 antihumanas (BD Biosciences, 354725) por otras 4 h a 37°C, 5% CO₂. Las células después se transfirieron a placas de filtro de 96 pocillos (Corning Costar, 3504), y los sobrenadantes se recogieron por filtración al vacío. Los sobrenadantes se congelaron a -80°C hasta el momento del ensayo. Según las instrucciones del fabricante, los sobrenadantes se ensayaron para niveles de citocinas usando el kit de cultivo de tejido proinflamatorio humano 10-Plex (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1 β , IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-2, IL-

4-5-8, TNF-alfa; Meso Scale Discovery, K15010B-1). En síntesis, se añadieron los sobrenadantes a las placas de ensayo pre-bloqueadas y se incubaron a temperatura ambiente por 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. Los anticuerpos de detección se añadieron luego a los sobrenadantes y se incubaron a temperatura ambiente por otras 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavaron tres veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía 0,05% Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781) y se detectó la electroluminiscencia usando la lectora de placas MSD SI2400. Los valores CI₅₀ se calcularon en base a la concentración de citocinas calculadas con el tratamiento del compuesto menos la señal mínima en comparación con el vehículo control de DMSO.

Ensayo de liberación de citocinas de células mononucleares de sangre periférica estimulada con LPS

10 Se sembraron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC, AICells, PB001) a 2×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (Corning Costar, 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termoinactivado, Gibco, 10082), 1% Penicilina/Estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI), 1% L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI) y 50 μ M β -mercaptoetanol (Gibco, 21985-023). Se añadieron a las células diluciones en serie del compuesto en una concentración final de 0,3% DMSO (vehículo) y se incubaron a 37°C, 5% CO₂ durante 2 h. Se usaron pocillos duplicados para cada concentración del compuesto. Los pocillos de señales mínimas recibieron 30 μ M de PI-103 (CAS 371935-74-9) comercialmente disponible, un inhibidor de pan-PI3K. Las células en todos los pocillos se estimularon luego con lipopolisacárido (LPS, Sigma, L4391) durante otras 6 h a 37°C, 5% CO₂. Las células después se transfirieron a placas de filtro de 96 pocillos (Corning Costar, 3504), y los sobrenadantes se recogieron por filtración al vacío. Los sobrenadantes se congelaron a -80°C hasta el momento del ensayo. Según las instrucciones del fabricante, los sobrenadantes se ensayaron para niveles de citocinas usando el kit de cultivo de tejido proinflamatorio humano 9-Plex (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1 β , DL-10, IL-12 p70, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa; Meso Scale Discovery, K15007B-1). En síntesis, se añadieron los sobrenadantes, o bien no diluidos o diluidos 1:2, a las placas de ensayo pre-bloqueadas y se incubaron a temperatura ambiente por 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. Los anticuerpos de detección se añadieron luego a los sobrenadantes y se incubaron a temperatura ambiente por otras 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavaron tres veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía 0,05% Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781) y se detectó la electroluminiscencia usando la lectora de placas MSD SI2400. Los valores CI₅₀ se calcularon en base a la concentración de citocinas calculadas con el tratamiento del compuesto menos la señal mínima en comparación con el vehículo control de DMSO.

30 Ensayo de proliferación de BrdU de linfocitos T y B humanos primarios

Se sembraron linfocitos B primarios humanos (células B, AICells, PB010) a 1×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (Corning, Costar 3790) y linfocitos T humanos primarios (células T, AICells, PB009-1) a 2×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con CD3 anti-humano (BD Biosciences, 354725) en medio RPMI-1640 (ATCC, 30-2001) que contenía 10% FBS (termoinactivado, Gibco, 10082), 1% Penicilina/Estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI), 1% L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI) y beta-mercaptoetanol 50 μ M (Gibco, 21985-023). Las células B primarias humanas se estimularon o bien con IgM antihumana (Jackson ImmunoResearch, 109-006-129) a una concentración final de 25 μ g/ml o con CpG ODN (Imgenex, IMG-2209H) a una concentración final de 2 μ g/ml. Tanto las células B como T se trataron inmediatamente después de la estimulación con una dilución en serie del compuesto en medio (que contenía una concentración final de 0,3% DMSO). Se usaron pocillos triplicados para cada concentración de compuesto en las células B, y pocillos duplicados para cada concentración de compuesto en las células T. Los pocillos control recibieron medio de 0,3% DMSO. Los pocillos de señales mínimas recibieron 30 μ M de PI-103 (CAS 371935-74-9) comercialmente disponible, un inhibidor de pan-PI3K. Los cultivos se incubaron a 37°C, 5% CO₂ por 72 h (células B) o 96 h (células T). Para ensayar las células, estas se marcaron con bromnodesoxiuridina (BrdU) 20 μ M (Sigma, B5002-500MG), se transfirieron a placas de filtro de 96 pocillos (Costar 3504) y luego se fijaron con disolución FixDenat (70% etanol + NaOH 0,1M). Se añadió conjugado anti-BrdU-POD (1:2,000; Roche, 11585860001) a las células, después de lo cual las placas se lavaron 3 veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, 1KH₂PO₄, 7 mM). Se preparó disolución de sustrato a partir de 1 parte de peróxido (Thermo Scientific, 37075A) y se añadió 1 parte de luminol (Thermo Scientific, 37075B), y las placas se leyeron para luminiscencia (0,1 s) usando el luminómetro Victor Wallac. Los valores CI₅₀ se calcularon en base a la proliferación celular con el tratamiento del compuesto menos la señal mínima en comparación con el vehículo control de DMSO.

Ensayo de desgranulación de hexosaminidasa de mastocitos β de ratón MC/9

Se sembraron células MC/9 (ATCC, CRL-8306) a 1×10^6 células/ml en matraces de cultivo de tejido (Nunc, 144903) en DMEM (Cellgro, 10-013-CV) que contenía 10% FBS (termoinactivado, Gibco, 10082), 1,5 g/l bicarbonato sódico, 2-mercaptoetanol 0,05 mM, 10% T-STIM de rata (BD, 354115) y 1% Penicilina/Estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI). Las células se incubaron con 200 ng/ml anti-DNP IgE (Sigma, D8406) durante una noche a 37°C en 5% CO₂. Las células se lavaron dos veces con tampón de Tyrode (NaCl 135 mM, KCl 5 mM, glucosa 5,6 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 20 mM y 0,5 mg/ml BSA; pH 7,3) y se sembraron a 2×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar, 3904) en 70 μ l de tampón de Tyrode. Se añadieron a las células 30 μ l de compuestos de ensayo diluidos en serie en tampón de Tyrode con una concentración final de 0,3% DMSO (vehículo) y se incubó durante 75 min. Las células se estimularon con 200 ng/ml DNP-HSA (Sigma, A6661) por 45 min. Los

5 pocillos de fondo consistieron en células en 0,3% DMSO sin estimulación de DNP-HSA. Los pocillos de señales mínimas se trataron con PI-103 comercialmente disponible (CAS 371935-74-9), 10 μ M) y los pocillos de señales máximas se trataron en 0,3% DMSO, ambos estimulados con DNP-HSA. El volumen final por pocillo fue 110 μ l. Después de la estimulación, las células se centrifugaron a 400 x g durante 4 min. Se recogieron cuidadosamente 50 μ l de sobrenadante y se transfirieron a una placa de 96 pocillos (Nunc, 260895) para incubar con 75 μ l de p-nitrofenil acetil-D-glucosamina 1 mM (Sigma, N9376) en tampón de citrato (pH 4,5) por 2 h a 37 °C. La reacción cesó por adición de 75 μ l de NaOH 2 M. Los pocillos se midieron para absorbancia a una longitud de onda de 405 nm con corrección a 630 nm usando un espectrofotómetro (Molecular Devices, SpectraMax Plus). Los valores de los pocillos de fondo promedio se restaron de todos los pocillos. Se calcularon los valores CI_{50} en base a la absorbancia de las células con el tratamiento del compuesto en comparación con aquellos de los pocillos de señales máximas y mínimas.

Ejemplo 3. Modelos de tumores de xenoinjertos farmacodinámicos

15 En los siguientes modelos, se emplean ratones lampiños atómicos hembra y macho (NCr) de 5-8 semanas de vida y con un peso aproximado de 20-25 g. Antes del inicio de un estudio, se permite que los animales se aclimaten por un mínimo de 48 h. Durante estos estudios, los animales reciben alimento y agua a voluntad y se alojan en un ambiente acondicionado a 70-75°F y 60% de humedad relativa. Se mantiene un ciclo de luz de 12 h y de oscuridad de 12 h con temporizadores automáticos. Todos los animales son examinados a diario para muertes relacionadas con el tumor o inducidas por el compuesto.

20 El peso del tumor (TW) en los modelos anteriores se determina midiendo los diámetros perpendiculares con un calibrador, usando la siguiente fórmula:

$$\text{Peso del tumor (mg)} = [\text{volumen del tumor} = \text{longitud (mm)} \times \text{ancho}^2 (\text{mm}^2)] / 2$$

Estos datos se registraron y graficaron en un diagrama lineal del peso del tumor frente a los días post-implantación y se presentan gráficamente como una indicación de las tasas de crecimiento del tumor. El porcentaje de inhibición de crecimiento del tumor (TGI) se determina con la siguiente fórmula:

$$25 \left[1 - \left(\frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right) \right] * 100$$

en donde:

X_0 = TW promedio de todos los tumores en el día grupal

X_f = TW del grupo tratado en el día f

Y_f = TW del grupo control de vehículo en el día f

30 Si los tumores hacen una regresión a debajo de sus tamaños de partida, entonces el porcentaje de regresión del tumor se determina con la siguiente fórmula:

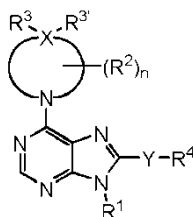
$$\left(\frac{X_0 - X_f}{X_0} \right) * 100$$

35 El tamaño del tumor se calcula individual para cada tumor para obtener un valor \pm SEM medio para cada grupo experimental. La significación estadística se determina usando la prueba t de Student de 2 colas (significación definida como $P < 0,05$).

40 La invención anterior se ha descrito en cierto detalle mediante ilustración y ejemplo con fines de claridad y comprensión. La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas. Se ha de entender que la descripción anterior tiene como fin ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no deberá determinarse entonces con referencia a la descripción anterior sino en cambio con referencia a las siguientes reivindicaciones anejas.

REIVINDICACIONES

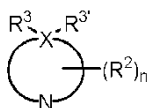
1. Un compuesto de Fórmula I



I

5 o su estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, opcionalmente como su sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

R¹ es alquilo, haloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido;



es un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde:

10 R² en cada caso, es independientemente halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi o -C(O)O-alquilo, o dos grupos R² pueden estar unidos con los carbonos a los que están conectados para formar un anillo bicíclico puente o condensado;

n es 0, 1, 2 o 3;

X es C o N; en donde:

cuando X es N:

15 R³ está ausente;

R³ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de heteroarilalquilo; alquilo sustituido con arilsulfonilamino; alquilo sustituido con cicloalquilcarbonilamino; o

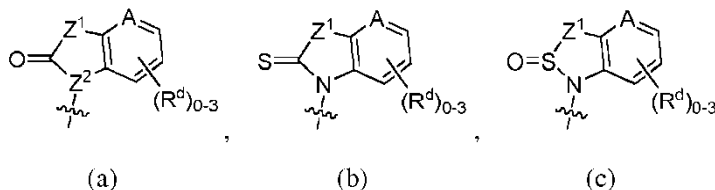
R³ es -SO₂-Rᵃ, en donde Rᵃ es alquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

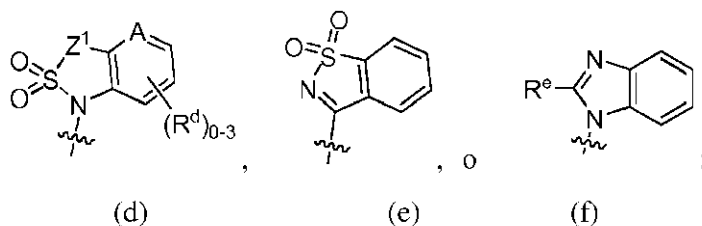
20 cuando X es C:

R³ es ciano, aminoalquilo, alcoxicarbonilo o hidroxilo, y R³ es fenilo opcionalmente sustituido; o

25 R³ es hidrógeno y R³ es fenilo, alquilo sustituido con 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, indolilo opcionalmente sustituido, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo opcionalmente sustituido, oxoindolinilo opcionalmente sustituido, benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido (oxadiazolilo sustituido con furanilo), 2-oxo-3,4-dihidroquinazolinilo, -C(O)NRᵇRᶜ, en donde Rᵇ es hidrógeno o alquilo; y Rᶜ es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R³ es hidrógeno y R³ es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d), (e) o (f):





en donde:

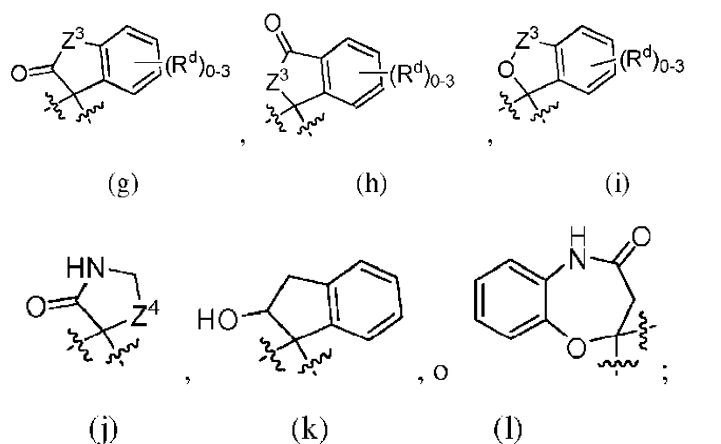
Z¹ es O, NH o N opcionalmente sustituido con aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

Z² es CH o N;

5 A es N, C-H o C-R^d;

cada R^d, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y R^e es amino o haloalquilo; o

R³ y R^{3'} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (g), (h), (i), (j); (k) o (l)



10

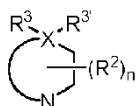
en donde: Z³ es CH₂ o NH; Z⁴ es NR^f o CR^f, y R^f es fenilo opcionalmente sustituido;

Y está ausente o es alquilo, -(C=O)-, -NR^x-(C=O)-, o -(C=O)NR^x- -O-(C=O)-, -(C=O)O-, -NR^x-(C=O)O-, o -O(C=O)NR^x-, en donde R^x es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

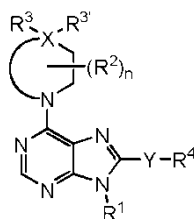
15 R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; y

20 cuando Y es -N(R^x)-(C=O)-, o -(C=O)-N(R^x)-, R^x y R⁴ pueden estar unidos junto con los átomos a los que están conectados para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula Ia, en donde

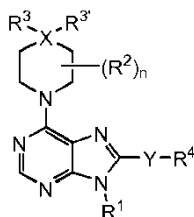


es un anillo de 5, 6 o 7 miembros.



Ia.

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que es un compuesto de Fórmula Ib:



Ib.

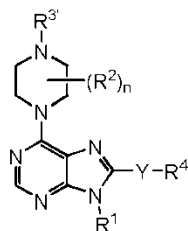
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R¹ es alquilo o cicloalquilo.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es metilo, etilo o ciclopropilo.

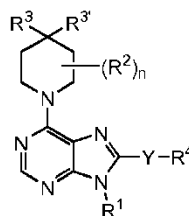
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde n es 0 o 1.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R² es hidroxilo, carboxi, metilo o hidroximetilo.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ic o Id:

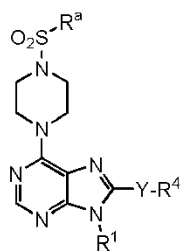


Ic

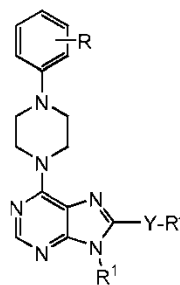


Id

9. El compuesto de Fórmula Ic según la reivindicación 8, en donde el compuesto de Fórmula Ic es un compuesto de Fórmula Ic-1 o Ic-2, en donde R es heteroarilalquilo, alquilo sustituido con arilsulfonilamino o alquilo sustituido con cicloalquilcarbonilamino:



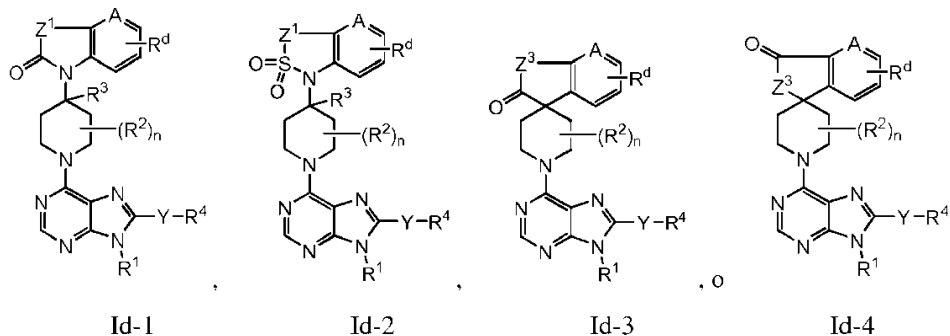
Ic-1



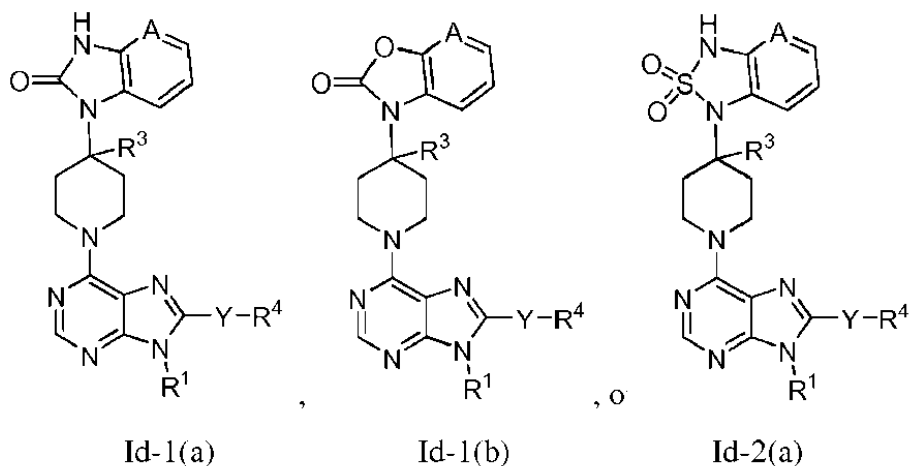
Ic-2

10. El compuesto de Fórmula Id según la reivindicación 8, en donde R³ es hidrógeno, ciano, hidroxilo, aminometilo, alcoxi opcionalmente sustituido o carboximetilo, y R³ es fenilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo opcionalmente sustituido, oxoindolinilo opcionalmente sustituido o benzoimidazolilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de Fórmula Id según la reivindicación 8, que es un compuesto de Fórmula Id-1, Id-2, Id-3 o Id-4:

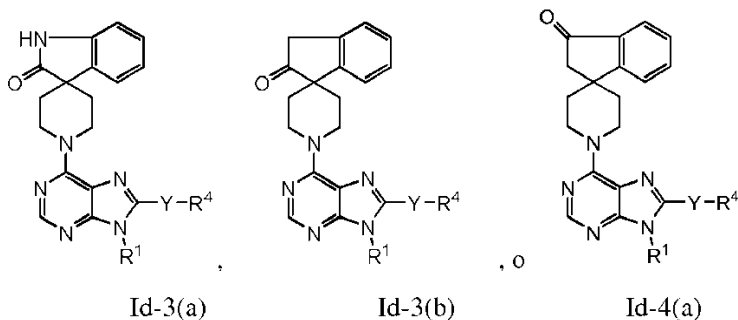


12. El compuesto de Fórmula Id-1 o Id-2 según la reivindicación 11, que es un compuesto de Fórmula Id-1(a), Id-1(b) o Id-2(a):



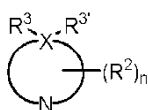
5

13. El compuesto de Fórmula Id-3 o Id-4 según la reivindicación 11, que es un compuesto de Fórmula Id-3(a), Id-3(b) o Id-4(a):



14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde:

10 R^1 es alquilo, haloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido;



es un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde:

R^2 , en cada caso, es independientemente halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi o -C(O)O-alquilo;

n es 0, 1, o 2;

X es C o N; en donde:

cuando X es N:

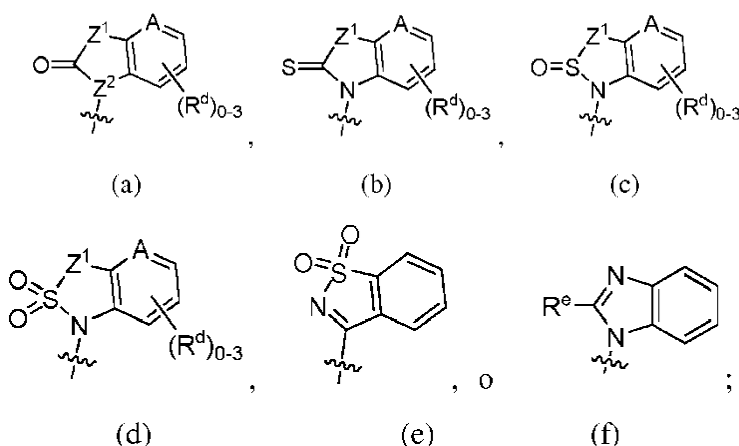
5 R^3 está ausente y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de heteroarilalquilo; alquilo sustituido con arilsulfonilamino; alquilo sustituido con cicloalquilcarbonilamino o R^3 es $-SO_2-R^a$, en donde R^a es alquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando X es C:

R^3 es ciano, aminoalquilo, alcoxicarbonilo o hidroxilo, y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido; o

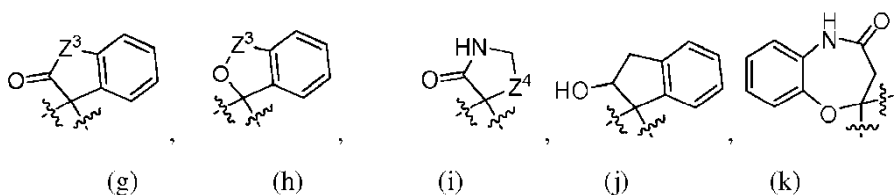
10 R^3 es hidrógeno y R^3 es fenilo, alquilo sustituido con 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-indolilo, piridinilo opcionalmente sustituido (oxadiazolilo sustituido con furanilo), 2-oxo-3,4-dihidroquinazolinilo, $-C(O)NR^bR^c$, en donde R^b es hidrógeno o alquilo; y R^c es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o

R^3 es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d), (e) o (f):



15 en donde: Z^1 es O o NH o N opcionalmente sustituido con aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo, Z^2 es CH o N, y A es N o C y cada R^d , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y R^e es amino o haloalquilo; o

R^3 y R^3 se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (g), (h), (i), (j); o (k):



20

en donde Z^3 es CH_2 o NH; Z^4 es NR^f o CHR^f , en donde R^f es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;

Y está ausente o es halo, alquilo, $-(C=O)-$, $-NR^x-(C=O)-$, o $-(C=O)NR^x$, $-O-(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-NR^x-(C=O)O-$, o $-O(C=O)NR^x-$, en donde R^x es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

25 R^4 es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; y

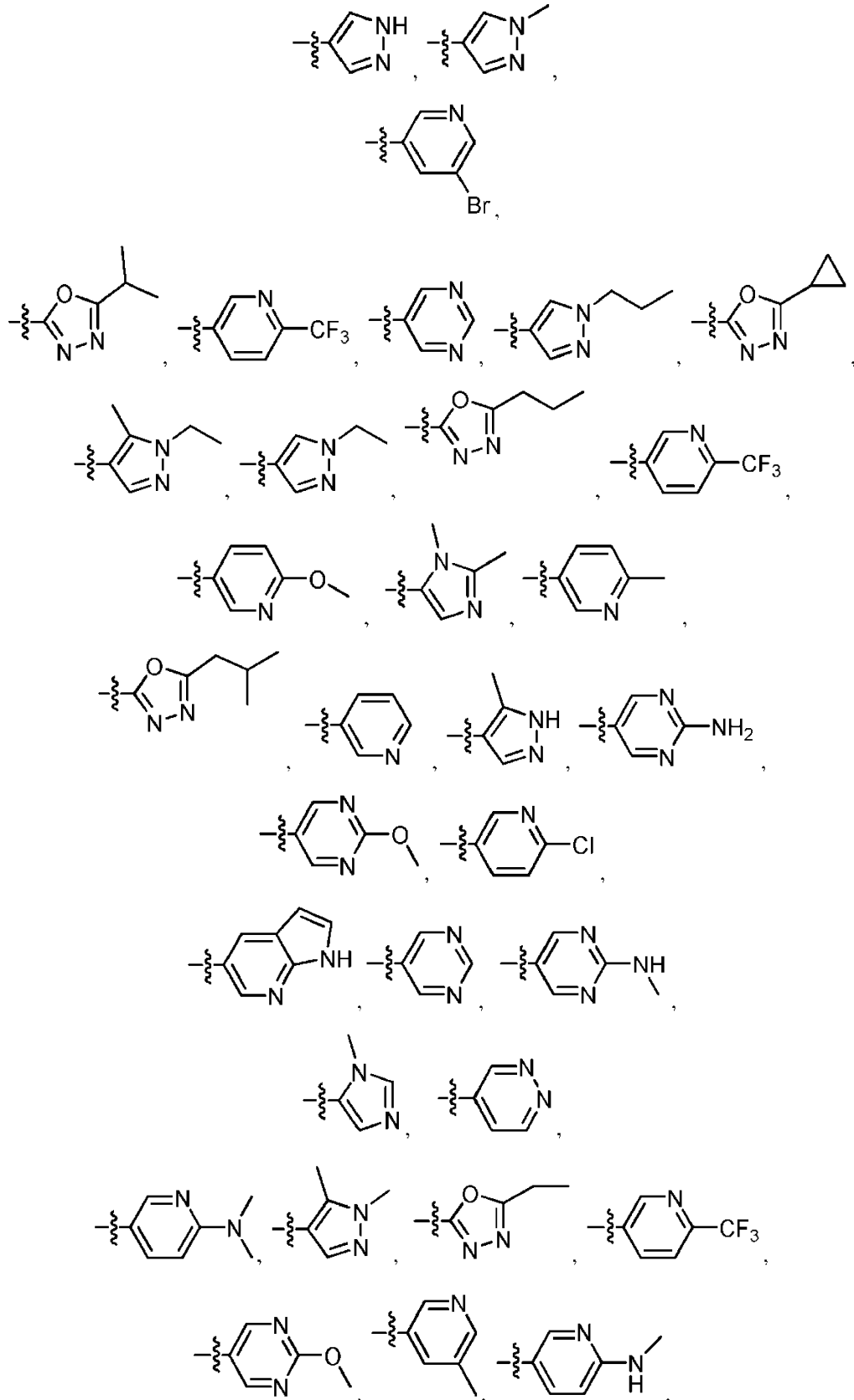
cuando Y es $-NR^x-(C=O)-$ o $-(C=O)-NR^x$, R^x y R^4 pueden estar unidos junto con los átomos a los que están acoplados para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O.

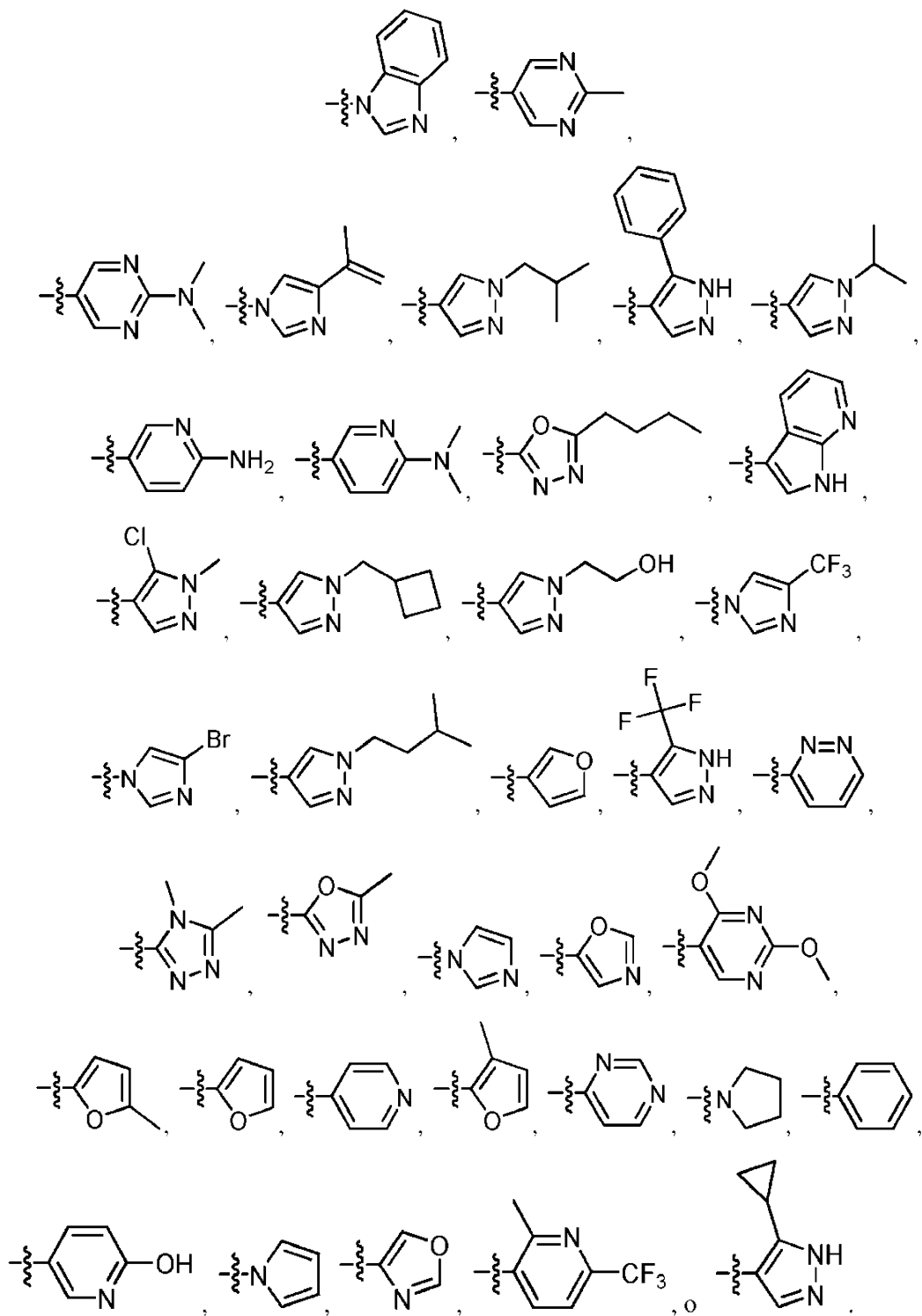
30 15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y está ausente, es alquilo, $-(C=O)-$, $-(C=O)O-$ o $-(C=O)NH-$.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en donde Y está ausente y R^4 es etilo, propenilo o trifluorometilo.

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde Y-R⁴ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con amino, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alcoxi o haloalquilo.

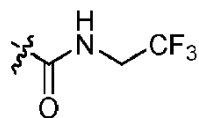
18. El compuesto según la reivindicación 17, en donde Y-R⁴ es

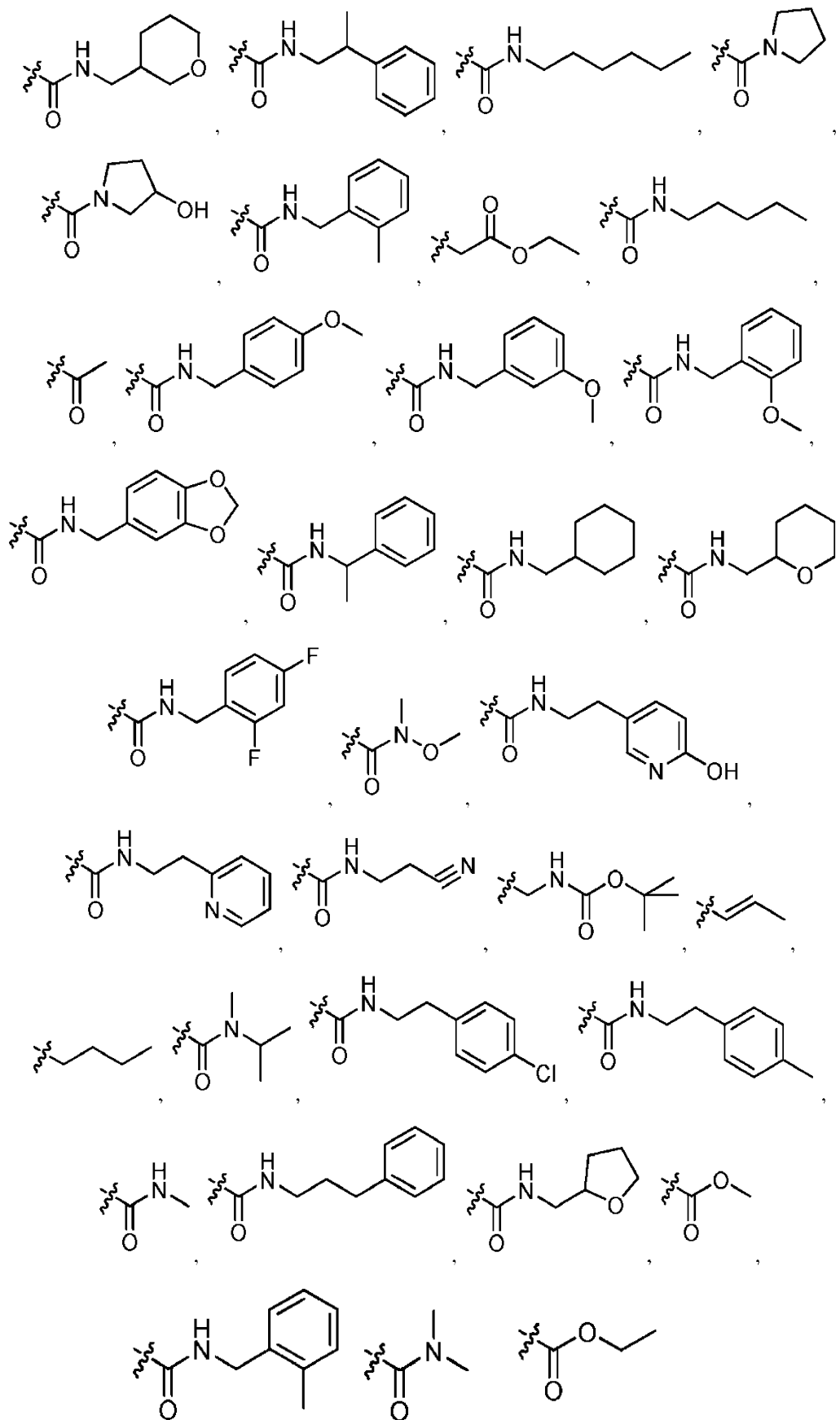




19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es $-(C=O)-$, $-(C=O)O-$ o $-(C=O)NH-$.

10 20. El compuesto según la reivindicación 10, en donde $Y-R^4$ es





10 21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que es:

- 1'-[9-etil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[9-etil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il] espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-etil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il] espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 5 1-(1-{9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1'-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[9-etil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il] espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-{1-[8-(5-bromopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-[9-metil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 10 1'-(9-etil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-(1-{9-etil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-etil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-[8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-etil-9H-purin-6-il]espiro [indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 15 1-{1-[8-(5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-[9-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[9-etil-8-(1-etil-1 H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il] espiro o [indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1'-[9-metil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 20 1'-[9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-(1-{9-metil-8-[6-(metiloxi)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 1'-[9-metil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 25 1-{1-[8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-etil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{9-metil-8-[5-(2-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[8-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 30 1-{1-[8-(etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-[1-(9-etil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-(9-etil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 35 1'-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-(1-{9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;

- 1'-[8-(1-etil-1 H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il] espiro [indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-{1-[8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-{1-[8-(2-aminopirimidin-5-il)-9-etil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 5 N-(1-ciclopropiletil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-{1-[8-(6-cloropiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{9-etil-8-[2-(metiloxi)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-oxetan-3-il-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 10 1-{1-[9-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-[1-(9-etil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 15 1'-[8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-(1-{9-etil-8-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-etil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{9-etil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 20 1-{1-[9-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-19-metil-8-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-{1-[9-etil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-(9-etil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 25 1-(1-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-{1-[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-[8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-(1-{9-metil-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 30 1-{1-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{9-metil-8-[2-(metiloxi)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 35 1-(1-{9-metil-8-[6-(metilamino)piridin-3-il]-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-{1-[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;

- 1'-(9-etil-8-(((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)carbonil)-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-{1-[8-(2-aminopirimidin-5-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 5 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-{1-[8-(1H-bencimidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-[9-etil-8-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-(1-{9-metil-8-[6-(metilamino)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-(1-ciclopropiletil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 10 1-(1-{9-metil-8-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1'-[9-etil-8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-{1-[8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 15 9-etil-N-oxetan-3-il-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1'-[8-[(3,3-difluoroazetid-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-(1-{8-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-propil-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-(1-{9-metil-8-[4-(1-metilethenil)-1H-imidazol-1-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 20 N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-(1-{9-metil-8-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-(1-{8-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 25 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-{1-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- N-(ciclopropilmetil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 30 1-(1-{9-metil-8-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 4-fluoro-1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 35 1-{1-[8-(6-aminopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-propil-9H-purina-8-carboxamida;

- 1-{1-[8-(6-aminopiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 5 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)]piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-etil-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilpropil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 10 9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1'-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-{1-[8-(5-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 15 1-{1-[8-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-(9-metil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1-[1-(9-etil-8-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-etil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-(ciclobutilmetil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro [indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 20 1-(1-{8-[(3,3-difluoroazetidina-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{8-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[8-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-(1-metiletil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1'-[8-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-9-etil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 25 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1'-(9-metil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 9-etil-N-(1-metiletil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-{1-[8-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 6-(7-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 30 N-(2,2-dimetilpropil)-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-etil-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-etil-N-(2-hidroximetilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 6-(7-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 35 N-(ciclobutilmetil)-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-(1-{8-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-[1-(9-metil-8-piridin-3-il-9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;

- N-ciclobutil-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
1-[1-(9-metil-8-pirimidin-5-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
N-butil-9-etil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
1-[1-(9-etil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 5 N-ciclobutil-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
N,9-dietil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
N-butil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 10 (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxilato de metilo;
1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
9-metil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
9-metil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 15 N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-propil-9H-purina-8-carboxamida;
N-butil-9-etil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 20 1-[1-(8-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
1-(1-{8-[(3,3-difluoroazetid-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
N,9-dietil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 25 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
1-(1-{8-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
N-(ciclobutilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 30 6-[4-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
N-(1-ciclopropiletil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
1'-(8-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 35 N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
1-(1-{9-metil-8-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
1-{1-[8-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 40 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;

- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 1'-(9-metil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
 1-(1-{9-metil-8-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 1'-{8-[(3,3-difluoroazetidina-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 5 1-{{(3R,4R)-3-(hidroximetil)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 N-(2,2-dimetilpropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 9-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 6-(4-[[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]sulfonil]piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 10 N-etil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-prop-2-in-1-il-9H-purina-8-carboxamida;
 1-(1-{8-[(3,3-difluoropirrolidina-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-propil-9H-purina-8-carboxamida;
 1-[1-(8-furan-3-il-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 15 1-[1-(9-metil-8-piridazin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 1'-{8-[(3,3-difluoropirrolidina-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 20 1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo;
 1-(1-{9-metil-8-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-prop-2-yn-1-il-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(4-hidroxibutil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 1-[1-(9-metil-8-piridazin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 25 9-metil-N-(1-metiletil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-6-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 30 1-[1-(8-butanoil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 9-metil-N-(3-metilbutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 8-[9-metil-8-(piperidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona;
 1-{1-[8-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 1-[1-(9-metil-8-piridazin-3-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 35 9-etil-N-(3-metilbutil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(1,1-dimetiletil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;

- 9-metil-N-(1-metiletil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 9-etil-N-(3-metilbutil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 1-[1-(8-[[[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 1-[1-[9-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 5 N-butil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-[4-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazol-1(3H)-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
 1'-[8-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 10 1-[1-[8-(1H-imidazol-1-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 N-ciclopropil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 1-[1-[9-metil-8-(1,3-oxazol-5-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 15 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 6-(4-ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
 1-(1-[8-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazin-1-il)-9H-purina;
- 20 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-ciclobutil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 9-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 9-ciclopropil-N-(2-metilpropil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(4,4-difluorociclohexil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 25 N-(4,4-difluorociclohexil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2-tienilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
 6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purina;
 N-ciclopropil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-9H-purina;
- 30 1'-[8-[[[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
 9-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(furan-2-ilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de ciclopropilmetilo;
 N-[[3-fluorofenil]metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 35 6-[4-[[3,4-diclorofenil]sulfonil]piperazin-1-il]-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 N-(furan-2-ilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-etil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-tienilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;

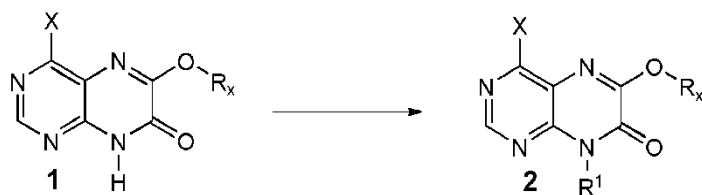
- 6-{4-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 N-(3-hidroxiopropil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}-9H-purina-8-carboxamida;
- 5 N-ciclobutil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)azetidina-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 1-(1-{8-[2,4-bis(metiloxi)pirimidin-5-il]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 N-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 10 6-[4-(2-amino-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
 9-metil-N-(3-metilbutil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(4-hidroxiutil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 15 6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 N-(2-hidroxiutil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 6-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 20 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-{4-[(fenilmetil)sulfonil]piperazin-1-il}-9H-purina;
 1-{1-[9-metil-8-(5-metilfuran-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 9-ciclopropil-N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 1-[1-(8-furan-2-il-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 25 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
 6-{4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-9H-purina;
 3-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonil)benzonitrilo;
 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 30 2-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonil)benzonitrilo;
 3-metil-N-[(2-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)metil]benzamida;
 1-{{1-[9-metil-8-(trifluorometil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 N-hexil-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 6-(4-{[2,5-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 35 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-{4-[2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1'H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;

- 6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 N-(2-hidroxietil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 1-[1-(9-metil-8-piridin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 N-[(3-fluorofenil)metil]-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 5 6-{4-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 8-[9-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 10 N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
 6-{4-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 1-{1-[9-metil-8-(3-metilfuran-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 1'-[8-(azetidín-1-ilcarbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
 9-metil-N-[(2-metilfenil)metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 15 1-[1-(9-metil-8-pirimidin-4-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 9-etil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(4-oxo-4,5-dihidro-1'H,3H-espiro[1,5-benzoxazepina-2,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 20 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 (4-{9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purin-8-il}-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-3-ol;
- 25 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-pentil-9H-purina-8-carboxamida;
 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazin-1-il)-9H-purina;
 1-[1-(8-acetil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 6-(4-{3-[(2-azepan-1-il-2-oxoetil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 1-{1-[9-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 30 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina;
 9-metil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 1-{1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 35 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-{3-[2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]azetidín-1-il}-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(2-metilpropil)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 40 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;

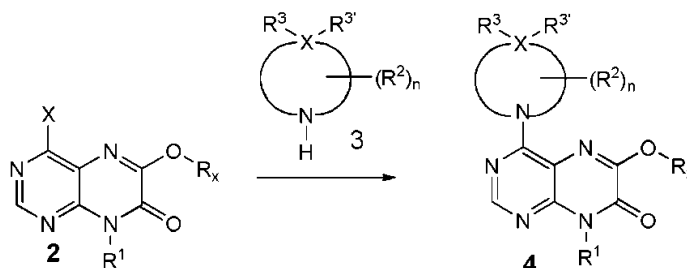
- 9-metil-N-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- N-[[2-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil]metil]ciclopropanocarboxamida;
- N-ciclopentil-2-[[3-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil]oxi]acetamida;
- 5 6-{4-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(1-feniletil)-9H-purina-8-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-[1-(8,9-dimetil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 10 N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetil)-6-[[3R,4R]-3-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de etilo;
- 15 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[1-(3-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-{3-[(2-oxo-2-piperidin-1-iletal)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9H-purina;
- 8-(8-{3-(dimetilamino)azetidina-1-il]carbonil}-9-metil-9H-purin-6-il)-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona;
- 20 N-(ciclopropilmetil)-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-N-[[2-metilfenil]metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-6-(4-{4-metil-2-(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazin-1-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- N,N,9-trimetil-6-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 25 6-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 6-{4-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 6-(4-{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-{4-[2-(metilsulfonil)fenil]piperazin-1-il}-9H-purina;
- 6-{4-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 30 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-feniletil)-9H-purina-8-carboxamida;
- N,9-dimetil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(3-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 35 N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1H-indol-1-il)piperidin-1-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol-3-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxilato de metilo;

- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxilato de metilo
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(1-feniletiletil)-9H-purina-8-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- 5 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-fenilpropil)-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(2-piridin-2-iletiletil)-9H-purina-8-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3'-oxo-3',4'-dihidro-1H,1'H-espiro[piperidina-4,2'-quinoxalin]-l-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-(1-{9-metil-8-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 10 6-{4-[(4-fluorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(1-oxo-4-fenil-2,8-diazaspiro[4,5]dec-8-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-{1-[9-metil-8-(1,3-oxazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-[2-(4-clorofenil)etil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
- N-hexil-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 15 N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carboxilato de metilo;
- 6-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 1-{1-[9-metil-8-(1H-pirrol-1-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- N-(ciclopropilmetil)-6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-l-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 20 N-(ciclopropilmetil)-6-[1-(2,4-dimetilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-N-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- N,9-dimetil-N-(1-metiletil)-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
- 6-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 25 1-{1-[8-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-{1-[9-metil-S-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}metanamina;
- 1'-[9-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-9H-purin-6-il]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-9H-purina;
- 1-[1-(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 30 ({9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purin-8-il}metil)carbamato de 1,1-dimetiletileto;
- 1-[1-(8-butil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{9-metil-8-[(1E)-prop-1-en-1-il]-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 9-metil-6-{4-[(4-metilfenil)sulfonil]piperazin-1-il}-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
- 35 6-[4-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
- 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-piridin-2-iletiletil)-9H-purina-8-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[1-(2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-9H-purina-8-carboxamida;

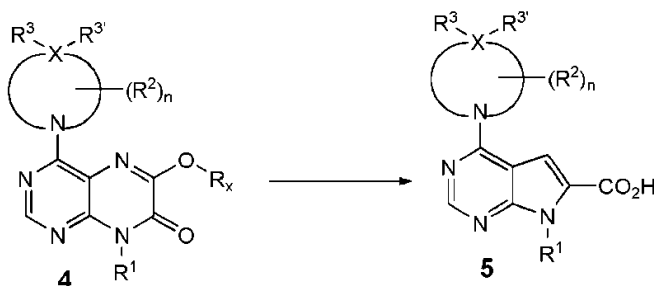
- N-(2-cianoetil)-N,9-dimetil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-ciclohexil-2-[(3-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)oxi]acetamida;
 1-[1-(9-metil-8-pirrolidin-1-il-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 5 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-6-[1-(2,6-dimetilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-clpiridin-5-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-[5-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 10 N-(ciclopropilmetil)-9-metil-6-(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-1'-il)-9H-purina-8-carboxamida;
 ácido (3R,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxílico;
 N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-metil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 15 (3S,4R)-1-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-3-carboxilato de metilo;
 1-[1-(8-etil-9-metil-9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 N,9-dimetil-N-(metiloxi)-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]-9H-purina-8-carboxamida;
 1-(1-{8-[(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil]-9-metil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 20 1-(1-{8-[2,4-bis(metiloxi)pirimidin-5-il]-9-etil-9H-purin-6-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 N-[(2-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil)metil]naftaleno-2-sulfonamida;
 9-metil-6-(4-{4-(metiloxi)fenil}sulfonil)piperazin-1-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 1-[4-({4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}sulfonil)fenil]etanona;
 6-(4-{4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina;
 25 2-[[4-{4-[9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-il]piperazin-1-il}fenil]oxi]metil]quinolina;
 9-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-N-(2-feniletil)-9H-purina-8-carboxamida;
 1-[1-(8-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil)-9-metil-9H-purin-6-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 N-(ciclopropilmetil)-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]-9-metil-9H-purina-8-carboxamida;
 30 6-(4-(((4,5-dimetil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-9-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina; o
 1'-(8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.
 22. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 mezclada con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
 23. Un método in vitro para inhibir PI3K delta, que comprende poner en contacto la PI3K delta con una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21.
 35 24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para uso en el tratamiento de una enfermedad modulada por PI3K delta en un mamífero.
 25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para uso en el tratamiento del cáncer mediado por PI3K delta en un mamífero.
 40 26. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:
 (a) tratar un compuesto de fórmula 1 con una base y R¹X¹, para formar un compuesto de fórmula 2, en donde X es halo u OTf, y X¹ es halo, O-Ms, OTs;



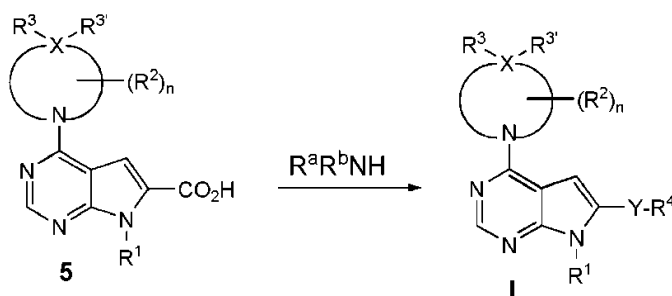
(b) calentar un compuesto de fórmula 2 con el compuesto 3 en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula 4;



5 (c) calentar un compuesto de fórmula 4 en un disolvente aprótico polar en presencia de una base para proporcionar el ácido carboxílico de fórmula 5;

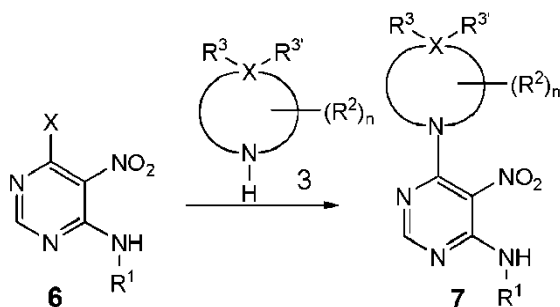


10 (d) amidar o esterificar el ácido carboxílico de fórmula 5 con R^aR^bNH o R^cOH para formar un compuesto de fórmula I en donde YR_4 es $C(=O)-NR^aR^b$ o $C(=O)-OR^c$, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo o alquilenocicloalquilo, o uno de R^a y R^b es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alquilenocicloalquilo, y el otro es alquilo C_1-C_6 o NH_2 ; y R^c es alquilo C_1-C_6 .

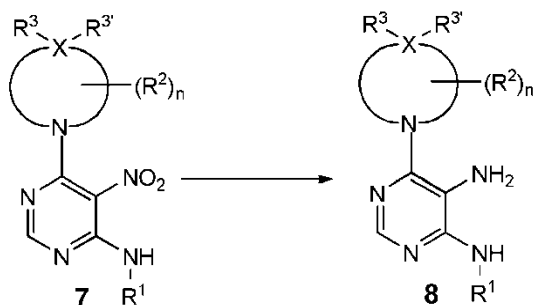


27. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

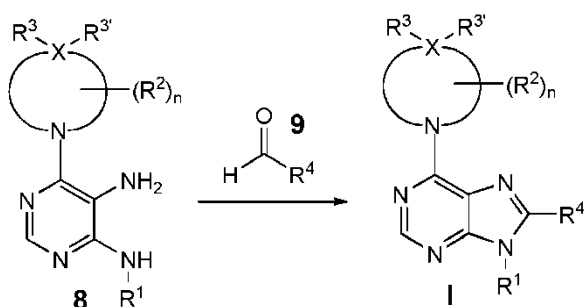
15 (a) tratar un compuesto de fórmula 6 con un compuesto de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 7, en donde X es halo u OTf;



(b) reducir el compuesto de fórmula 7 para formar el compuesto de fórmula 8;



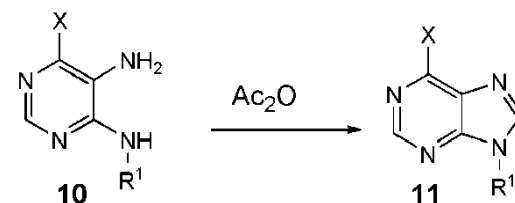
(c) tratar un compuesto de fórmula 8 con un aldehído de fórmula 9 para formar un compuesto de fórmula I, en donde Y está ausente y R⁴ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.



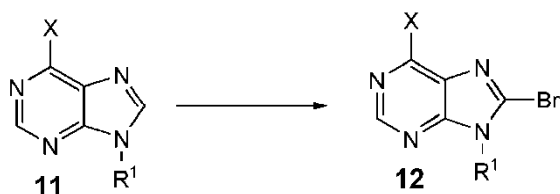
5

28. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

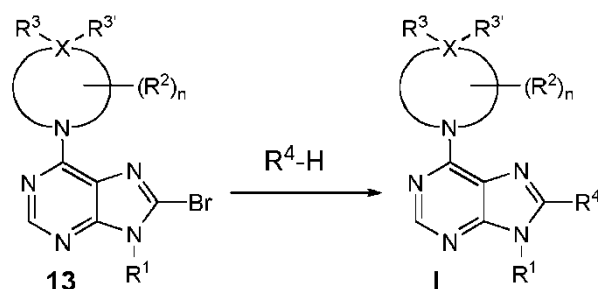
(a) tratar un compuesto de fórmula 10 con un anhídrido acético para formar un compuesto de fórmula 11, en donde X es halo u OTf;



(b) tratar el compuesto de fórmula 11 con una base y 1,2 dibromotetracloroetano para formar el compuesto de fórmula 12;



(c) tratar un compuesto de fórmula 13 con R⁴-H en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula I, en donde Y está ausente y R⁴ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.



15

29. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para uso como medicamento.