

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 221**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2010** **PCT/EP2010/005858**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011** **WO11047770**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2010** **E 10757576 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017** **EP 2491036**

54 Título: **Derivados de 6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina 1,4-sustituidos como inhibidores de la fosfoinositida-3-cinasa (PI3K) para el tratamiento de alergias y asma**

30 Prioridad:

19.10.2009 DE 102009049679

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2017

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

BUCHSTALLER, HANS-PETER;
EMDE, ULRICH;
KLEIN, MARKUS;
ESDAR, CHRISTINA y
BOMKE, JOERG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 644 221 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina 1,4-sustituidos como inhibidores de la fosfoinositida-3-cinasa (PI3K) para el tratamiento de alergias y asma.

Antecedentes de la invención

- 5 La invención se basaba en el objetivo de encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquéllos que pueden usarse para la preparación de fármacos.

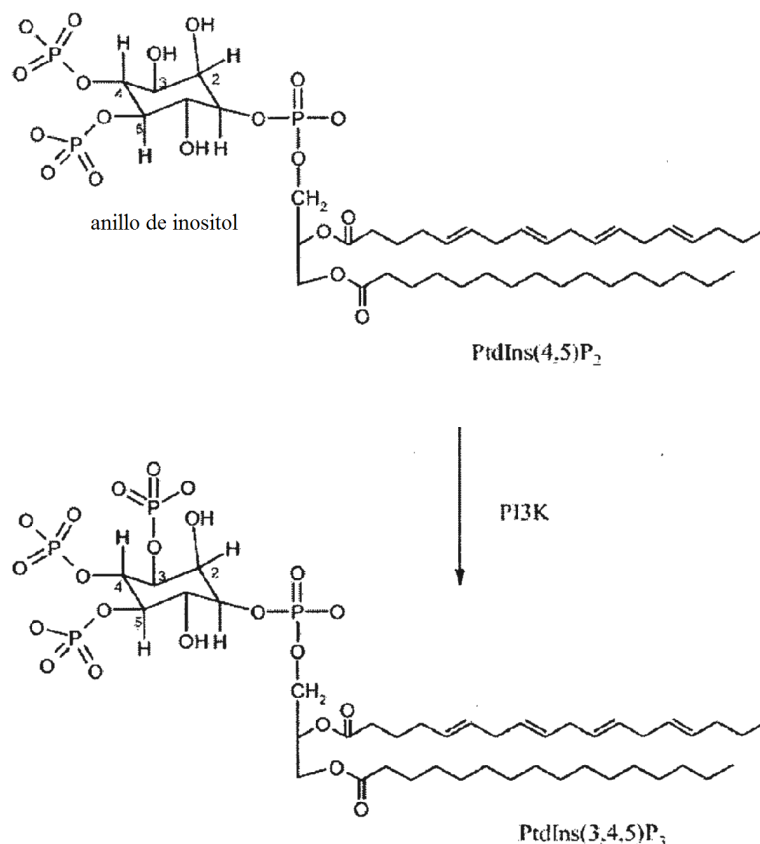
La presente invención se refiere a compuestos y divulga su uso para la modulación, en particular para la inhibición de la actividad o función de la familia de las fosfoinositid-3'-OH-cinasas (a continuación PI3-cinasas), de manera conveniente PI3K α , PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ . La presente invención se refiere de manera conveniente a derivados de
10 pirazolopirimidinas para su uso en el tratamiento de uno o varios estados patológicos, seleccionados de: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Las membranas celulares ponen a disposición un gran almacén para mensajeros químicos secundarios, a los que
15 pueden recurrirse en una serie de vías de transducción de señales. Con respecto a la función y regulación de enzimas efectoras en vías de señalización de fosfolípidos generan estas enzimas mensajeros químicos secundarios a partir de las agrupaciones de fosfolípidos de membrana. Las PI3-cinasas de la clase I (por ejemplo PI3K α) son enzimas cinasa con doble especificidad, es decir éstas muestran tanto actividad lípido-cinasa (fosforilación de fosfoinositidas) como también actividad proteína-cinasa, de la que se mostró que ésta puede fosforilar proteína como
20 sustrato, incluyendo la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular. Estas enzimas de la acción de señalización de fosfolípidos se activan mediante distintas señales extracelulares, tales como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones célula-célula), hormonas, citocinas, virus, y neurotransmisores, tal como se describen a continuación en el esquema I, y también mediante la regulación intracelular mediante otras moléculas de acción de señalización (*cross-talk*, pudiendo activar la señal original algunas vías paralelas, que transfieren señales
25 a PI3K en una segunda etapa mediante acontecimientos de acción de señalización intracelulares), como por ejemplo pequeñas GTPasas, cinasas, o fosfatasas. La regulación intracelular puede producirse también debido a una expresión aberrante o falta de expresión de oncogenes celulares o supresores tumorales. Las vías de señalización de fosfolípido de inositol (fosfoinositida) intracelulares comienzan con la activación de moléculas de acción de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimerización de receptores, transactivación mediante un receptor heterólogo (por ejemplo tirosina cinasa de receptor) y con el reclutamiento y la activación de PI3K, incluyendo la
30 participación del receptor transmembrana unido a proteína G, que está integrado en la membrana plasmática.

PI3K convierte el fosfolípido de membrana PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃, que actúa como mensajero químico secundario. PI y PI(4)P son igualmente sustratos de PI3K y pueden fosforilarse o convertirse en PI3P o bien PI(3,4)P₂. Además
35 pueden transformarse estas fosfoinositidas mediante fosfatasas 5'-específicas y 3'-específicas en otras fosfoinositidas, de modo que la actividad enzimática de PI3K o bien directa o indirectamente conduce a la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinositida, que actúan como mensajeros químicos secundarios en vías de transducción de señales intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22(7) pág. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck *et al*; Chem. Rev. 101(8) pág. 2365-80 (2001) por Leslie *et al* (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p, 615-75 (2001) por Katso *et al*. y Cell. Mol. Life Sci. 59(5) pág. 761-79 (2002) por Toker *et al*.). Múltiples isoformas de PI3K, que se categorizan por sus subunidades catalíticas, su regulación mediante correspondientes subunidades reguladoras,
40 patrones de expresión y funciones específicas de señal (p110 α , β , δ y γ), realizan esta reacción enzimática (Exp. Cell. Res. 25 (1) pág. 239-54 (1999) por Vanhaesebroeck y Katso *et al*., 2001, véase anteriormente).

Las isoformas p110 α y β muy relacionadas se expresan de manera ubicua, mientras que δ y γ se expresan de
45 manera específica en el sistema hematopoyético, en las células del músculo liso, miocitos y células endoteliales (Trends Biochem. Sci. 22(7) pág. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck *et al*.). Su expresión puede regularse también de manera inducible dependiendo del tipo de tejido celular y estímulos así como de manera correspondiente a la respectiva enfermedad. La capacidad de inducción de la expresión de proteínas comprende la síntesis de proteínas así como la estabilización de proteínas, que se regula en parte mediante asociación con subunidades reguladoras.

Hasta ahora se han identificado ocho PI3K de mamífero, que se clasifican en base a la homología de secuencias,
50 estructura, asociados de unión, modo de activación y preferencia por el sustrato en 3 clases principales (I, II y III). Pueden fosforilarse in vitro PI3K de la clase I fosfatidilinositol (PI), 4-fosfato de fosfatidilinositol (PI4P) y 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PI(4,5)P₂), de modo que se obtienen 3-fosfato de fosfatidilinositol (PI3P), 3,4-bisfosfato de fosfatidilinositol (PI(3,4)P₂, o bien 3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol (PI(3,4,5)P₃). Las PI3K de la clase II fosforilan PI y 4-fosfato de fosfatidilinositol. Las PI3K de la clase III pueden fosforilar sólo PI (Vanhaesebroeck *et al*., 1997, véase
55 anteriormente; Vanhaesebroeck *et al*., 1999, véase anteriormente y Leslie *et al*, 2001, véase anteriormente).

Esquema I: Conversión de PI(4,5)P₂ en PIP₃

Tal como se visualiza en el esquema I anteriormente, las fosfoinositida-3-cinasas (PI3K) fosforilan el hidroxilo del tercer átomo de carbono en el anillo de inositol. La fosforilación de las fosfoinositidas, que transforma PtdIns en 3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃), PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P, da como resultado mensajeros químicos secundarios para distintas vías de transducción de señales, tal como son esenciales éstas entre otras cosas para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, transposición del citoesqueleto, modificaciones de la forma celular, tráfico de vesículas y ruta metabólica (Katso *et al.*, 2001, véase anteriormente y Mol. Med. Today 6(9) pág. 347-57 (2000) por Stein). Los receptores acoplados a proteína G median la activación de la fosfoinositid-3'-OH-cinasa a través de pequeñas GTPasas, tales como Gβγ y Ras, y en consecuencia desempeña la acción de señalización de PI3K un papel central en el desarrollo y coordinación de la polaridad celular y de la organización dinámica del citoesqueleto - que juntos facilitan la fuente de accionamiento para el movimiento celular.

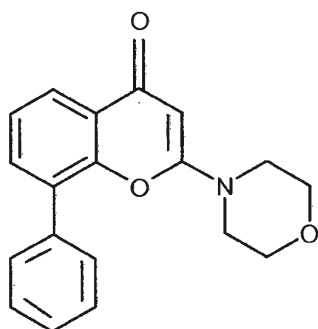
La quimiotaxis - el movimiento dirigido de células hacia un gradiente de concentración de feromonas químicas, que se designan también como quimiocinas, toma parte también en muchas enfermedades importantes, tales como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y cicatrización (Immunol. Today 21(6) pág. 260-4 (2000) por Wyman *et al.*; Science 287(5455) pág. 1049-53 (2000) por Hirsch *et al.*; FASEB J. 15(11) pág. 2019-21(2001) por Hirsch *et al.* y Nat. Immunol. 2(2) pág. 108-15 (2001) por Gerard *et al.*).

Los avances con planteamientos genéticos y herramientas farmacológicas han proporcionado conocimientos de las vías de señalización y moléculas, que facilitan la quimiotaxis en reacción a detectores acoplados a proteína G, activados mediante feromonas químicas. La PI3-cinasa, que es responsable de la generación de estos productos de acción de señalización fosforilados, se identificó originariamente como actividad que está asociada con oncoproteínas virales y tirosina cinasas del factor de crecimiento que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou *et al.*, Trends Cell Biol. 2 pág. 358-60 (1992)). Sin embargo, estudios bioquímicos más nuevos han dado como resultado que las PI3-cinasas de la clase I (por ejemplo la isoforma de clase IB PI3Kγ) son enzimas cinasa doblemente específicas, lo que significa que presentan tanto actividad lípido-cinasa como también proteína-cinasa, de lo que se mostró que ésta puede fosforilar otras proteínas como sustratos así como puede autofosforilarse como mecanismo regulador intramolecular.

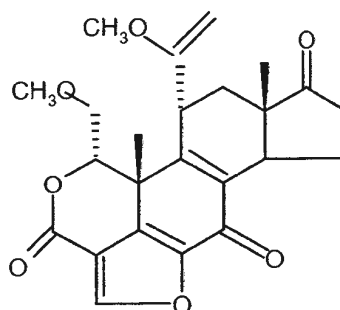
La activación de PI3-cinasa toma parte, por tanto, probablemente en las distintas respuestas celulares, incluyendo el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis (Parker *et al.*, *Current Biology*, 5 pág. 577-99 (1995); Yao *et al.*, *Science*, 267 pág. 2003-05 (1995)). Las PI3-cinasas parecen tomar parte en una serie de aspectos de la activación de leucocitos. Una actividad PI3-cinasa asociada a p85 está asociada, en virtud de los resultados, físicamente con el dominio del citoplasma de CD28, lo que es una importante molécula co-estimuladora para la activación de células T mediante antígeno (Pages *et al.*, *Nature*, 369 pág. 327-29 (1994); Rudd, *Immunity* 4 pág. 527-34 (1996)). La activación de células T mediante CD28 reduce el umbral para la activación mediante antígeno y aumenta el nivel y la duración de la reacción proliferativa. Estas acciones van acompañadas de un aumento de la transcripción de una serie de genes, tal como entre otros interleucina-2 (IL2), un importante factor de crecimiento de células T (Fraser *et al.*, *Science* 251 pág. 313-16 (1991)). Si se muta CD28 de modo que ya no puede interaccionar con PI3-cinasa, fracasa la iniciación de la producción de IL-2, lo que insinúa un papel decisivo para PI3-cinasa en la activación de células T. PI3K γ se ha identificado como mediador de la regulación dependiente de G- β - γ de la actividad de JNK, y G- β - γ son subunidades de proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273(5) pág. 2505-8 (1998)). Los procesos celulares, en los que PI3K desempeñan un papel esencial, comprenden la supresión de la apoptosis, reorganización del esqueleto de actina, crecimiento de miocitos cardiacos, estimulación de la glicogensintasa mediante insulina, cebado de neutrófilos mediado por TNF α y generación de superóxido y la migración de leucocitos y adhesión de células endoteliales.

Por Laffargue *et al.*, *Immunity* 16(3) pág. 441-51 (2002) se ha descrito que PI3K γ transmite señales inflamatorias a través de distintos receptores acoplados a G(i), y que es decisiva para la función de mastocitos, estímulos en relación con leucocitos, así como la inmunología, incluyendo citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (*J. Cell. Sci.* 114(Pt 16) pág. 2903-10 (2001) por Lawlor *et al.*; Laffargue *et al.*, 2002, véase anteriormente y *Curr. Opin. Cell Biol.* 14(2) pág. 203-13 (2002) por Stephens *et al.*).

Ciertos inhibidores específicos frente a algunos miembros de una familia de enzimas proporcionan herramientas inestimables para la descodificación de las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (véase a continuación), se han usado en gran medida como inhibidores de la PI3-cinasa. Estos compuestos son inhibidores de la PI3K no específicos, dado que no diferencian entre los cuatro miembros de las PI3-cinasas de la clase I. Los valores Cl_{50} de wortmanina frente a cualquiera de las distintas PI3-cinasas de la clase I se encuentran por ejemplo en el intervalo de 1 a 10 nM. De manera correspondiente son los valores Cl_{50} para LY294002 frente a cualquiera de estas PI3-cinasas aproximadamente de 15 a 20 μ M (Fruman *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.*, 67, pág. 481-507 (1998)), además tiene valores Cl_{50} de 5 - 10 μ M con respecto a proteína CK2-cinasa y una actividad ligeramente inhibidora con respecto a fosfolipasas. Wortmanina es un metabolito fúngico, que inhibe de manera irreversible la actividad PI3K mediante unión covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K mediante wortmanina elimina la posterior reacción celular al factor extracelular. Los neutrófilos reaccionan, por ejemplo, a la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) mediante estimulación de PI3K y síntesis de PtdIns (3, 4, 5)P $_3$. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio, que participa en la destrucción de los neutrófilos de los microorganismos invasores. El tratamiento de los neutrófilos con wortmanina impiden la reacción de estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, p. 4960-64 (1994)). Realmente muestran estos experimentos con wortmanina, así como otra prueba experimental, que la actividad PI3K en células de la línea hematopoyética, en particular neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, toman parte en muchas de las reacciones inmunitarias no de recuerdo, que van acompañadas de inflamación aguda y crónica.



LY294002



wortmanina

Basándose en estudios con wortmanina existe una prueba de que es necesaria la función PI3-cinasa también para algunos aspectos de la acción de señalización de leucocitos mediante receptores acoplados a proteína G (Thelen *et al.*, 1994, véase anteriormente). Además se mostró que wortmanina y LY294002 bloquean la migración de

neutrófilos y la liberación de superóxido. Los derivados de benzofurano que inhiben la carboxigenasa se han divulgado por John M. Janusz *et al.*, en J. Med. Chem. 1998; vol. 41, n.º 18.

Se entiende entretanto bien que la desregulación de oncogenes y genes supresores tumorales contribuyen a la formación de tumores malignos, por ejemplo a través del aumento del crecimiento celular y la proliferación o un aumento de la supervivencia celular. Se sabe ahora también que alas vías de señalización, que se median mediante la familia PI3K, desempeñan un papel central en una serie de procesos celulares, tal como entre otras cosas en la proliferación, y la supervivencia, y la desregulación de estas vías es un factor causal en un amplio espectro de enfermedades de cáncer en seres humanos y otras enfermedades (Katso *et al.*, Annual Rev. Cell Dev. Biol, 2001, 17: 615-617 y Foster *et al.*, J. Cell Science. 2003, U6: 3037-3040).

PI3K de la clase I es un heterodímero, que está constituido por una subunidad p110 catalítica y una subunidad reguladora, y la familia está subdividida basándose en los asociados reguladores y los mecanismos de regulación adicionalmente en enzimas de la clase Ia y clase Ib. Las enzimas de la clase Ia están constituidas por tres subunidades catalíticas distintas (p110 α , p110 β , y p110 γ), que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ), pudiendo interaccionar todas las subunidades catalíticas con todas las subunidades reguladoras, de modo que se obtienen distintos heterodímeros. La PI3K de la clase Ia se activan generalmente en reacción a la estimulación por el factor de crecimiento de la tirosina cinasa de receptor a través de la interacción de la subunidad de dominios SH2 reguladora con restos de fosfotirosina específica del receptor activado o proteínas de adaptador, como IRS-1. Pequeñas GTPasas (por ejemplo ras) toman parte igualmente en la activación de PI3K junto con la activación de la tirosina cinasa de receptor. Tanto p110 α como también p110 β toman parte de manera constitutiva en todos los tipos de célula, mientras que la expresión de p110 δ está mucho más limitada a poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. La única enzima de la clase Ib está constituida por el contrario por una subunidad p110 γ catalítica, que interacciona con una subunidad p101 reguladora. La enzima de la clase Ib se activa además mediante sistemas de receptor acoplado a proteína G (GPCR), y su expresión parece estar limitada a leucocitos.

Entretanto, una prueba clara muestra que las enzimas PI3K de la clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en una gran multitud de enfermedades cancerígenas humanas, y concretamente o bien directa o indirectamente (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). La subunidad p110 α está amplificada por ejemplo en algunos tumores, como por ejemplo en tumores ováricos (Shayesteh, *et al.*, Nature Genetics, 1999, 21: 99-102) y cérvix (Ma *et al.*, Oncogene, 2000, 19: 2739-2744). Últimamente se han relacionado mutaciones activadoras en p110 α (gen PIK3CA) con distintos otros tumores, tales como por ejemplo tumores de colon y mama y pulmón (Samuels, *et al.*, Science, 2004, 304, 554). Las mutaciones relacionadas con tumor en p85 α se han identificado igualmente en enfermedades cancerígenas, tales como cáncer de ovario y colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). Además de efectos directos, la activación de la PI3K de la clase I probablemente toma parte en acontecimientos tumorigénicos, que se producen aguas arriba de vías de señalización, por ejemplo por medio de activación dependiente de ligandos o independiente de ligandos de tirosina cinasas del receptor, sistemas de GPCR o integrinas (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Ejemplos de tales vías de señalización situadas aguas arriba comprenden la sobreexpresión de la tirosina-cinasa de receptor Erb2 en una serie de tumores, que conducen a la activación de vías mediadas por PI3K (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, Jj), 6102-6114) y la sobreexpresión del oncogen Ras (Kauffmann-Zeh *et al.*, Nature, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3K de la clase Ia pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis, que se originan mediante distintos acontecimientos de señalización situados aguas abajo. La pérdida de función de la fosfatasa de supresor tumoral de PTEN, que cataliza la conversión de PI(3,4,5) P_3 de vuelta a PI(4,5) P_2 , está asociada por ejemplo con un rango muy amplio de tumores a través de la desregulación de la producción de PI(3,4,5) P_3 mediada por PI3K (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Además, el aumento de las acciones de otros acontecimientos de señalización mediados por PI3K contribuye probablemente a una serie de enfermedades cancerígenas, por ejemplo mediante activación de AKT (Nicholson and Andeson, Cellular Signaling, 2002, 14, 381-395).

Además de un papel en la mediación de la acción de señalización de la proliferación y supervivencia en células tumorales existe una buena prueba de que las enzimas PI3K de la clase I también contribuyen a la tumorigénesis y concretamente a través de su función en células estromales asociadas a tumores. La acción de señalización de PI3K desempeña como es sabido un importante papel en la mediación de acontecimientos angiogénicos en células endoteliales en reacción a factores proangiogénicos tales como VEGF (abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Dado que las enzimas PI3K de la clase I también toman parte en la movilidad y la migración (Sawyer, Expert Opinion investing. Drugs, 2004, 13, 1-19), se supone que los inhibidores de PI3K facilitan un uso terapéutico a través de la inhibición de invasión de células tumorales y metástasis.

La síntesis de pequeños compuestos que inhiban, regulen y/o modulen de manera específica la transducción de señales de las P13-cinasas, es por tanto deseable y un objetivo de la presente invención.

Se encontró que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales tienen con buena compatibilidad propiedades farmacológicas muy valiosas. Se encontró que los compuestos de acuerdo con la invención son

inhibidores de las fosfoinositida-3-cinasas (PI3K). Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben lípido-cinasas, en particular PI3K, mTOR and DNA-PK. Si se inhibe la enzima fosfoinositida-3-cinasa (PI3K) mediante un compuesto de acuerdo con la invención, PI3K no puede ejercer sus acciones enzimáticas, biológicas y/o farmacológicas. Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados, por tanto, para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 son adecuados en particular como fármaco para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 inhibidores de una o varias fosfatoinositida-3-cinasas (PI3Ks), de manera conveniente fosfatoinositida-3-cinasa γ (PI3K γ), fosfatoinositida-3-cinasa α (PI3K α), fosfatoinositida-3-cinasa β (PI3K β), y/o fosfatoinositida-3-cinasa δ (PI3K δ).

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 son adecuados para la modulación, en particular para la inhibición de la actividad de fosfatoinositida-3-cinasas (PI3K), de manera conveniente fosfatoinositida-3-cinasa (PI3K α). Por tanto son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención también para el tratamiento de alteraciones que se medien por PI3K. El tratamiento incluye la modulación - en particular la inhibición o la regulación por disminución - de fosfatoinositida-3-cinasas.

Preferentemente se usan los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento de una alteración que se selecciona de esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección o inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía, o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, mal funcionamiento de los miocitos cardíacos, tensión sanguínea elevada o vasoconstricción.

Preferentemente son adecuados los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección o bien inflamación cerebral, tal como meningitis o encefalitis.

Preferentemente son adecuados los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como entre otros esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía o estados isquémicos.

Preferentemente son adecuados los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, mal funcionamiento de los miocitos cardíacos, tensión sanguínea elevada o vasoconstricción.

Preferentemente son adecuados los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis tras choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, apoplejía, estados isquémicos, isquemia-reperusión, agregación o bien activación plaquetaria, atrofia o bien hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido cancerígeno, angiogénesis, invasión-metástasis, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, septicemia, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón e inflamación de las vías respiratorias en el pulmón.

Dado que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de PI3-cinasa, en particular los compuestos que inhiben PI3K α o bien de manera selectiva o junto con una o varias de PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ , éstos presentan usos terapéuticos en el tratamiento de cáncer.

Además pueden usarse los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en caso de ciertas quimioterapias para cáncer existentes, y/o pueden usarse para restablecer la actividad de ciertas quimioterapias y radioterapias para cáncer existentes.

Además pueden usarse los compuestos de fórmula I para el aislamiento y para el estudio de la actividad o expresión de PI3-cinasa. Puede mostrarse que los compuestos de acuerdo con la invención presentan en un modelo de tumor de xenotrasplante una acción antiproliferativa *in vivo*. Los compuestos de acuerdo con la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para la inhibición del crecimiento tumoral, para la reducción de la inflamación que acompaña a una enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de

injerto o daño neurológico debido a la reparación tisular etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa en el presente documento, se usa el término “tratar” como referencia tanto al impedimento de enfermedades como también al tratamiento de afecciones existentes previamente. El impedimento de la proliferación se consigue mediante administración de los compuestos de acuerdo con la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para el impedimento del crecimiento tumoral, impedimento del crecimiento metastásico, la reducción de restenosis que acompaña a cirugía cardiovascular etc. Como alternativa se usan los compuestos para el tratamiento enfermedades persistentes mediante estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

Al huésped o paciente puede pertenecer cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente ser humano; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganados vacunos, perros, gatos etc. Los modelos animales son interesantes para estudios experimentales, facilitando éstos un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una determinada célula frente al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente se combina un cultivo de la célula con un compuesto de acuerdo con la invención con distintas concentraciones durante un periodo de tiempo que sea suficiente para permitir a los agentes activos que induzcan la muerte celular o que inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para la prueba *in vitro* pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Las células viables que permanecen tras el tratamiento se cuentan entonces. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, del estado del paciente etc. Normalmente es suficiente una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular indeseada en el tejido diana, mientras que se mantenga la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa en general hasta que exista una reducción considerable, por ejemplo al menos aprox. el 50 % de la reducción de la carga celular y puede continuarse hasta que esencialmente ya no se detecten células indeseadas en el organismo.

Para la identificación de una vía de transferencia de señales y para la detección de interacciones entre distintas vías de transferencia de señales se desarrollaron por distintos científicos modelos adecuados o sistemas de modelos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transferencia de señales pueden usarse compuestos de interacción, para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también como reactivos para someter a prueba las vías de transferencia de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad cinasa es una técnica bien conocida por el experto. Los sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielina básica se han descrito en la bibliografía (por ejemplo Campos-Gonzalez, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición distintos sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo FlashPlate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En cuestión, un compuesto inhibidor no puede detectar o puede una señal radioactiva reducida. Además son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) como procedimientos de ensayo (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA no radioactivo usan anticuerpos fosfo-específicos (fosfo-Ac). El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede detectarse con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

Estado de la técnica

Los derivados de imidazol(ona) se han divulgado en: los documentos WO 2008/094556, WO 2005/105790, WO 2004/026859, WO2003/035638 y WO 9638421.

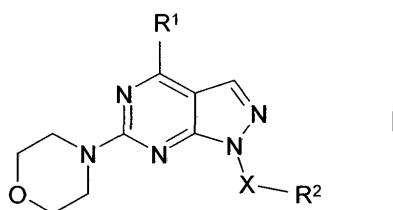
Los derivados de pirazina y su uso como inhibidores de PI3K se han divulgado en el documento WO 2007/023186 A1. Los derivados de piridopirimidinas se han divulgado en el documento WO 2009/039140 A1 como inhibidores de PI3-cinasa. Los derivados de quinoxalina se han divulgado en el documento WO 2008/127594 como inhibidores de PI3K.

W. Link *et al.* describen otros derivados de pirazolopirimidinas como inhibidores de PI3-cinasa en Journal of Biological Chemistry, tomo 284, n.º 41, páginas 28392-28400. El documento WO 2008/115974 A2 divulga otros derivados de pirazolopirimidinas como inhibidores de PI3-cinasa. El documento WO 2009/045174 A1 divulga otros

- derivados de 2-morfolinilpurina como inhibidores de PI3-cinasa. El documento WO 2008/063232 A2 divulga otros derivados de pirazolopirimidinas como inhibidores de cinasa. Database Registry, Chemical Abstracts Service; n.º de acceso 887456-06-6 describe 1-metil-4,6-di-4-morfolinil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinas. Database Registry, Chemical Abstracts Service; n.º de acceso 897620-67-6 describe 4-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-(4-morfolinil)-1-fenil-1 H-pirazolo[3,4-d]pirimidinas. Database Registry, Chemical Abstracts Service; n.º de acceso 921043-35-8 describe 1-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1-piperidinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinas. Database Registry, Chemical Abstracts Service; n.º de acceso 1031635-44-5 describe 1-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1-pirrolidinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinas. Database Registry, Chemical Abstracts Service; n.º de acceso 1111261-85-8-6 describe 1-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-6-(4-morfolinil)-1 H-pirazolo[3,4-d]pirimidinas.
- 10 Database Registry, Chemical Abstracts Service; n.º de acceso 1111262-03-3-6 describe 4-(4-etil-1-piperazinil)-1-metil-6-(4-morfolinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinas.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales de acuerdo con la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



- 15 en la que significan

- R¹ Ar o Het¹,
 R² H, Hal, Ar, Het, CN, NO₂, NH₂, OH, OA, OAr, OHet, SH, COA, COAr, COHet, S(O)_mA, S(O)_m(CH₂)_nAr, S(O)_m(CH₂)_nHet, NHA, NHAr, NHHet, NAA', COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', CONH(CH₂)_nAr, CONA(CH₂)_nAr, CONH(CH₂)_nHet, CONA(CH₂)_nHet, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NH(CH₂)_nAr, SO₂NA(CH₂)_nAr, SO₂NH(CH₂)_nHet, SO₂NA(CH₂)_nHet, NHCOA, NACOA', NHCO(CH₂)_nAr, NACO(CH₂)_nAr, NHCO(CH₂)_nHet, NACO(CH₂)_nHet, NHSO₂A, NASO₂A', NHSO₂(CH₂)_nAr, NASO₂(CH₂)_nAr, NHSO₂(CH₂)_nHet, NASO₂(CH₂)_nHet, NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet, NHCONHA, NHCONHAr o NHCONHHet,
- 20 X falta o alquileo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que pueden estar sustituidos 1-7 átomos de H por OH, F y/o Cl, y/o pueden estar sustituidos uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes por O, NH, NA', S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH, o cicloalquilo con 3-7 átomos de C,
- 25 A, A' en cada caso de manera independientemente entre sí alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que pueden estar sustituidos 1-7 átomos de H por F y/o Cl, y/o pueden estar sustituidos uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes por O, NH, NA', S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH, o
- 30 alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
- Het, Het¹ en cada caso de manera independientemente entre sí un heterociclo de uno o dos núcleos saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con A, OA, OH, SH, S(O)_mA, Hal, NO₂, CN, COA, COOA, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, (CH₂)_nNR⁴R⁵, OCONR⁴R⁵, NR⁴COR⁵, NR⁴SO₂R⁵, NR⁴CONR⁴R⁵, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- 35 Ar fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con A, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, SH, S(O)_mA, Hal, NO₂, CN, COA, COOH, COOA, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, (CH₂)_nNR⁴R⁵, OCONR⁴R⁵, NR⁴COR⁵, NR⁴SO₂R⁵, NR⁴CONR⁴R⁵,
- 40 R⁴, R⁵ en cada caso de manera independientemente entre sí H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que pueden estar sustituidos 1-5 átomos de H por F y/o Cl, y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes puede estar sustituidos por O, NH o NA',
- Hal F, Cl, Br o I,
- 45 m 0, 1 o 2,
- n 0, 1, 2, 3 o 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- El objeto de la solicitud se refiere a la definición de las reivindicaciones; cualquier divulgación que trascienda del alcance de las reivindicaciones, sirve sólo para fines de información.

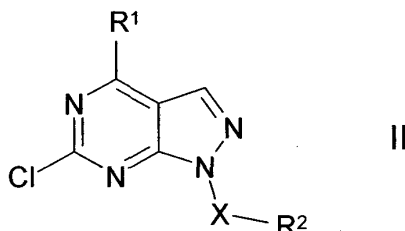
Por compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se entiende también los hidratos y solvatos de estos compuestos. Son objeto de la invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entiende adiciones de moléculas de disolvente inerte a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción contraria. Los solvatos son por ejemplo mono- o dihidratos o alcoholatos. Por derivados que pueden usarse farmacéuticamente se entiende por ejemplo las sales de los compuestos de acuerdo con la invención. Por derivados de profármaco se entiende compuestos de fórmula I modificados con por ejemplo grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se disocian en el organismo rápidamente para dar los compuestos de acuerdo con la invención eficaces. A esto pertenecen también derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se ha descrito esto por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o de un principio activo farmacéutico, que produce una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que se busca o se aspira por ejemplo por un investigador o médico.

Además significa la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" una cantidad que, en comparación con un correspondiente sujeto que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: tratamiento de curación, curación, prevención o eliminación mejorados de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la reducción del progreso de una enfermedad, de una afección o de una alteración. La designación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para elevar la función fisiológica normal.

Se ha divulgado también el uso de mezclas de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera especialmente preferente se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales así como un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



en la que X, R¹, R² tienen los significados correspondientes en la reivindicación 1, con morfolina

y/o

se convierte una base o ácido de fórmula I en una de sus sales.

Anteriormente y a continuación tienen los restos X, R¹, R² los significados indicados en la fórmula I, siempre que no esté indicado de manera expresa otra cosa.

A, A' significan en cada caso de manera independientemente entre sí alquilo, son no ramificados (lineales) o ramificados y tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A, A' significan preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferentemente por ejemplo trifluorometilo. A, A' significan de manera muy especialmente preferente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R² significa preferentemente H, Het, OH, OA, COHet, NH₂, NHA, NAA', COOH, COOA, CONH₂, CONHA o CONAA'. X significa preferentemente una unión ("ausencia") o alquileo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, tales como metileno, etileno, propileno o butileno.

Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-

metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo', o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, más preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa de manera especialmente preferente fenilo sustituido una, dos o tres veces con $(CH_2)_nOA$ y/o $(CH_2)_nOH$.

Het, Het¹ significan, en cada caso de manera independientemente entre sí, a pesar de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo. Los restos heterocíclicos pueden estar también parcialmente hidrogenados.

Het significa de manera especialmente preferente un heterociclo saturado de un núcleo con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o sustituido una o dos veces con A, S(O)_mA, COA y/o =O (oxígeno de carbonilo). Het significa de manera muy especialmente preferente piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo o tiomorfolinilo, pudiendo estar sustituidos los restos también una o dos veces con A, S(O)_mA, COA y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het¹ significa de manera especialmente preferente un heterociclo aromático de uno o dos núcleos con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con A y/o $(CH_2)_nNR^4R^5$. Het¹ significa de manera muy especialmente preferente piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, imidazo-piridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolo-piridinilo, pudiendo estar sustituidos los restos también una o dos veces con A y/o $(CH_2)_nNR^4R^5$.

R⁴, R⁵ significan preferentemente, en cada caso de manera independientemente entre sí H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

n significa preferentemente 0, 1 o 2.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, sin embargo también I, de manera especialmente preferente F o Cl.

Para toda la invención se aplica que todos los restos que aparecen de manera múltiple pueden ser iguales o distintos, es decir son independientemente entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto aparecen en distintas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Los compuestos de fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se preparan por lo demás según procedimientos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las bibliografías básicas como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y concretamente en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para las conversiones mencionadas. A este respecto pueden usarse también variantes de por sí conocidas, no mencionadas en más detalle en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferentemente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con morfina.

La conversión se realiza en condiciones estándares. El tiempo de reacción se encuentra dependiendo de las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30 ° y

140 °C, normalmente entre 0 ° y 100 °C, en particular entre aproximadamente 50 ° y aproximadamente 90 °. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o – monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas tal como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere especialmente dimetoxietano o dioxano.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos de acuerdo con la invención mencionados pueden usarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte comprende la presente invención también el uso de estos compuestos para su uso en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de distintos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según modos de procedimiento conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se preparan en gran parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas debido a que se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición de bases. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metal alcalino, entre estos hidróxidos de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I pertenecen igualmente a esto. En caso de determinados compuestos de fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido debido a que se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente a esto, a las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I pertenecen lo siguiente: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canferato, canfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Además pertenecen a las sales de base de los compuestos de acuerdo con la invención sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro(III), de hierro(II), de litio, de magnesio, de manganeso(III), de manganeso(II), de potasio, de sodio y de cinc, lo que no debe representar sin embargo ninguna limitación. Se prefieren entre las sales mencionadas anteriormente amonio; las sales de metal alcalino sodio y potasio, así como las sales de metal alcalinotérreo calcio y magnesio. A las sales de los compuestos de fórmula I, que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, pertenecen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, entre éstas también de aminas sustituidas que aparecen de manera natural, de aminas cíclicas así como de resinas de intercambio de iones básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no debe representar ninguna limitación.

Compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes como alquilhalogenuros (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc.-butilo; dialquilsulfatos (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; alquilhalogenuros (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como arilalquilhalogenuros (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de acuerdo con la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas que son preferentes se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato,

mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual, sin embargo, no debería representar ninguna limitación.

Resultan más preferentes hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

5 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se producen por que la forma de base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, mediante lo cual se presenta de manera habitual la sal. La base libre se puede regenerar de manera habitual por la puesta en contacto de la forma de sal con una base y el aislado de la base libre. Las formas de base libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden siempre a sus respectivas formas de base libres.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminos como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminos orgánicas. Metales preferentes son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminos orgánicas preferentes son N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

15 Las sales de adición de base de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se producen por que la forma de ácido libre se pone en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, mediante lo cual se presenta la sal de manera habitual. El ácido libre se puede regenerar de manera habitual por la puesta en contacto de la forma de sal con un ácido y el aislado del ácido libre. Las formas de ácido libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden siempre a sus respectivas formas de ácido libres.

20 Si el compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente inocuas, entonces la invención también comprende múltiples sales. Entre formas de sales múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloreuro, lo cual, sin embargo, no debería representar ninguna limitación.

25 En cuanto a lo mencionado anteriormente, se observa que por la expresión «sal farmacéuticamente inocua» en el presente contexto debe entenderse una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de una de sus sales, especialmente cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de cualquier otra forma de sal de la sustancia activa que se usó anteriormente confiere a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente inocua de la sustancia activa también puede otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

30 Aparte de eso, el objeto de la invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y esteroisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como, dado el caso, excipientes y/o sustancias auxiliares.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden ofrecerse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Una tal unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ofrecerse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosificación preferentes son aquellas que, como se ha indicado anteriormente, contienen una dosis diaria o dosis parcial o una fracción correspondiente de la misma de una sustancia activa. Además, tales formulaciones farmacéuticas se pueden preparar con un procedimiento generalmente conocido en el área farmacéutica.

40 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse con todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica al reunirse, por ejemplo, la sustancia activa con el o los excipiente(s) o sustancia(s) auxiliar(es).

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden presentarse como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o mousses comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, se pueden combinar los componentes de sustancia activa con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otras cosas. Los polvos se preparan al triturar el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclarse con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo, pueden estar presentes un aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se preparan al prepararse una mezcla de polvo como se ha descrito anteriormente y llenarse con esto cubiertas de gelatina moldeadas. Deslizantes y lubricantes como, por ejemplo, ácido silícico muy disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden añadirse a la mezcla de polvo antes del proceso de llenado. Un agente disgregante o agente disolvente como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, puede añadirse asimismo para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la toma de la cápsula.

Además, en caso necesario o si se desea, pueden incorporarse a la mezcla asimismo agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes así como colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran almidón, gelatina, azúcares naturales, como, por ejemplo, glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como, por ejemplo, goma arábiga, goma tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otras cosas. Entre los lubricantes usados en estas formas de dosificación figuran el oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otras cosas. Entre los agentes disgregantes figuran, sin estar limitados a estos, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, entre otras cosas. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, al preparar, granular o prensar en seco una mezcla de polvo, añadir un agente lubricante y un agente disgregante y prensar todo para dar lugar a comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara al mezclar el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y, dado el caso, con un aglutinante, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución, como, por ejemplo, parafina, un acelerador de resorción, como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular al humedecerse con un aglutinante, como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros y prensarse a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar por una pastilladora, produciéndose grumos formados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden engrasarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar una adhesión a los moldes de los comprimidos. La mezcla engrasada se prensa entonces para dar lugar a comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y entonces prensarse sin llevar a cabo la etapa de granulación o de compresión en seco directamente para dar lugar a comprimidos. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, que consta de un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede añadir colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosificación diferentes.

Los líquidos orales, como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación, de manera que una cantidad indicada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar al disolverse el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo, entre otras cosas, pueden añadirse agentes solubilizantes y emulsionantes, como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incluirse, dado el caso, en microcápsulas. Las formulaciones también se pueden preparar de manera que la liberación se prolongue o se retarde, como, por ejemplo, por recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera, entre otras cosas.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como sus sales también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de distintos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como las sales de los mismos también pueden suministrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos del producto farmacéutico dirigidos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con restos de palmitoil. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo, ácido poliláctico,

poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliacetal, polidihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, la sustancia activa puede suministrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, como se describe de modo general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

10 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo, de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomadas o cremas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede utilizarse con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. Como alternativa, la sustancia activa puede formularse para formar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

15 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, estando la sustancia activa disuelta o suspendida en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o lavativas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal en las que la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a la nariz. Las formulaciones adaptadas a la administración como spray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden producirse mediante distintos tipos de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray.

35 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral figuran soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo, en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que solo se requiera la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para fines de inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse a base de polvos estériles, granulados y comprimidos.

40 Se entiende que las formulaciones, además de los constituyentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes habituales en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas a la administración oral pueden contener sustancias saborizantes.

45 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, de la condición de la formulación así como de la vía de administración y, finalmente, se determina por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de pecho, se encuentra por lo general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (del mamífero) por día y, de forma más típica, en el intervalo de 1 a 50 10 mg/kg del peso corporal por día. Por lo tanto, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, pudiendo ofrecerse esta cantidad como dosis individual

por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse *per se* como porcentaje de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones similares para el

5

tratamiento de los otros estados de la enfermedad mencionados anteriormente.

Aparte de eso, el objeto de la invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y esteroisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otra sustancia activa del medicamento.

El objeto de la invención también es un conjunto (kit) que consta de envolturas separadas de

- 10 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y esteroisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otra sustancia activa del medicamento.

El conjunto contiene recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente disuelta o de forma liofilizada, respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y esteroisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa del medicamento.

15

Uso

Los presentes compuestos son apropiados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, especialmente para los seres humanos, en el tratamiento de enfermedades.

20

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.

25

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención se usan para la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que está seleccionado de esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, elevación de la presión sanguínea o vasoconstricción.

30

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias, como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis.

35

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas, como, entre otras cosas, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía o estados isquémicos.

40

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, elevación de la presión sanguínea o vasoconstricción.

45

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para el uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis tras choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, apoplejía, estados isquémicos, isquemia-reperusión, agregación/activación plaquetaria, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis invasiva, especialmente melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, sepsis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón e inflamación de las vías respiratorias pulmonares.

50

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para el uso en el tratamiento o prevención de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, estando seleccionado el cáncer de: cerebral (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y tiroides.

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para el uso en el tratamiento o prevención de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, estando seleccionado el cáncer de: leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia.

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para el uso en el tratamiento o prevención de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, estando seleccionado el cáncer de linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T linfoblásticas, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.

La invención se refiere preferentemente a compuestos para el uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, estando seleccionado el cáncer de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer de cuello de útero, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias de cáncer existentes, y/o pueden usarse para restablecer la eficacia de ciertas terapias e irradiaciones de cáncer existentes.

Los compuestos revelados de la fórmula I pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anticancerígenos. Como se usa en este caso, el término «agente anticancerígeno» se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el fin del tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido en este caso puede emplearse como única terapia o, adicionalmente al compuesto de acuerdo con la invención, puede comprender cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como los que se usan en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, mifalano, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomomicina y metramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
- (ii) agentes citostáticos, como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes reguladores por disminución del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de la LHRH o agonistas de la LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasteride;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerígenas (por ejemplo, inhibidores de las metaloproteinasas, como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa;
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, comprenden aquellos anticuerpos anti-factor de crecimiento, anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina o treonina cinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia de los factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de la tirosina cinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6- (3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-

- cloro-4-fluorofenil)-7- (3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de las familias de los factores de crecimiento de los hepatocitos;
- 5 (v) agentes antiangiogénicos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos como los que se revelan en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- 10 (vi) agentes para el daño vascular como Combretastatin A4 y compuestos revelados en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a los blancos indicados antes, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- 15 (viii) fórmulas de terapia génica, incluidas, por ejemplo, fórmulas para remplazar genes alterados, como p53 alterado o BRCA1 o BRCA2 alterados, fórmulas GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por gen), aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima bacteriana nitrorreductasa, así como fórmulas para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la genoterapia de multirresistencia; y
- 20 (ix) fórmulas inmunoterápicas, incluidas, por ejemplo, fórmulas *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas, como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, fórmulas para disminuir la anergia de los linfocitos T, fórmulas que usan células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, fórmulas que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina usando anticuerpos anti-idiotípicos.

Con preferencia, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1		
Agentes de alquilación,	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxiftalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Desoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)

Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) Profármaco CA-4 (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tmeactacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)

Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloiximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteínasa Inhibidores de la ribonucleósido-reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas contra synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australien Cancer Technology) JSF-154 (Trogen) Vacuna anticancerígena (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Ethinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafin-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina

Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertjinib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)
	Escualamina (Genaera)	Fenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PK1166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	

Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PMN, GPC Biotech) CDA-II (estimulador de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (estimulador de la apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (estimulador de la apoptosis, ChemGenex)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-Acetil-cisteína (agente de reducción, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon) Doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA) Apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche) Brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia)
------------------	--	--

Un tratamiento común de este tipo puede conseguirse mediante dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación utilizan los compuestos de acuerdo con la invención.

5 ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos se ensayaron en los ensayos descritos a continuación, y se ha descubierto que presentan un efecto inhibidor de quinasa. Otros ensayos se conocen por la bibliografía y

podrían llevarse a cabo fácilmente por un experto (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538-549).

Descripción del procedimiento para la prueba celular de inhibidores de PI3K

- 5 Como medida de la actividad celular de PI3K se usa la fosforilación dependiente de PI3K de PKB sobre serina 473. El ensayo celular para determinar los niveles de P-S473-PKB se lleva a cabo como un ensayo de Luminex en un formato de 96 pocillos en células PC3. Las células PC3 tienen una fosforilación constitutiva de PKB debido a una mutación PTEN.

- 10 Las células PC3 se siembran con 20 000 células por pocillo en 100 µl de medio (45 % de RPMI1460 / 45 % de Ham F12 / FCS al 10 %) y se incuban al día siguiente durante 30 minutos con una dilución en serie de la sustancia de ensayo (7 concentraciones) en condiciones sin suero. Posteriormente, las células se lisan con 90 µl de tampón de lisis (20 mM Tris/HCl pH 8,0, 150 mM de NaCl, 1 % de NP40, 10 % de glicerol, 1 % de inhibidor de fosfatasa I, 1 % de inhibidor de fosfatasa II, 0,1 % de inhibidor de proteasa Cocktail III, 0,01 % de benzonasas) por pocillo, y los lisados se separan de componentes celulares insolubles por centrifugación a través de una placa de filtro de 96 pocillos (0,65 µm). Los lisados se incuban a 4 °C con perlas Luminex, a las que se acopla un anticuerpo anti-PKB total, con agitación. Al día siguiente, la detección se realiza mediante la adición de un anticuerpo P-S473-PKB así como un anticuerpo secundario específico marcado con PE. La detección de P-S473-PKB se realiza midiendo en el dispositivo Luminex100 mediante la determinación de 100 eventos por cavidad en 60 segundos de medición. Como blanco farmacológico, las señales obtenidas de las células que se trataron con Wortmannin 3 µM se restan de todas las otras fórmulas. Como valor de control de la máxima fosforilación de PKB en S473 se usan las señales de las células que se trataron con el disolvente (DMSO al 0,3 %). Los valores de las fórmulas tratadas con la sustancia de prueba se calculan como porcentaje de control y los valores de IC50 se determinan mediante RS1.

- 25 Por encima y por debajo, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario, se añade agua, en caso necesario, se ajusta a valores de pH entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; Eluyente: Acetato de etilo/metanol 9: 1.

- 30 Espectrometría de masas (MS): El (ionización por impacto de electrones) M⁺
FAB (bombardeo de átomos rápidos (M+H)⁺
ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

APCI-MS (espectrometría de masas de ionización química de presión atmosférica) (M+H)⁺

Abreviaturas:

- M - mol/l
min. - minuto(s)
35 h - hora(s)
THF - tetrahidrofurano
Me - metilo
MTBE - *tert*-butilmetiléter
DMF - N,N-dimetilformamida
40 EtOAc - etilacetato
HOAc - ácido acético
PE - petroléter
Et₂O - dietiléter
NBS - N-bromosuccinimida
45 MeOH - metanol
EtOH - etanol
TFA - ácido trifluoroacético
Tf - triflato (-SO₂-CF₃)
TMS - trimetilsilil
50 HCl conc. - ácido clorhídrico concentrado
Cy - ciclohexilo

Condiciones experimentales generales: Todos los trabajos con sustancias sensibles al aire o a la humedad se llevan a cabo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno. Todos los reactivos y disolventes comercialmente disponibles, a menos que se indique lo contrario, se utilizan sin purificación adicional.

Cromatografía en capa fina (DC): Merck sólidos DC gel de sílice 60 F-254 (vidrio o aluminio). La detección se realiza en el UV, con 12 y/o con solución de fosfomolibdato etanólico al 5 % seguido de calentamiento por medio de sopladores de aire caliente.

Cromatografía en columna: Fase estacionaria Merck gel de sílice 60, 63-200 μm oder Merck gel de sílice 60, 40-63 μm .

Microondas (MW): Emrys™ Optimizer EXP de la empresa Personal Chemistry

Punto de fusión (Smp.): La determinación del punto de fusión se realiza mediante un aparato de la empresa Büchi, Melting Point B-5459. Todos los puntos de fusión indicados no están corregidos.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR): Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se realizan en dispositivos de RMN de 300, 400 y 500 MHz de la empresa Bruker. Los desplazamientos químicos δ están indicados en ppm, las constantes de acoplamiento en Hz.

RP-HPLC con detección UV y MS (LC-MS):

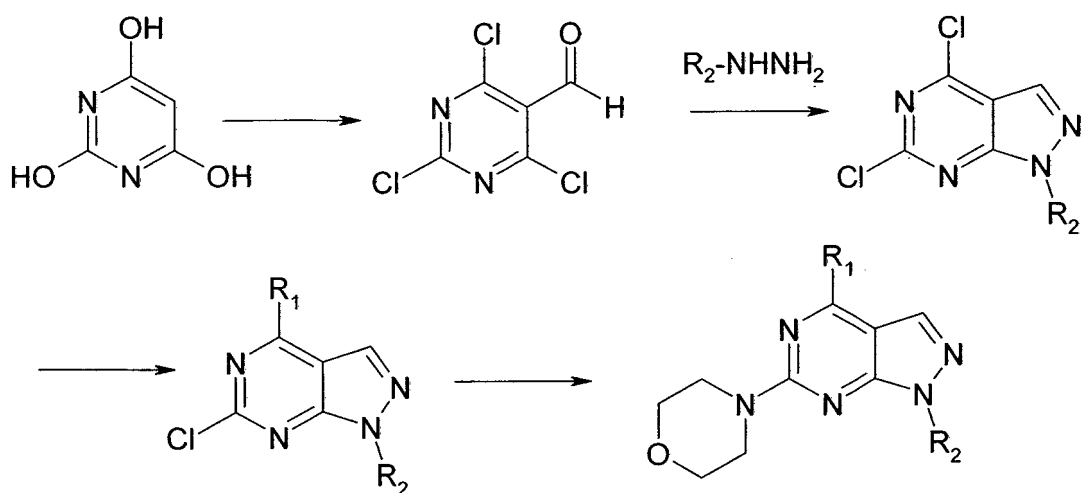
t_R - tiempo de retención; TIC - Número total de iones, $[\text{MH}]^+$ como valores m/z ; Aparato: serie Agilent 1100 (detector DAD y MS) con detector ELS Sedex 75 de la empresa ERC; Fuente de iones - Electropulverización (modo positivo); Escáner - 100-1000 m/z ; Tensión de fragmentación - 60 V; Temperatura del gas - 300 °C; DAD - 220 nm; Caudal - 2,4 ml/min, un divisor reduce el caudal después del DAD para la detección de MS a 0,75 ml/min; Columna - velocidad de cromolito ROD RP-18e 50-4,6; Disolvente - LiChrosolv (Merck KGaA); fase móvil A - H₂O (TFA al 0,01 %); fase móvil B - acetonitrilo (TFA al 0,01 %); Gradiente - en 2,6 minutos desde el 96 % de A hasta el 100 % de B; después durante 0,7 min el 100 % de B.

HPLC - condiciones N:

N: gradiente: 5,5 min; Flujo: 2,75 ml/min de 90:10 tras 0:100 H₂O/ACN agua + TFA(0,01 % vol.); acetonitrilo + TFA (0,01 % vol.)

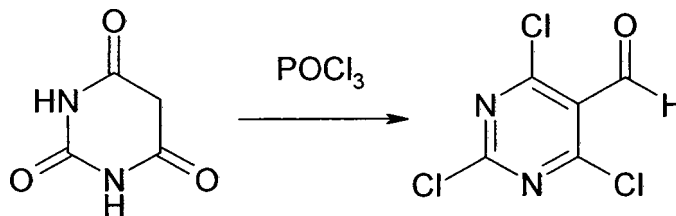
Columna: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4.6
Longitud de onda: 220 nm

El siguiente esquema muestra una vía de síntesis preferente:



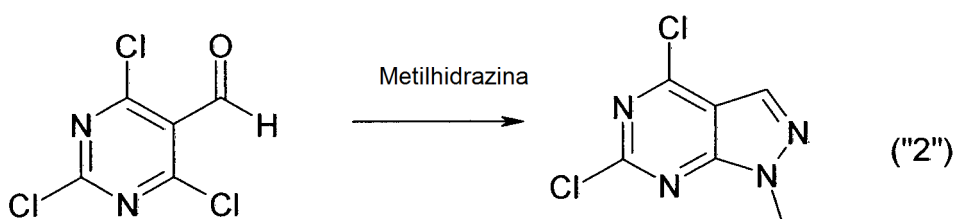
Preparación de eductos:

1.1 Preparación de 2,4,6-trioxo-hexahidropirimidin-5-carbaldehído ("1"):



5 A 2 ml de DMF seco se añaden gota a gota con enfriamiento por hielo 9,03 ml de cloruro de fosforilo. A continuación, se añaden 1,5 mg de ácido barbitúrico y se agita durante 4 horas a 100°. Se refrigera, se vierte en agua helada, se separa el precipitado, se lava con agua y se seca a 45°. Se obtienen 2,5 g de "1".

1.2 Preparación de 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("2")

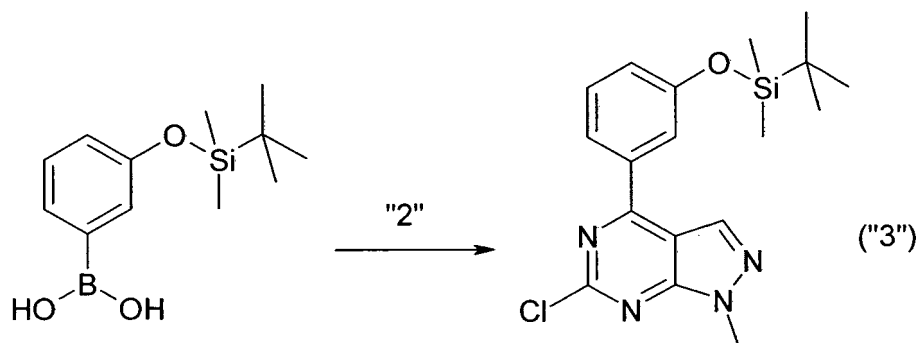


10 A una solución de 300 mg de "1" en 12,5 ml de 1,4-dioxano se añaden 76,23 µl de metilhidrazina, 196,7 µl de trietilamina y se agita a 110° durante una hora. Se trabaja como es habitual y se obtienen 210,9 mg de "2".

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-fenol ("A1")

1.1

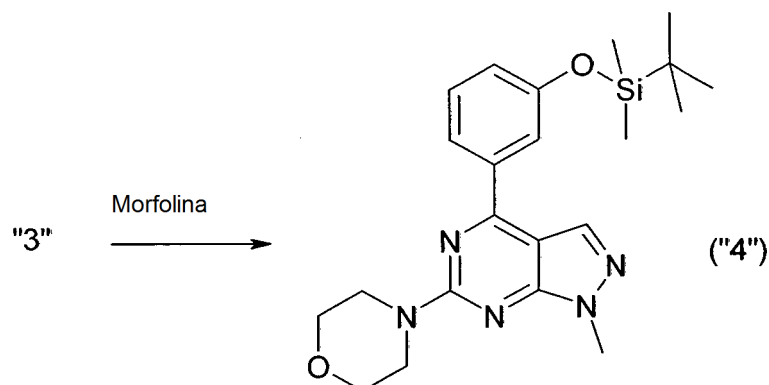


15 En atmósfera de argón se añaden conjuntamente:

210,9 mg de "2", 372,36 mg de ácido 3-(tert.-butilmetilsililoxi)fenil-bórico, 52,45 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), 68,02 mg de carbonato de calcio, 6 ml de tolueno. La mezcla se agita durante 20 horas a 100°.

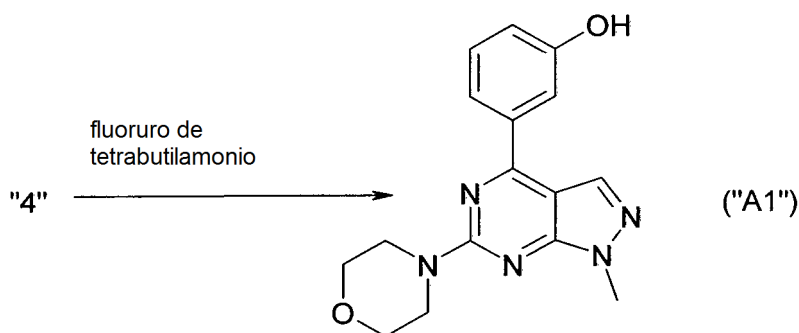
Se trabaja como habitualmente, se purifica a través de una columna de RP y se obtienen 155 mg de "3".

1.2



Una solución de 155 mg de "3" en 7,5 ml de 1,4-dioxano se mezcla con 53,48 μ l de morfolina y 139,19 μ l de N-etildisopropilamina y se agita durante 16 horas a 60- 80°. Se trabaja como habitualmente y, tras la purificación a través de HPLC preparativa, se obtienen 178 mg de "4".

1.3



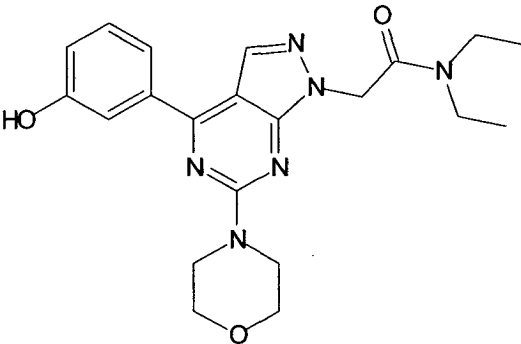
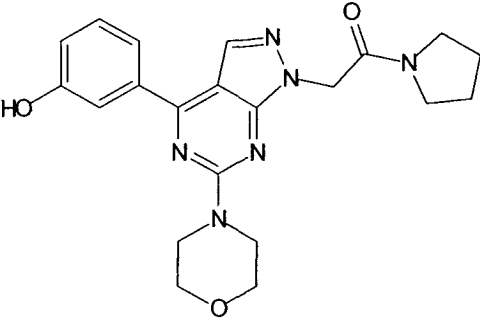
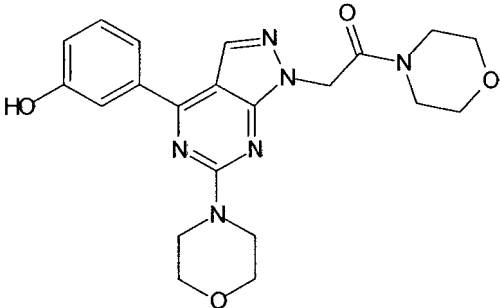
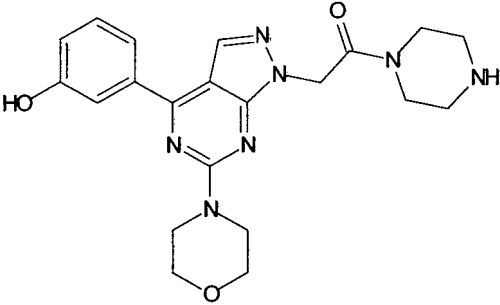
Una solución de 178 mg de "4" en 8 ml de THF y 145,31 μ l de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 de solución molar en THF) se agita durante 2 horas a TA. Se trabaja como es habitual y se obtienen 130 mg de 3-(1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin- -4-il)-fenol ("A1");

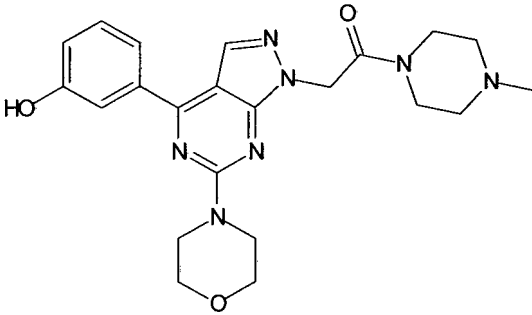
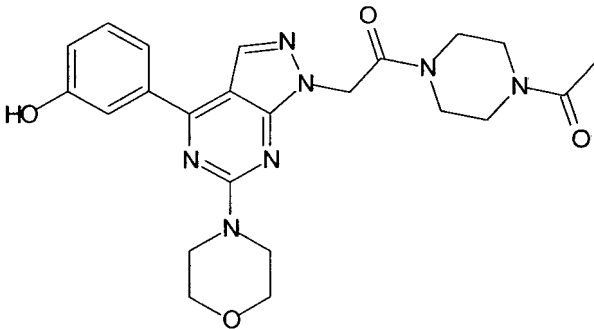
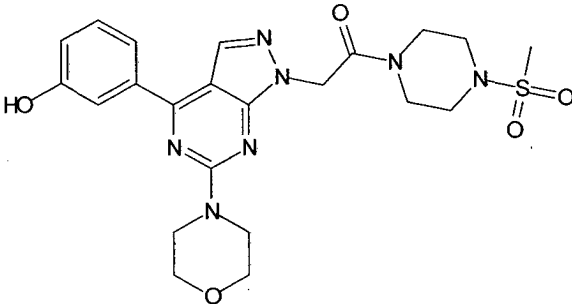
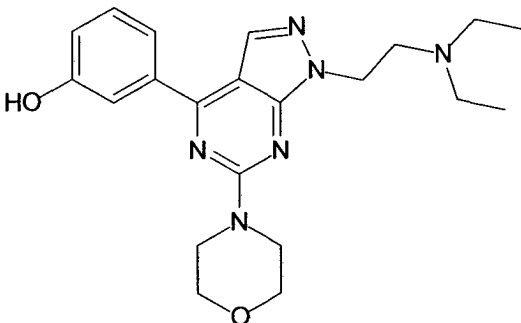
HPLC (condición N): 2,37 min;

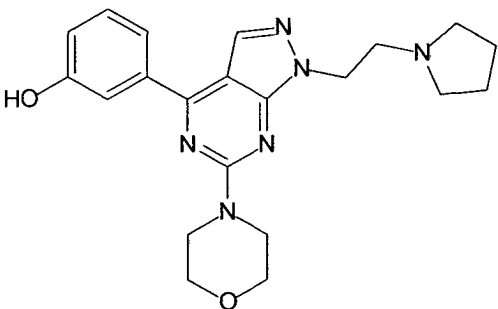
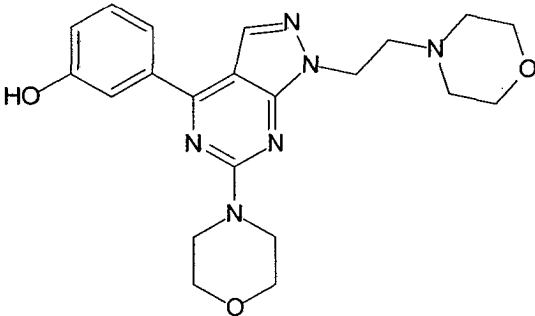
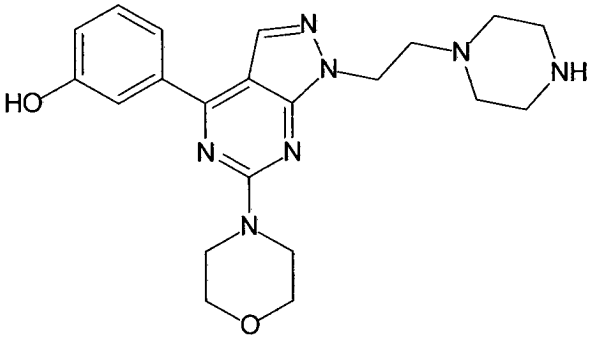
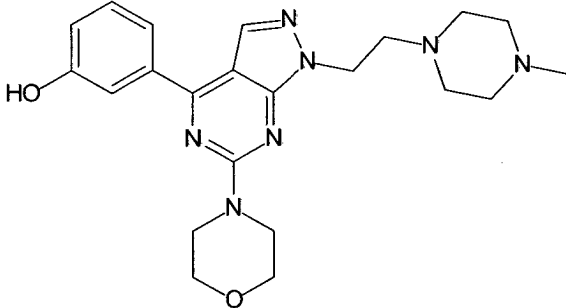
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.72 (s, ancho, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.8, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.1, 2.4, 0.9, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 7H), 3.78 - 3.66 (m, 4H).

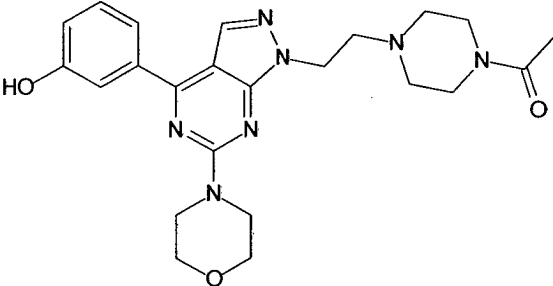
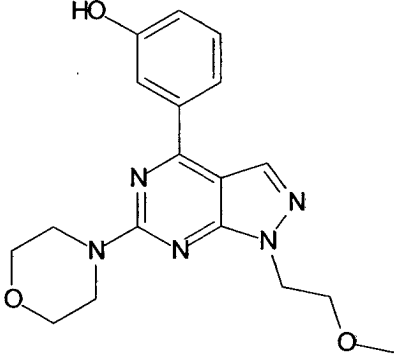
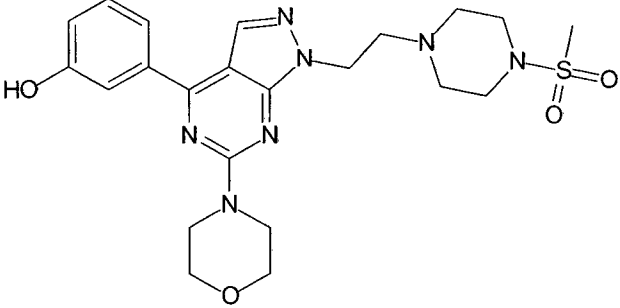
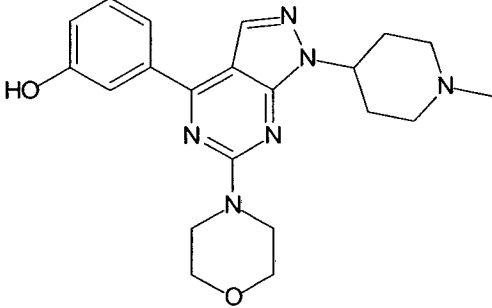
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos (ejemplo de referencia)

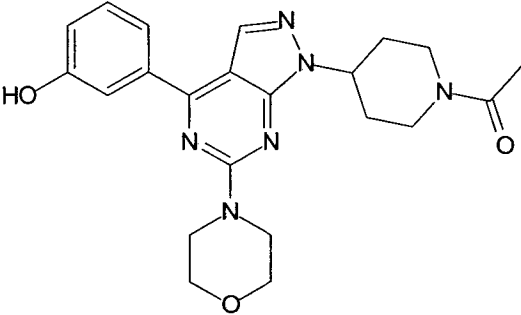
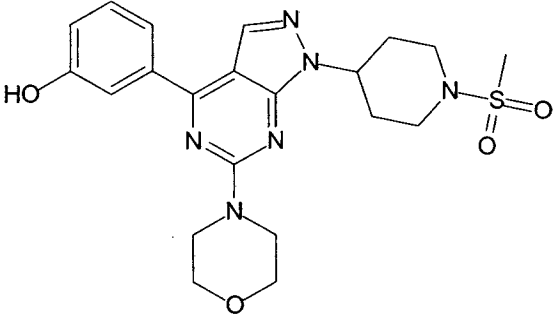
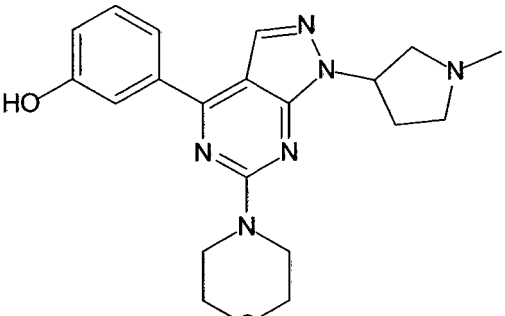
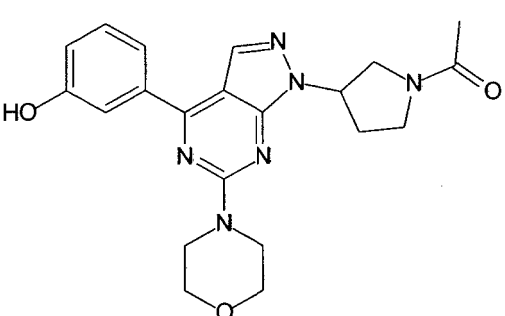
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A2"		

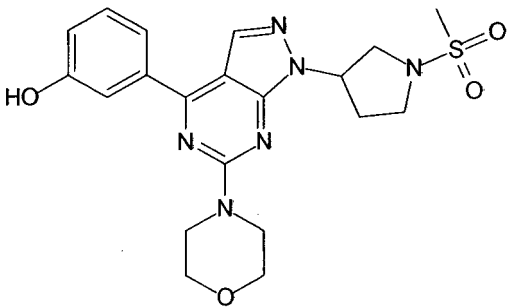
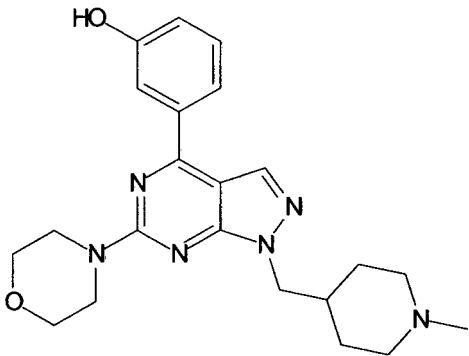
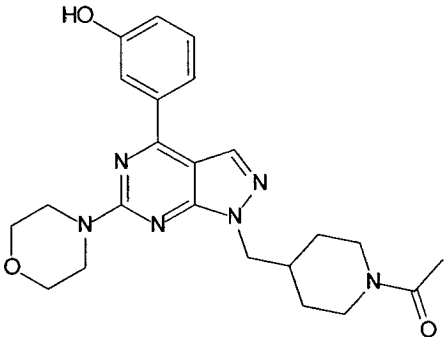
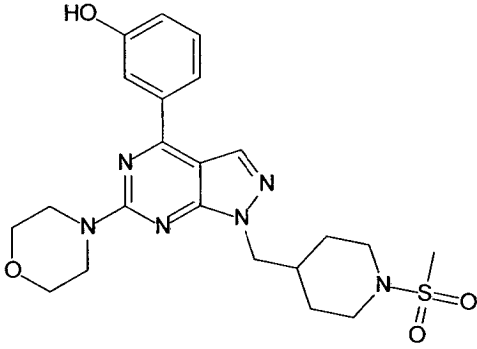
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A3"		
"A4"		
"A5"		
"A6"		

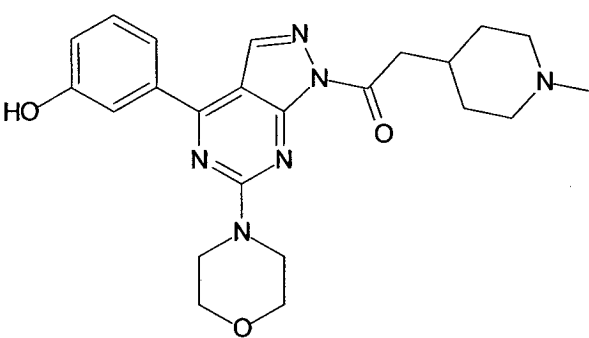
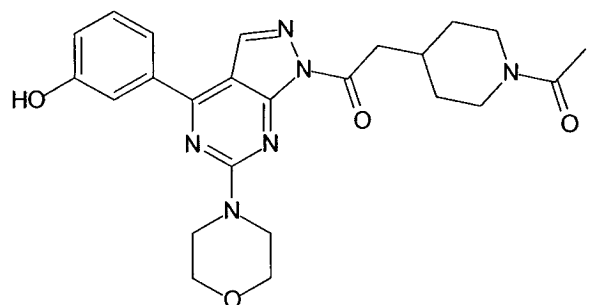
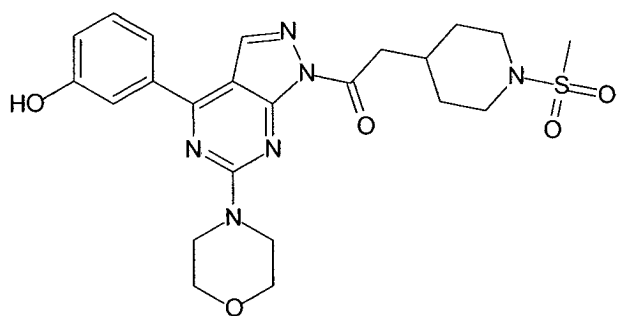
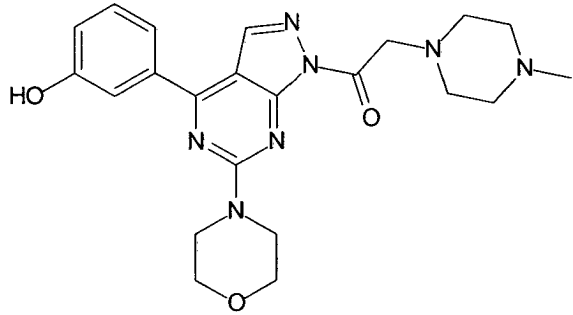
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A7"		
"A8"		
"A9"		
"A10"		

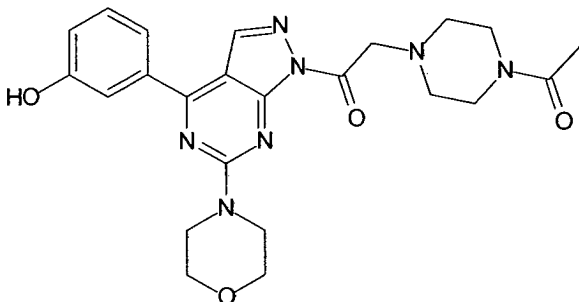
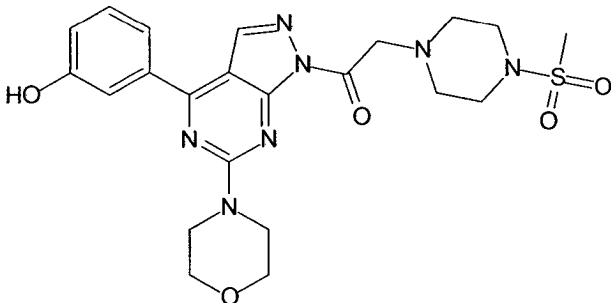
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A11"		
"A12"		
"A13"		
"A14"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A15"		
"A16"		
"A17"		
"A18"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A19"		
"A20"		
"A21"		
"A22"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A23"		
"A24"		
"A25"		
"A26"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A27"		
"A28"		
"A29"		
"A30"		

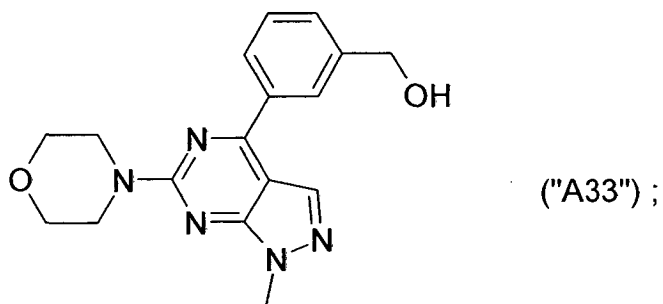
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A31"		
"A32"		

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Preparación de [3-(1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin- 4-il)-fenol ("A33")

5 2.1 Una solución de 100 mg de "2", 107,4 mg de ácido 3-(hidroximetil)bencenoborónico, 56,85 mg de carbonato de calcio y 28,17 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(O) en 4 ml de acetonitrilo se agitan durante 20 horas a 85° bajo atmósfera de argón. Se trabaja como habitualmente, se purifica mediante HPLC preparativa y se obtienen 62 mg de [3-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin- 4-il)-fenil]-metanol ("5").

2.2 Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de 62 mg de "5" con 29,49 µl de morfolina y 76,76 µl de N-etildiisopropilamina en 2 ml de 1,4-dioxana se obtiene el compuesto "A33" (30,8 mg)



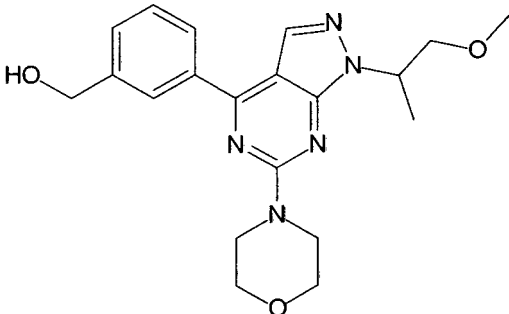
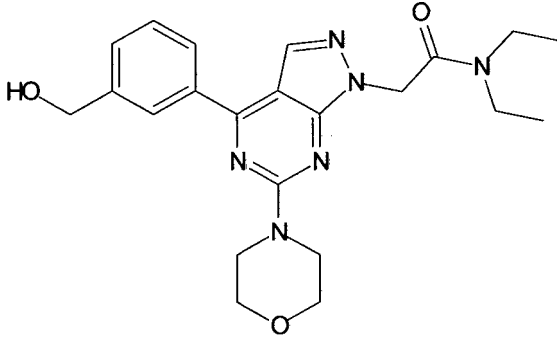
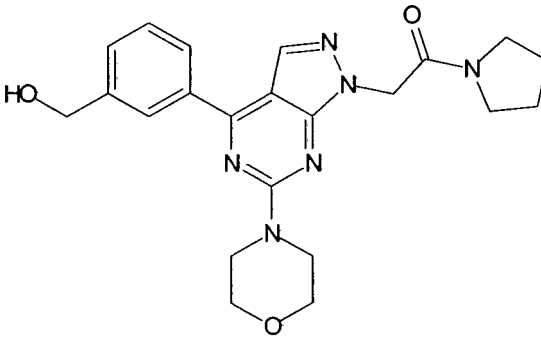
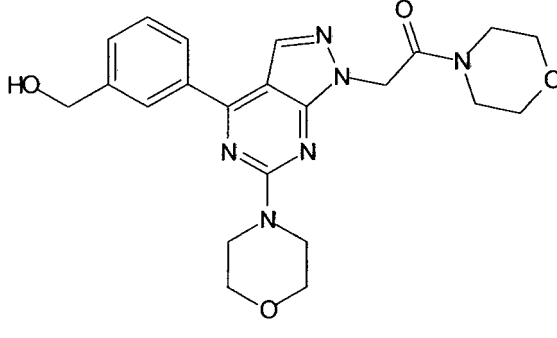
10

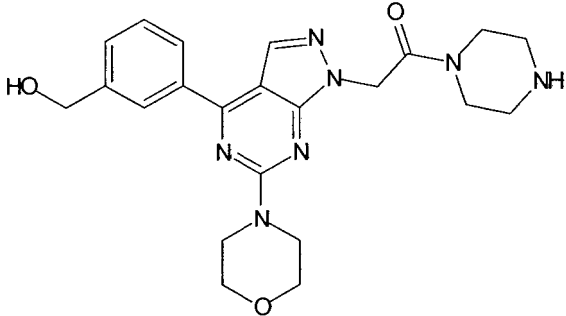
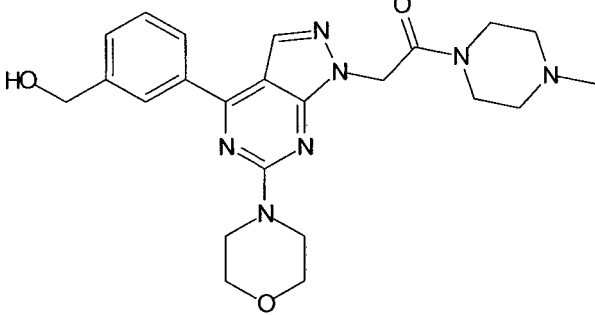
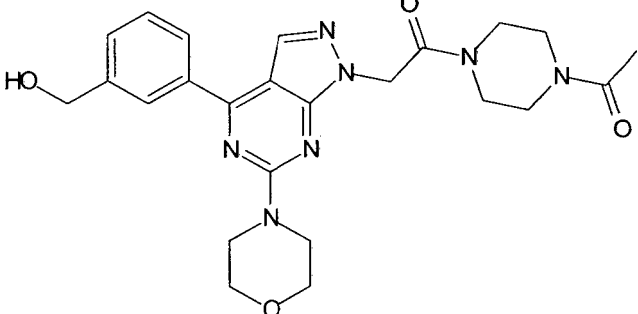
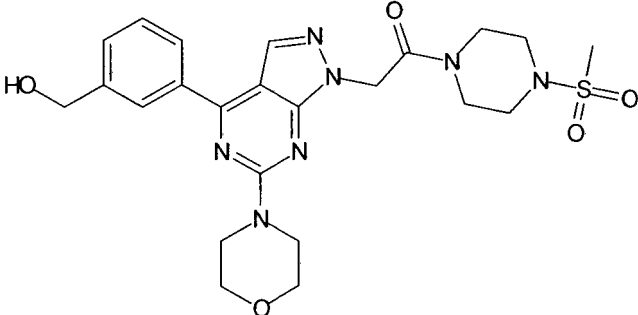
HPLC (condición N): 2,2 min;

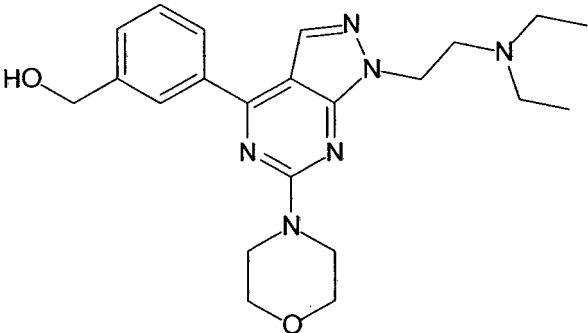
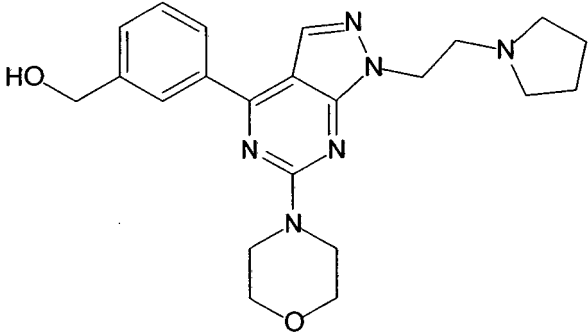
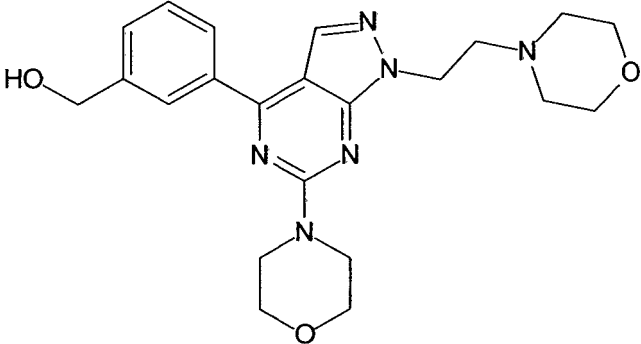
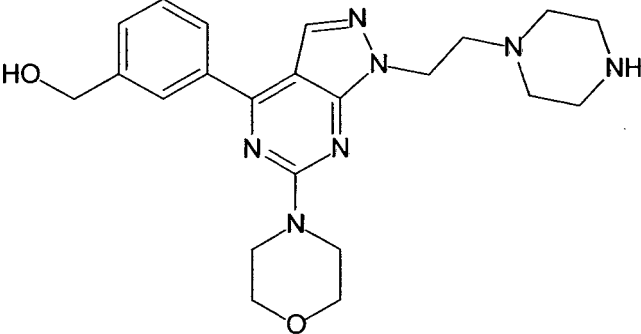
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 5.34 (t, J = 5.9, 1H), 4.63 (d, J = 5.7, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 7H), 3.77 - 3.68 (m, 4H).

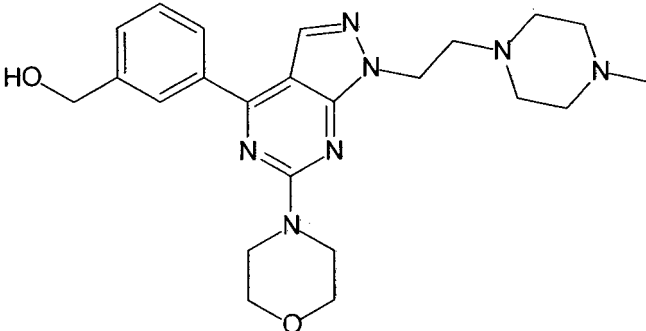
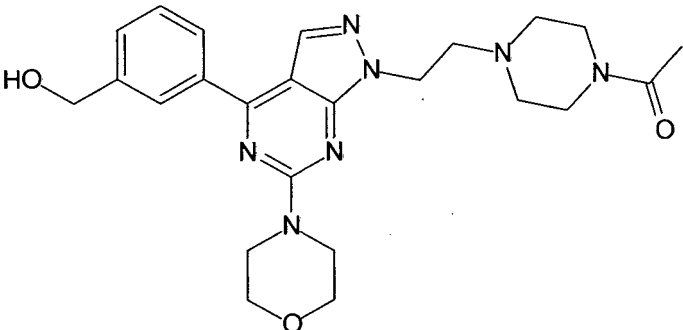
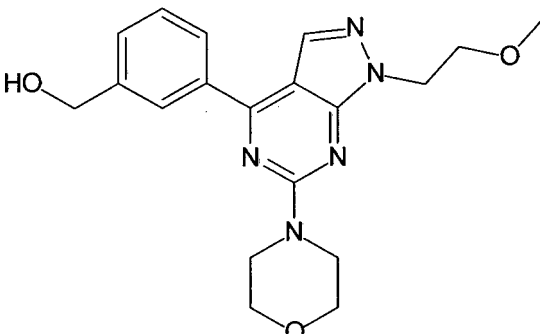
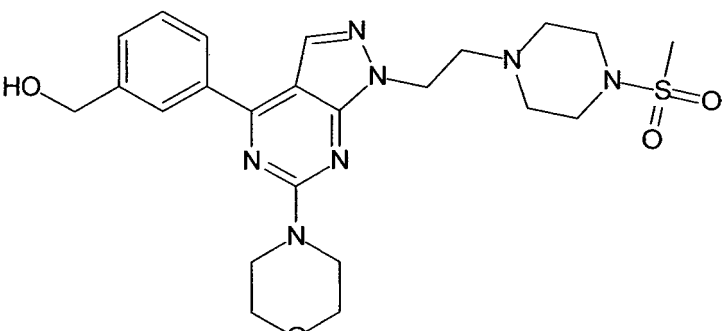
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos (ejemplo de referencia)

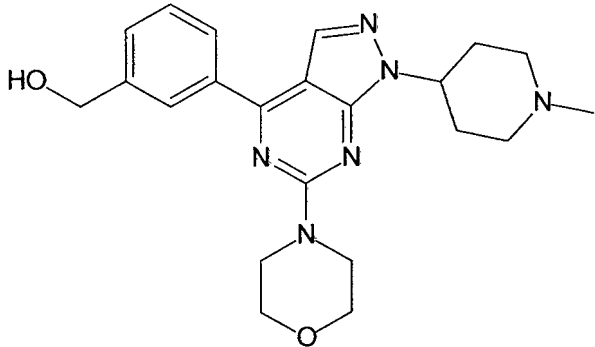
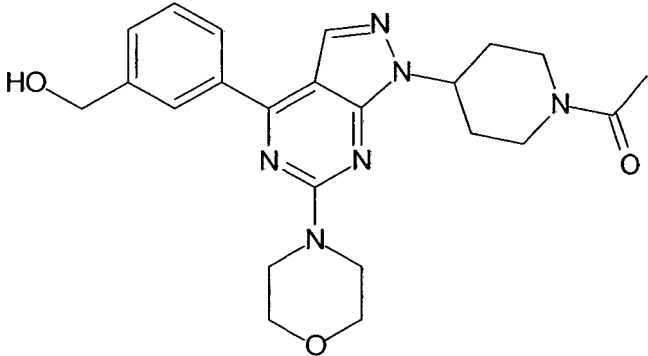
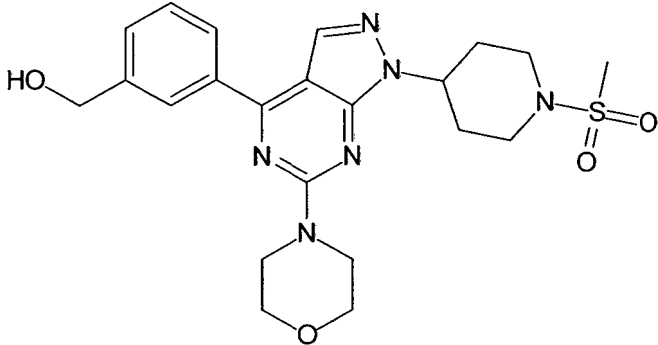
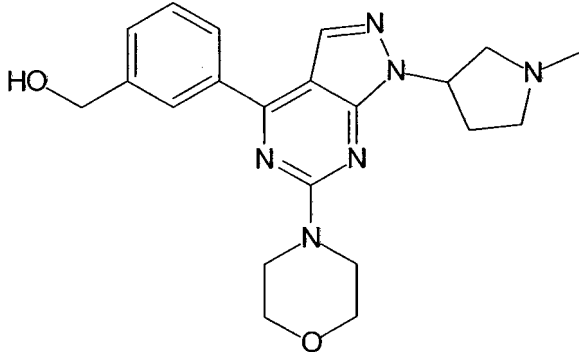
15

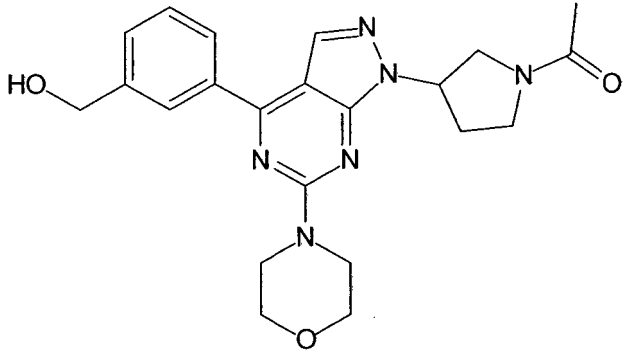
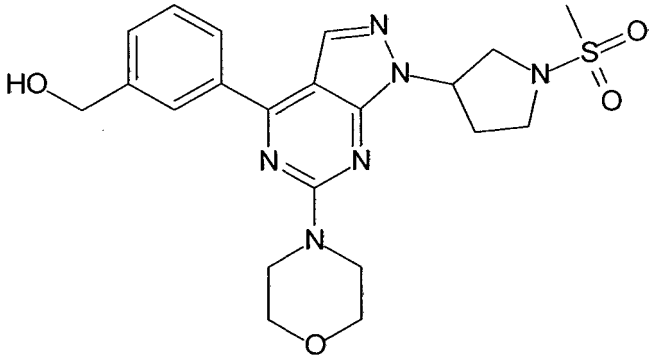
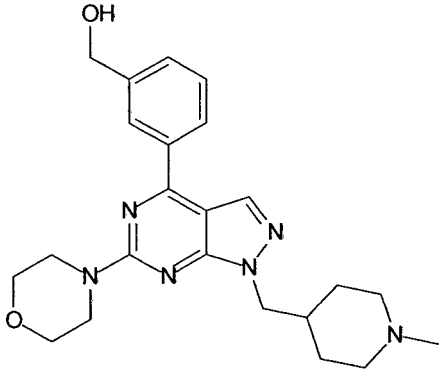
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A34"	 <chem>COCC(C)N1C=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)CO4CCNCCO4</chem>	
"A35"	 <chem>CCN(CC)C(=O)CN1C=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)CO4CCNCCO4</chem>	
"A36"	 <chem>C1CCNCC1C(=O)CN2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO5CCNCCO5</chem>	
"A37"	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)CN2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO5CCNCCO5</chem>	

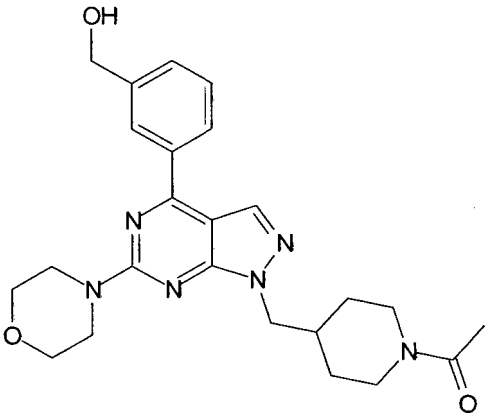
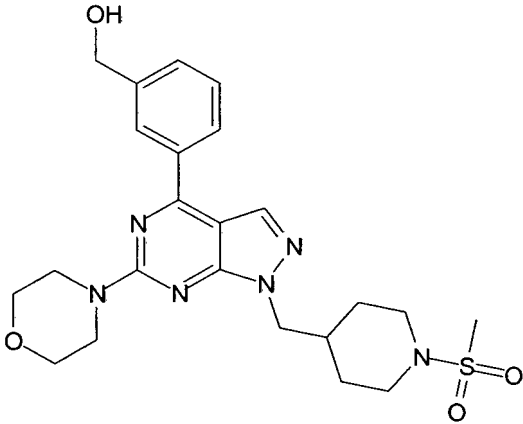
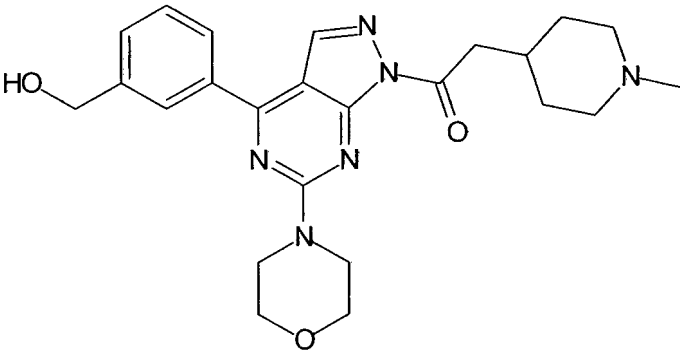
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A38"	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nc3c(ncn3C4CCOCC4)cc5c2ncc5CC(=O)N6CCOCC6</chem>	
"A39"	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nc3c(ncn3C4CCOCC4)cc5c2ncc5CC(=O)N6CCN(C)CC6</chem>	
"A40"	 <chem>CC(=O)N1CCN(CCC1C(=O)N2CC3C4C5C(C2)NCCOCC4)CC3c6nc7c(ncn7C8CCOCC8)cc9c6cnc9Cc1ccc(cc1)CO</chem>	
"A41"	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCN(CCC1C(=O)N2CC3C4C5C(C2)NCCOCC4)CC3c6nc7c(ncn7C8CCOCC8)cc9c6cnc9Cc1ccc(cc1)CO</chem>	

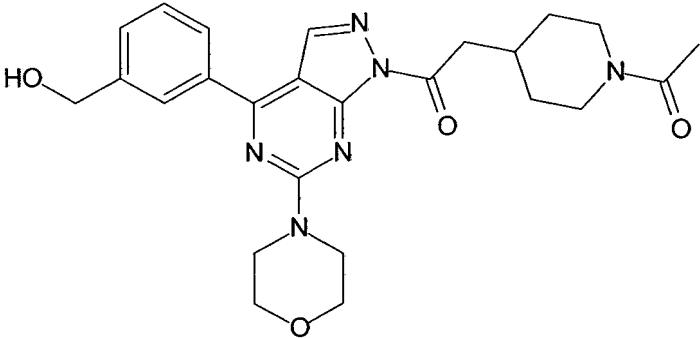
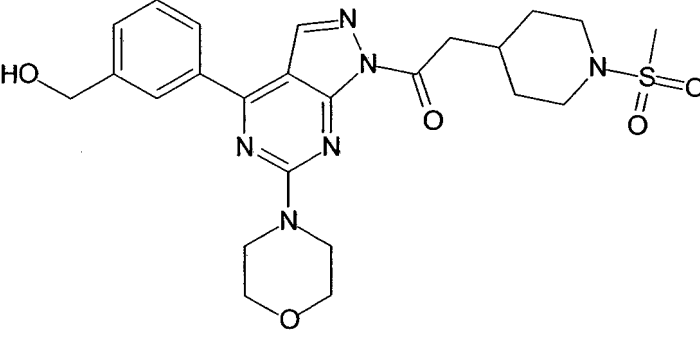
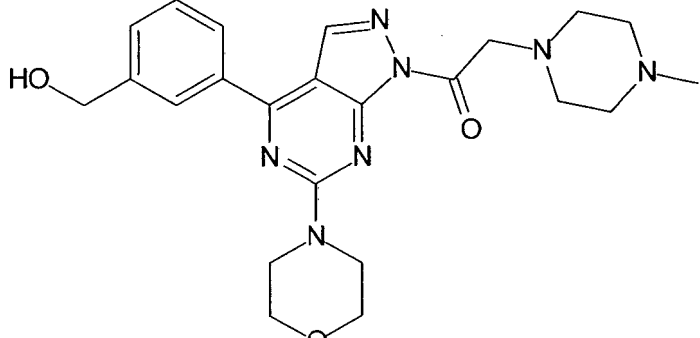
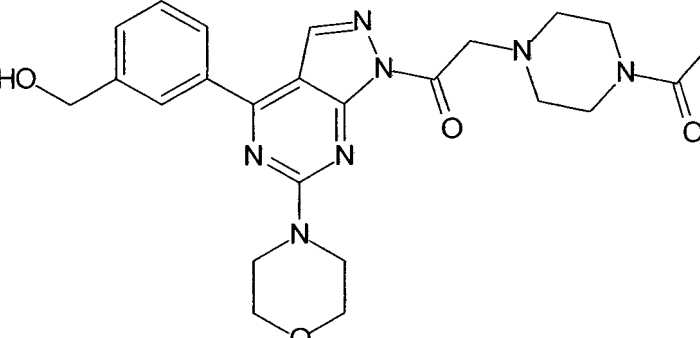
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A42"	 <chem>CCN(CC)CCN1C=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)CO4CCOCC4</chem>	
"A43"	 <chem>C1CCN(C1)CCN2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO5CCOCC5</chem>	
"A44"	 <chem>C1CCN(C1)CCN2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO5CCOCC5</chem>	
"A45"	 <chem>C1CCN(C1)CCN2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO5CCOCC5</chem>	

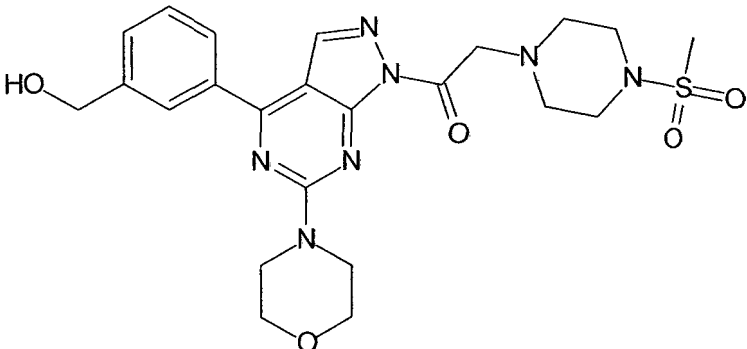
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A46"	 <chem>CN1CCN(CC1)c2nc3c(ncn3C4CCOCC4)c5ccc(CO)cc5</chem>	
"A47"	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1Cc2nc3c(ncn3C4CCOCC4)c5ccc(CO)cc5)CC2</chem>	
"A48"	 <chem>COC1CCN(CC1)c2nc3c(ncn3C4CCOCC4)c5ccc(CO)cc5</chem>	
"A49"	 <chem>CN1CCN(CC1Cc2nc3c(ncn3C4CCOCC4)c5ccc(CO)cc5)CC2S(=O)(=O)C</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A50"	 <chem>CN1CCCCC1n2c3ccccc3nc2c4nc5ccccc5n4N6CCOCC6</chem>	
"A51"	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1n2c3ccccc3nc2c4nc5ccccc5n4N6CCOCC6</chem>	
"A52"	 <chem>CN(S(=O)(=O)C)C1CCCC1n2c3ccccc3nc2c4nc5ccccc5n4N6CCOCC6</chem>	
"A53"	 <chem>CN1CCCN1n2c3ccccc3nc2c4nc5ccccc5n4N6CCOCC6</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A54"	 <chem>CC(=O)N1CCCN1c2nc3c(ncn3C4CCOCC4)c5ccc(CO)cc5</chem>	
"A55"	 <chem>CN1CCCN1S(=O)(=O)c2nc3c(ncn3C4CCOCC4)c5ccc(CO)cc5</chem>	
"A56"	 <chem>CN1CCCCC1CN2C=NC3=C2N=C(N3C4CCOCC4)c5ccc(CO)cc5</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A57"	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1CN2C3=NC=CC=C3C(=N2)N(C4CCOCC4)c5nc6ccccc6cc5O</chem>	
"A58"	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCCCC1CN2C3=NC=CC=C3C(=N2)N(C4CCOCC4)c5nc6ccccc6cc5O</chem>	
"A59"	 <chem>CC1CCN(C)CC1CC(=O)N2C3=NC=CC=C3C(=N2)N(C4CCOCC4)c5nc6ccccc6cc5O</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A60"	 <chem>CC(=O)N1CCCN(C1)CC(=O)N2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO</chem>	
"A61"	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCCN(C1)CC(=O)N2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO</chem>	
"A62"	 <chem>CN1CCCN(C1)CC(=O)N2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO</chem>	
"A63"	 <chem>CC(=O)N1CCCN(C1)CC(=O)N2C=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CO</chem>	

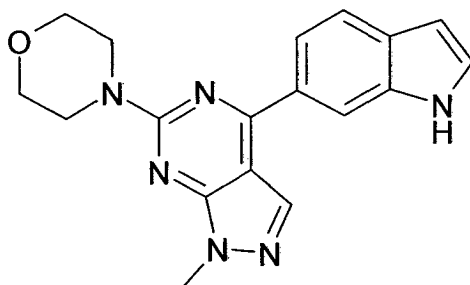
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A64"		

Ejemplo 3

Preparación de 4-(1 H-indol-6-il)-1 -metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("A65")

5 3.1 Una solución de 100 mg de "2", 74,56 mg de ácido indol-6-borónico, 0,41 g de hidrogenocarbonato de calcio y 28,17 mg de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio(O) en 4 ml de dimetil éter de etilenglicol se agitan durante 20 horas a 85° bajo atmósfera de argón. Se trabaja como habitualmente, se purifica mediante HPLC preparativa y se obtienen 65,3 mg de 6-cloro-4-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("6").

3.2 Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de 63,5 mg de "6" con 39,1 µl de morfolina y 29 µl de N-etildiisopropilamina en 1,5 ml de 1,4-dioxana se obtiene el compuesto "A65" (14,7 mg)



("A65") ;

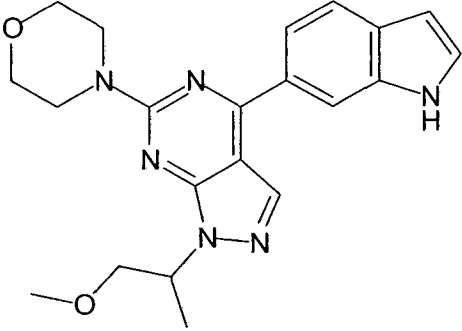
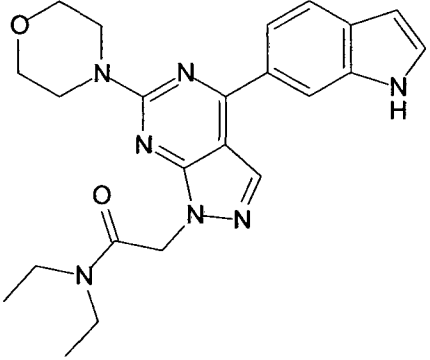
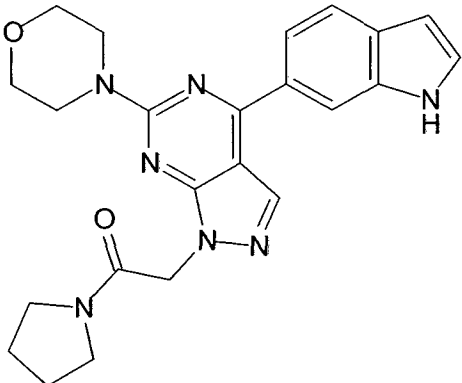
10

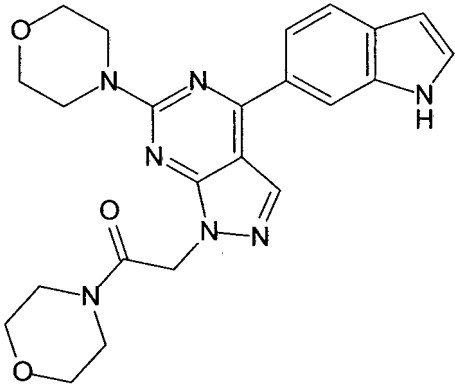
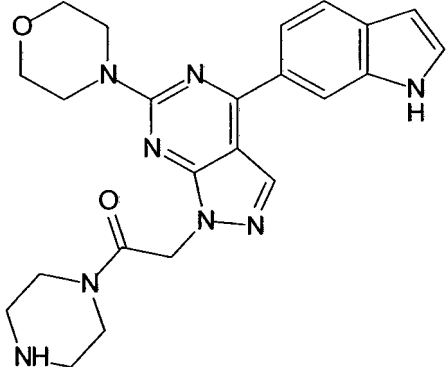
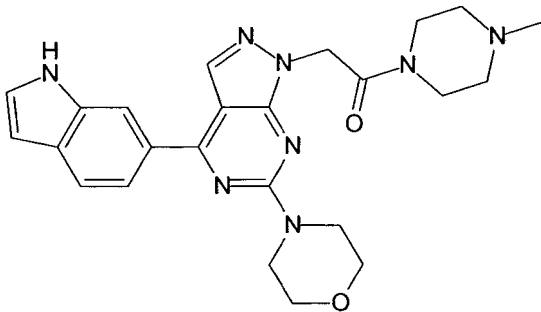
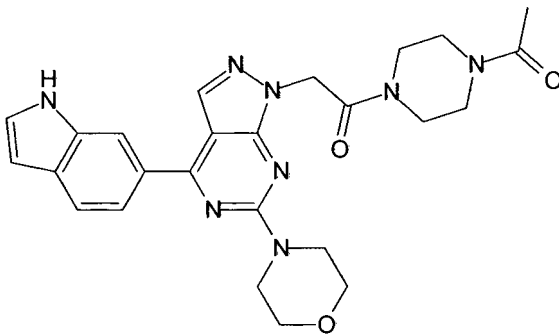
HPLC (condición N): 2,67 min;

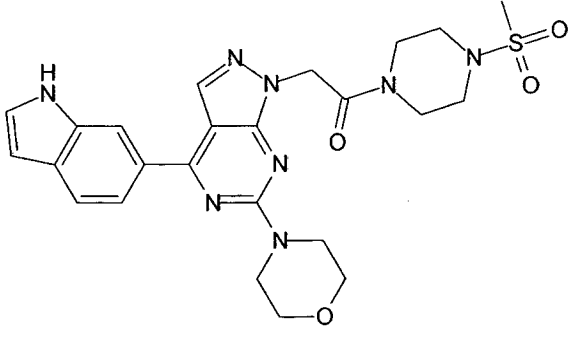
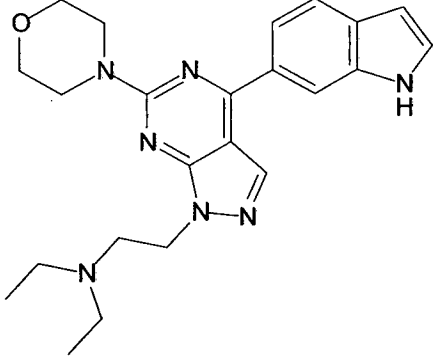
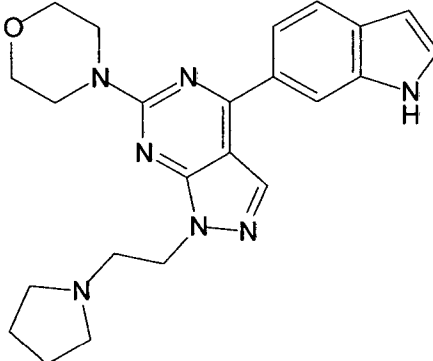
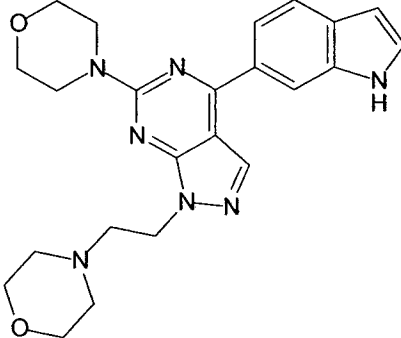
¹H NMR (400 MHz₁ DMSO-d₆) δ [ppm] 11.33 (s, 1H), 8.39-8.28 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 7.71 (d, J = 8.3, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 6.61 - 6.46 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 7H), 3.80 - 3.69 (m, 4H).

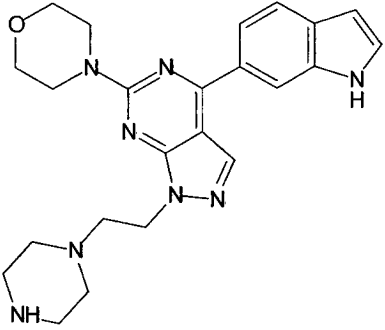
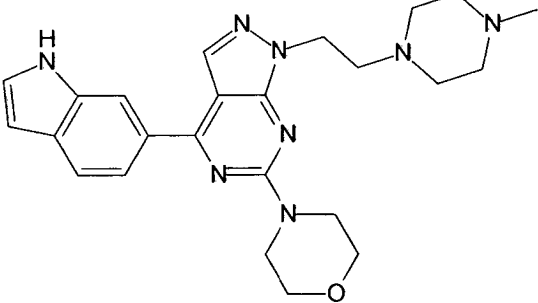
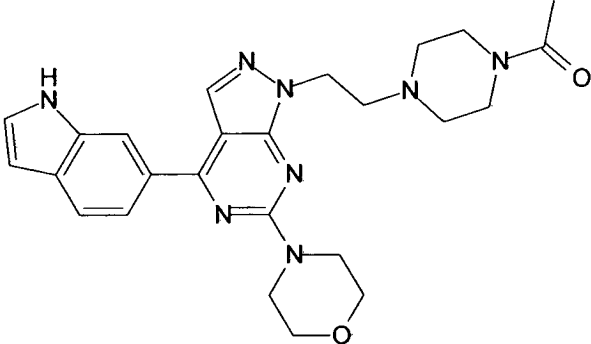
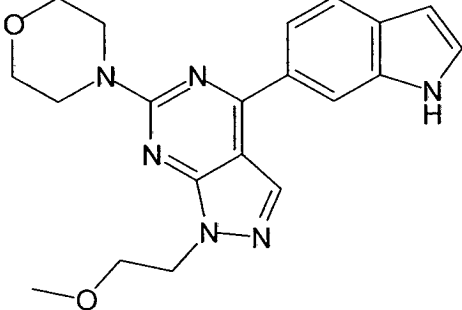
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos (ejemplo de referencia)

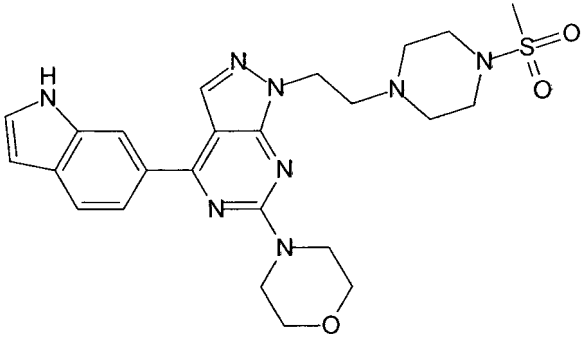
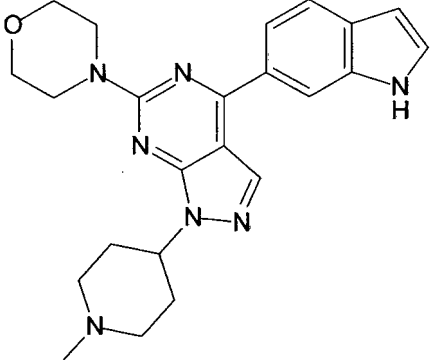
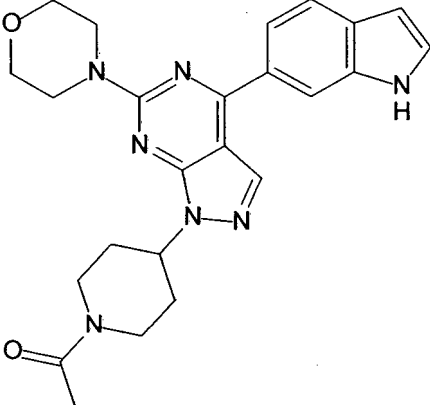
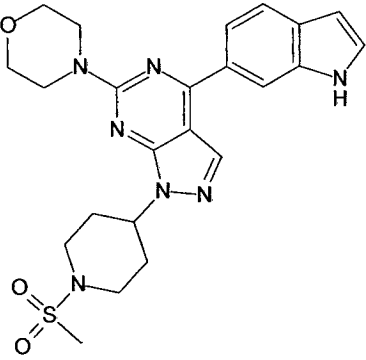
15

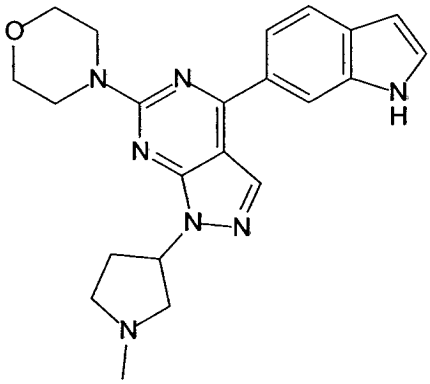
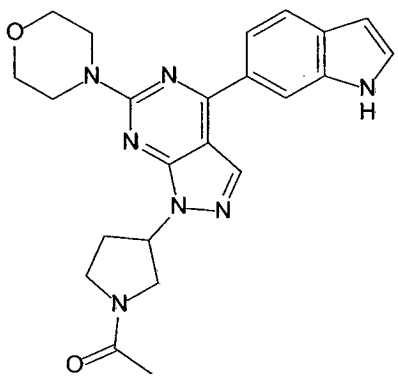
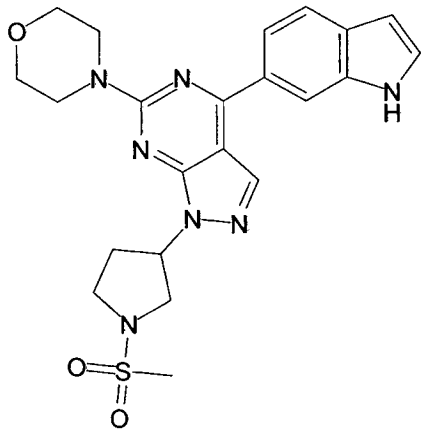
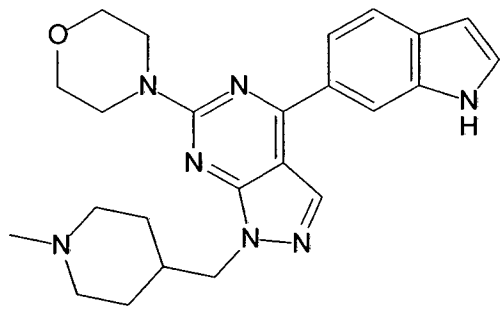
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A66"		
"A67"		
"A68"		

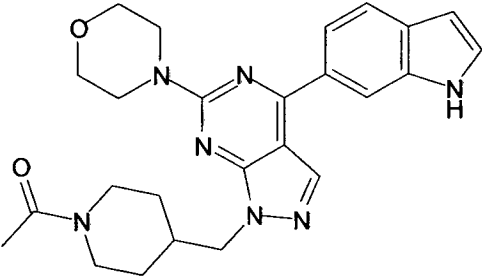
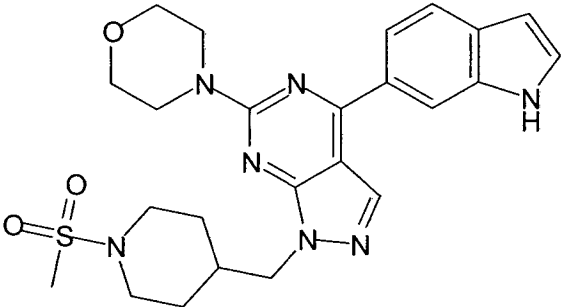
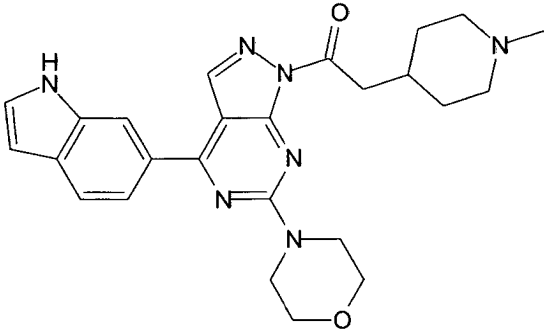
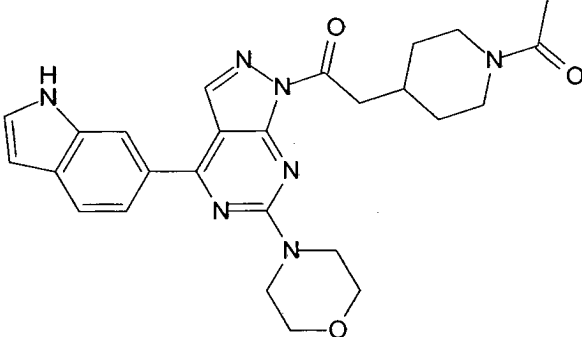
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A69"		
"A70"		
"A71"		
"A72"		

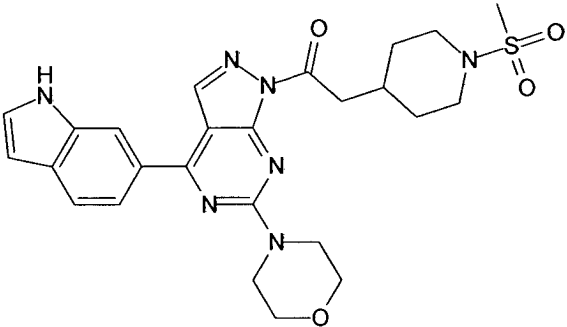
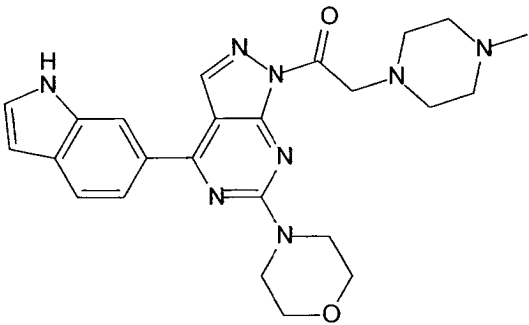
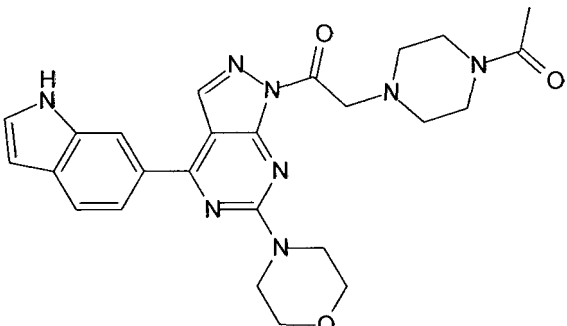
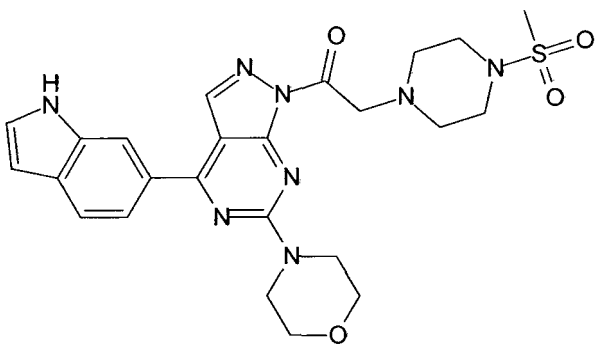
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A73"		
"A74"		
"A75"		
"A76"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A77"		
"A78"		
"A79"		
"A80"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A81"		
"A82"		
"A83"		
"A84"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A85"		
"A86"		
"A87"		
"A88"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A89"		
"A90"		
"A91"		
"A92"		

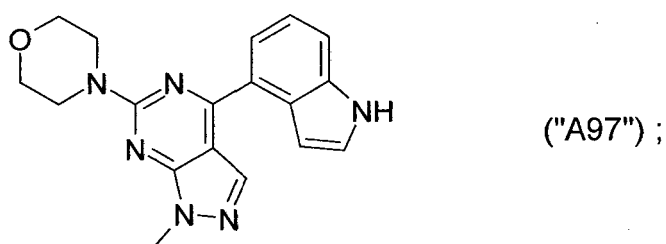
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A93"		
"A94"		
"A95"		
"A96"		

Ejemplo 4

Preparación de 4-(1 H-indol-4-il)-1 -metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("A97")

5 4.1 Una solución de 250 mg de "2" y 204,34 mg de ácido indol-4-borónico en 14 ml de dimetil éter de etilenglicol se mezcla con 261 mg de carbonato de sodio que está disuelto en agua. Después se añaden 13,82 mg de acetato de paladio(II) 47 % de Pd) y 32,29 mg de trifenilfosfina. Se calienta a reflujo durante 14 horas. Se refrigera, se elimina el disolvente, se trabaja como habitualmente y se obtienen 309,5 mg de 6-cloro-4-(1H-indol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("7").

4.2 Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de 309,5 mg de "7" con 110,34 µl de morfolina y 287,17 µl de N-etildisopropilamina en 20 ml de 1,4-dioxana se obtiene el compuesto "A97" (149 mg)

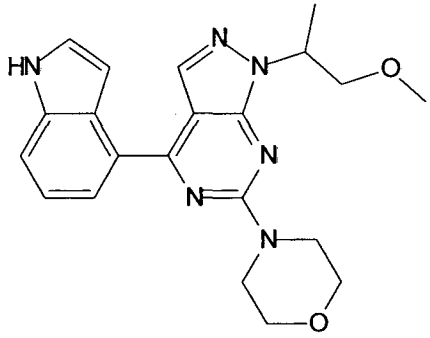
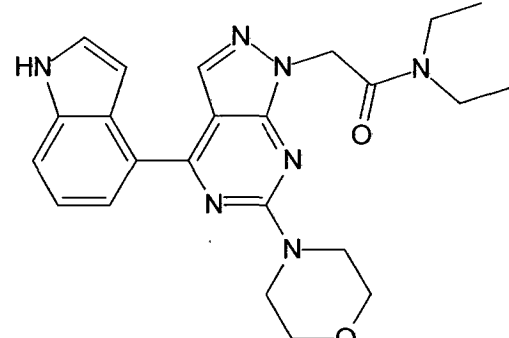


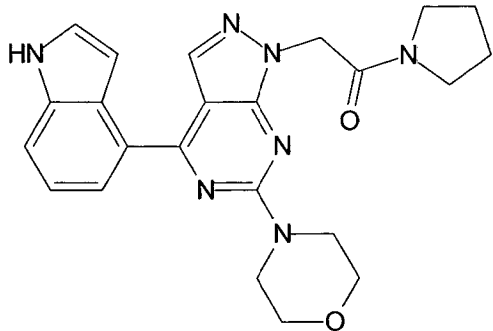
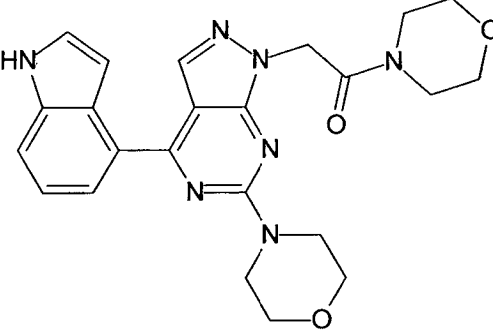
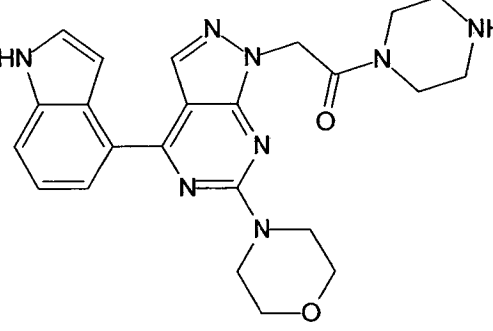
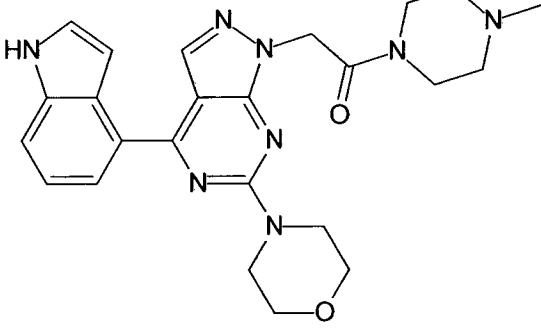
10

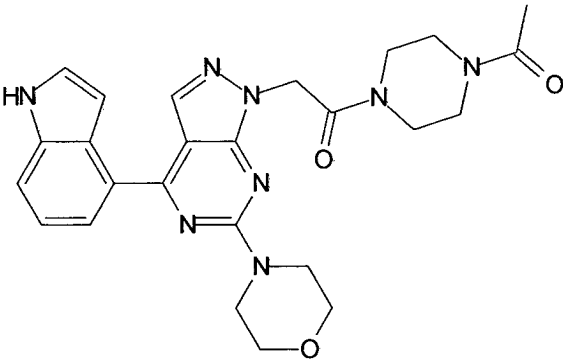
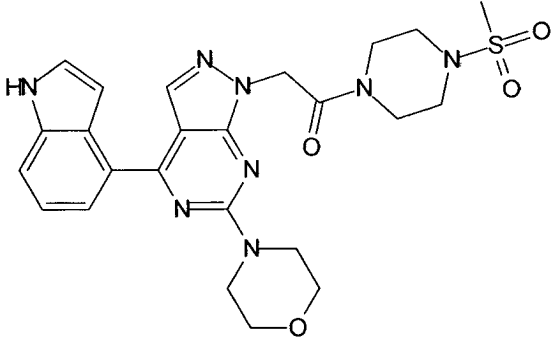
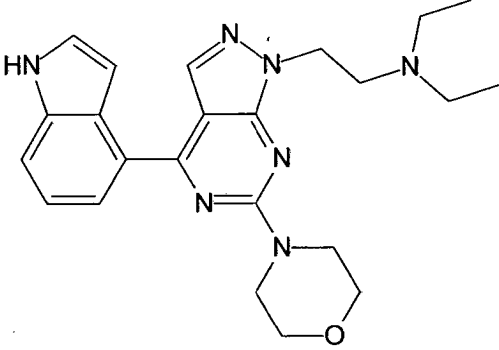
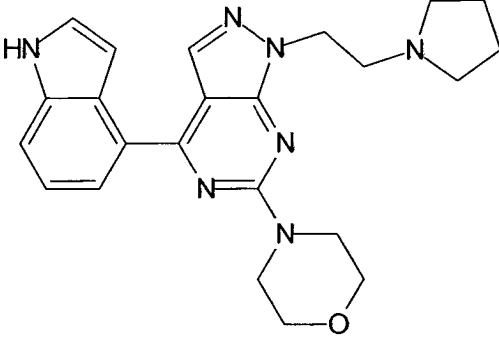
HPLC (condición N): 2,5 min;

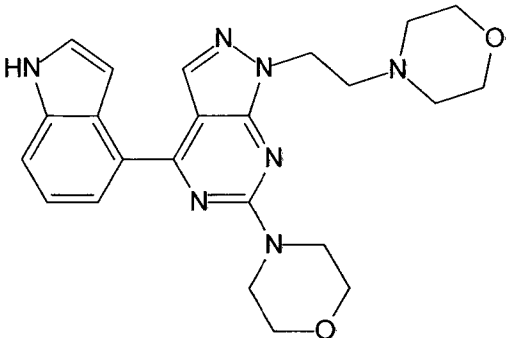
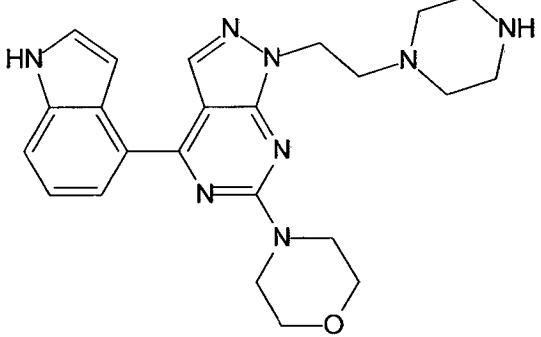
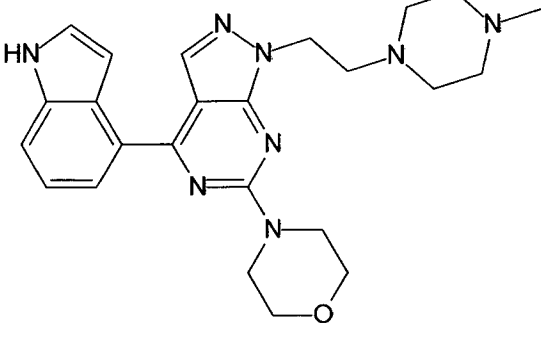
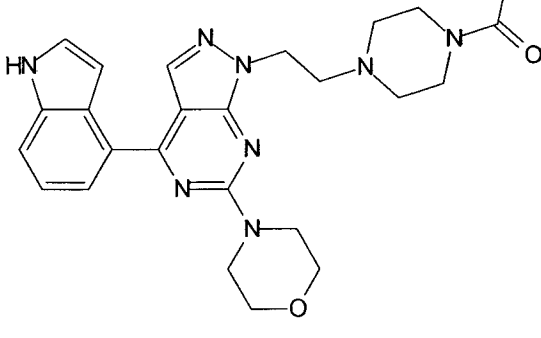
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 1H), 7.51 (t, J = 2.7, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 6.97 (t, J = 2.1, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 7H), 3.77 - 3.72 (m, 4H).

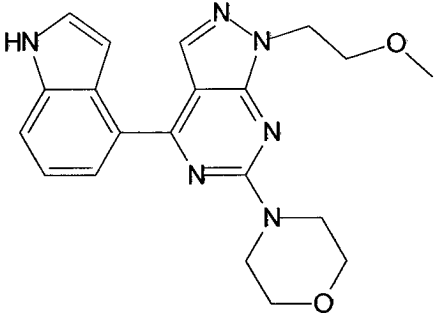
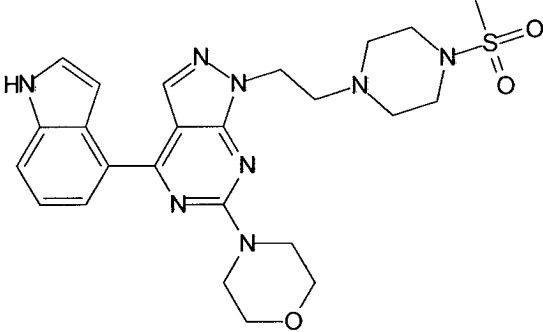
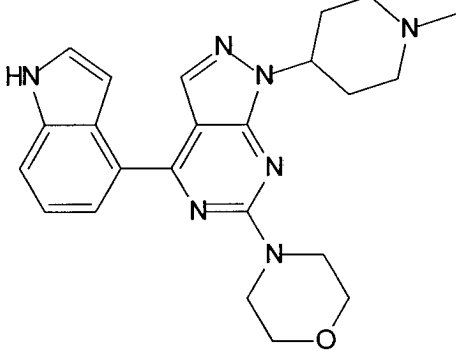
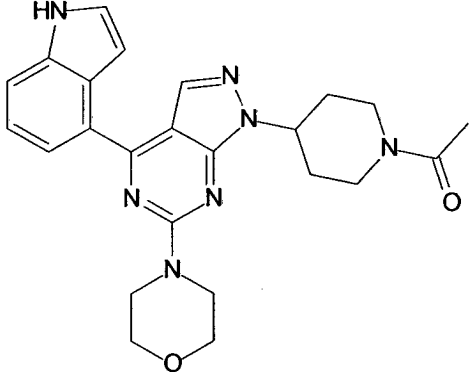
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos (ejemplo de referencia)

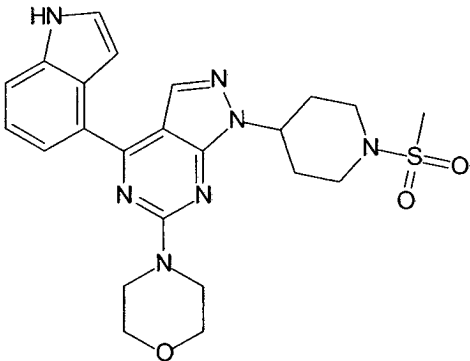
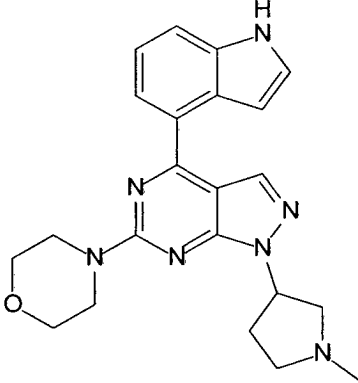
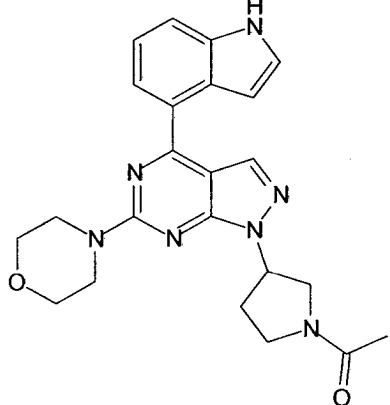
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A98"		
"A99"		

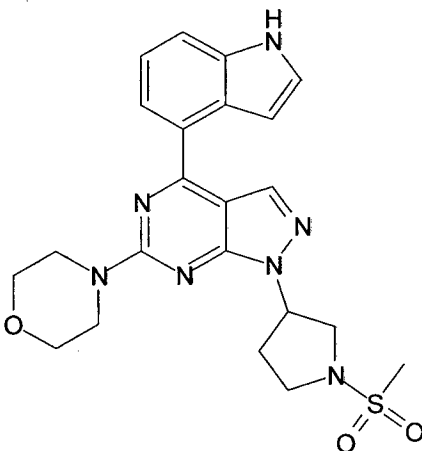
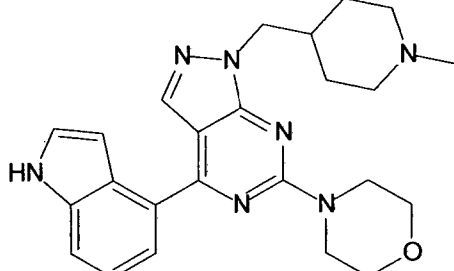
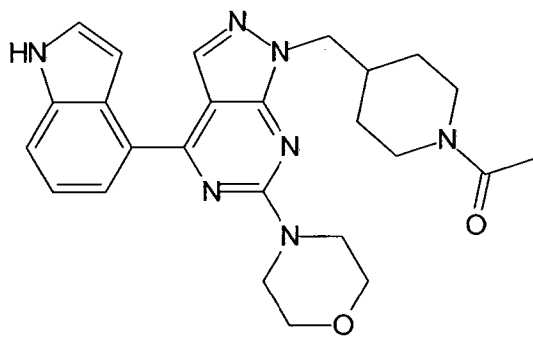
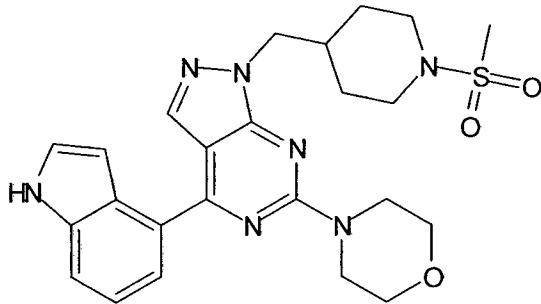
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A100"		
"A101"		
"A102"		
"A103"		

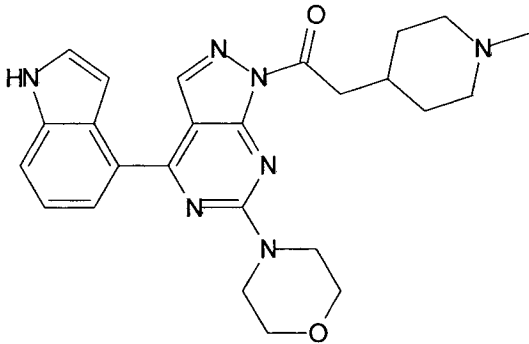
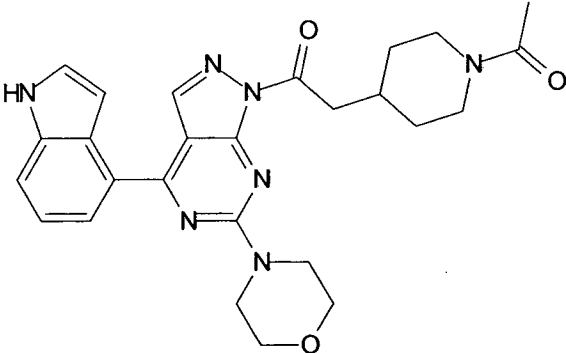
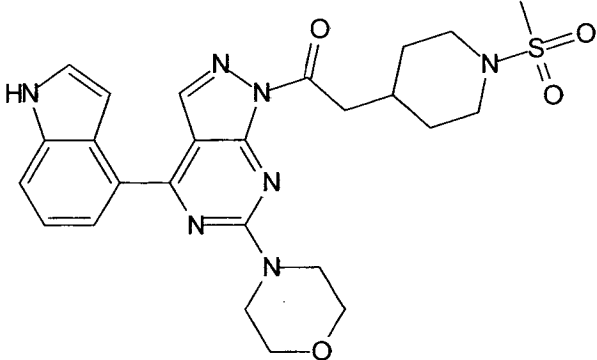
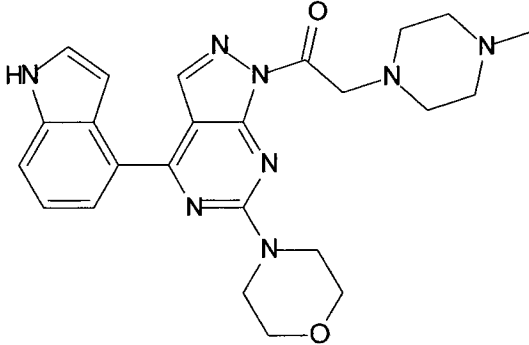
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A104"		
"A105"		
"A106"		
"A107"		

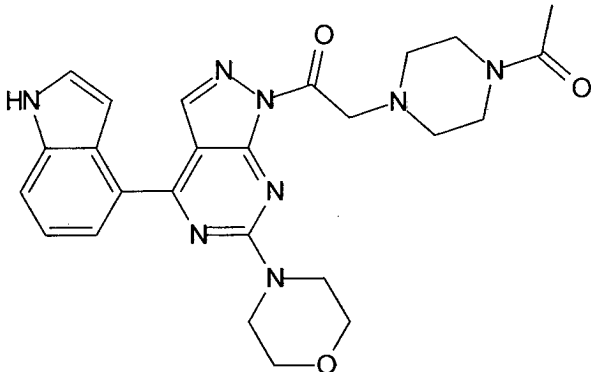
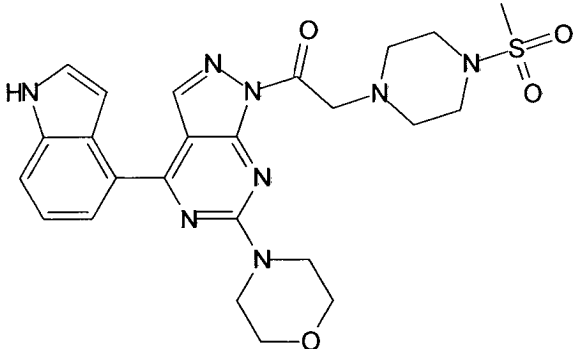
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A108"	 <chem>C1CN(CCN1C2=NC=NC=C2c3cc[nH]3)CCN4CCOCC4</chem>	
"A109"	 <chem>C1CN(CCN1C2=NC=NC=C2c3cc[nH]3)CCN4CCNCC4</chem>	
"A110"	 <chem>CN1CCN(CC1N2C=NC=NC2c3cc[nH]3)CCN4CCOCC4</chem>	
"A111"	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1N2C=NC=NC2c3cc[nH]3)CCN4CCOCC4</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A112"	 <chem>COCNCC1=NC2=C(N1)C(=NC=C2C3=CC=CC=C3N)N4CCOCC4</chem>	
"A113"	 <chem>CS(=O)(=O)NCC1=NC2=C(N1)C(=NC=C2C3=CC=CC=C3N)N4CCOCC4</chem>	
"A114"	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC3=C(N2)C(=NC=C3C4=CC=CC=C4N)N5CCOCC5</chem>	
"A115"	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C2=NC3=C(N2)C(=NC=C3C4=CC=CC=C4N)N5CCOCC5</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A116"	 <chem>CN1CCCC1S(=O)(=O)c2ccn(c2)CN3C=NC4=C3N=CN4C5=CC=C6C(=C5)C=CNC6</chem>	
"A117"	 <chem>CN1CCC1n2c3ccn(c3)nc2c4nc5ccccc5n4N6CCOCC6</chem>	
"A118"	 <chem>CC(=O)N1CCC1n2c3ccn(c3)nc2c4nc5ccccc5n4N6CCOCC6</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A119"		
"A120"		
"A121"		
"A122"		

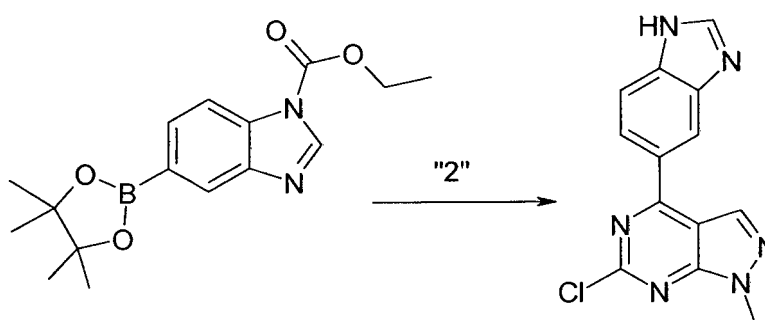
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A123"	 <chem>CN1CCCCC1CC(=O)N2C3=NC=C(C=C3N2C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N)N6CCOCC6</chem>	
"A124"	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1CC(=O)N2C3=NC=C(C=C3N2C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N)N6CCOCC6</chem>	
"A125"	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCCCC1CC(=O)N2C3=NC=C(C=C3N2C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N)N6CCOCC6</chem>	
"A126"	 <chem>CN1CCCCC1CC(=O)N2C3=NC=C(C=C3N2C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N)N6CCOCC6</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A127"		
"A128"		

Ejemplo 5

Preparación de 4-(1H-benzimidazol-5-il)-1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("A129")

5.1

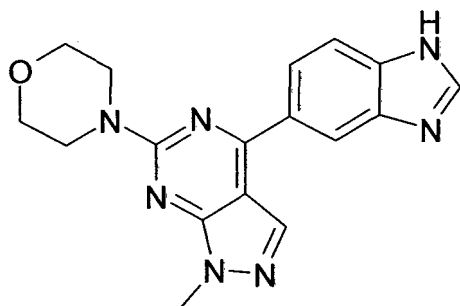


5

Una solución de 125 mg de "2", 356,86 mg de éster etílico de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencimidazol-1-carboxílico, 323,01 mg de carbonato de calcio y 35,21 mg de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio(0) en 3 ml de dimetil éter de etilenglicol y 0,4 ml de agua se agitan durante 18 horas a 85°. Se trabaja como habitualmente, se purifica mediante HPLC preparativa y se obtienen 90,2 mg de 4-(1H-benzimidazol-5-il)-6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("8").

10

5.2 Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de 90 mg de "8" con 34,28 µl de morfolina y 89,24 µl de N-etildiisopropilamina en 2 ml de 1,4-dioxana se obtiene el compuesto "A129" (34,5 mg)



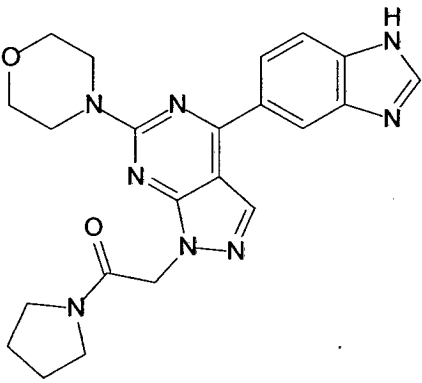
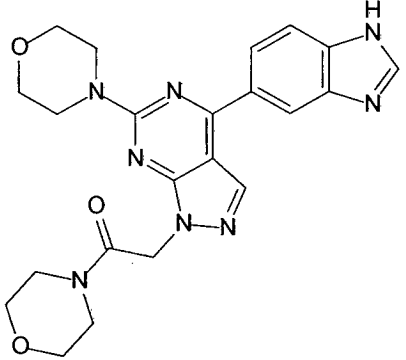
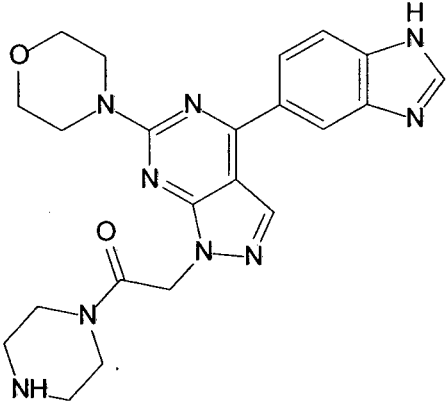
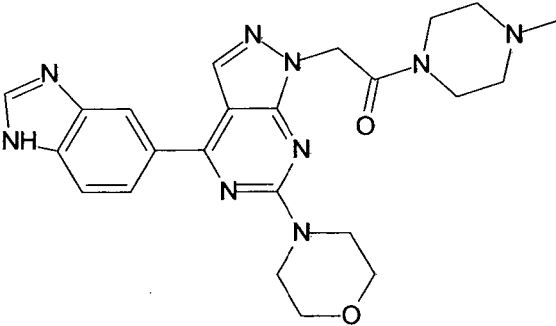
("A129") ;

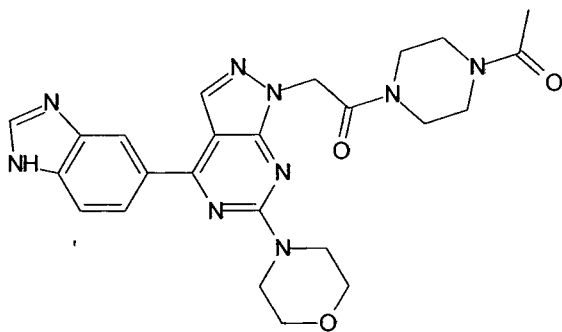
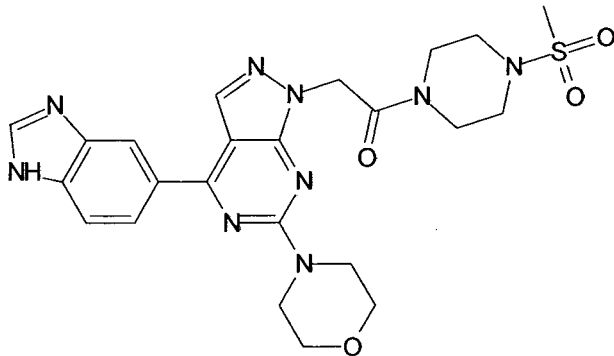
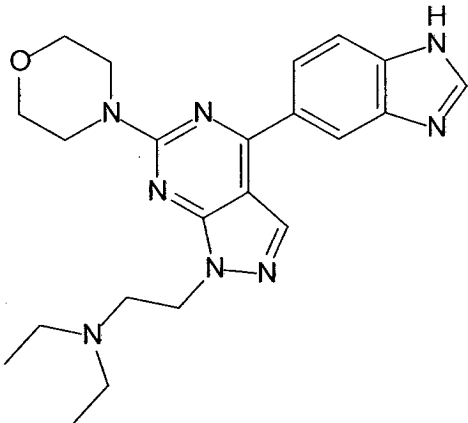
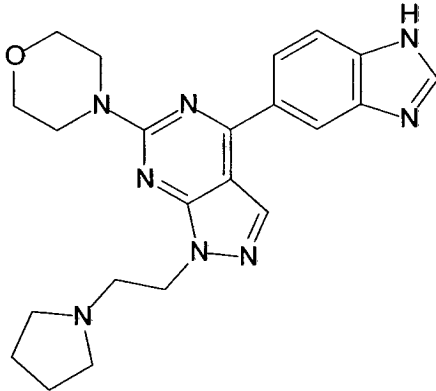
HPLC (condición N): 1,67 min;

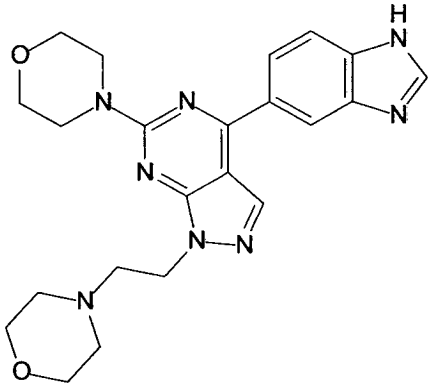
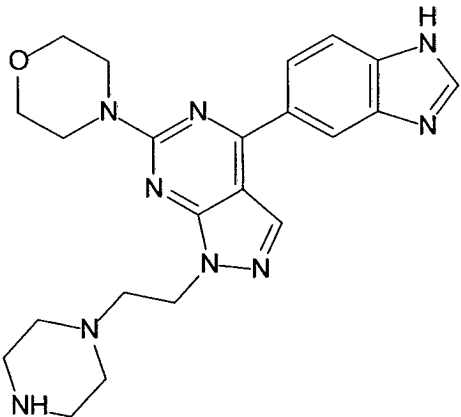
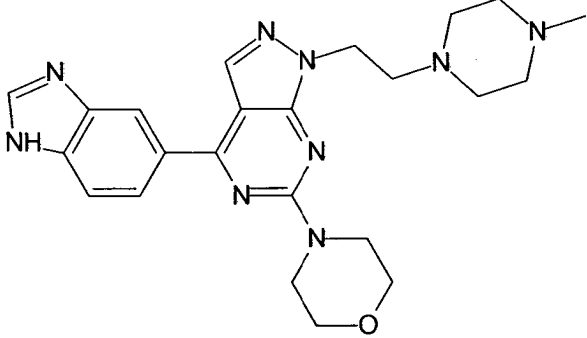
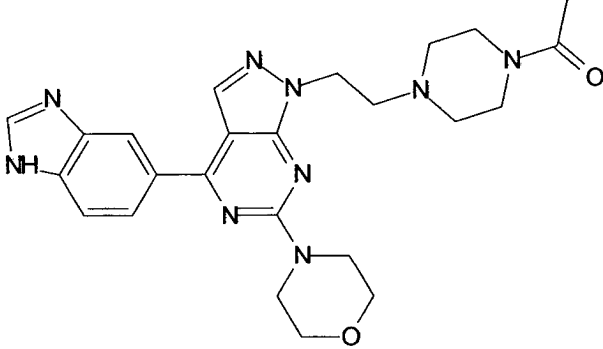
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.67 (s, ancho, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5, 1H), 7.75 (d, J = 8.4, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 7H), 3.80 - 3.68 (m, 4H).

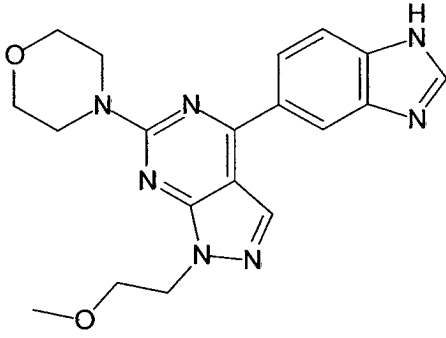
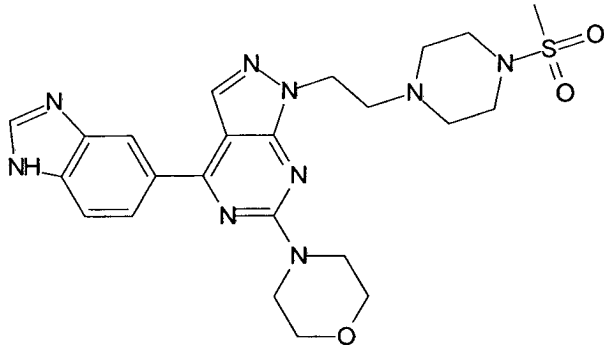
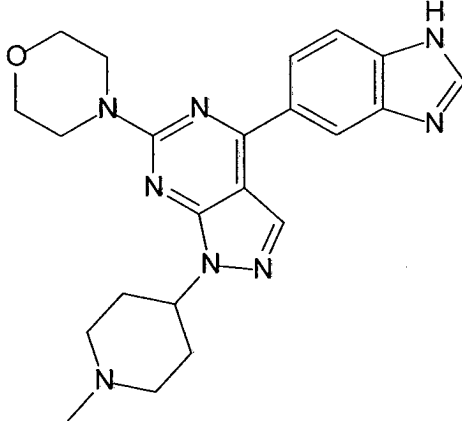
5 Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos (ejemplo de referencia)

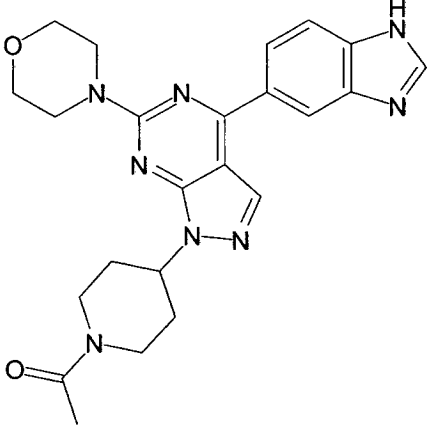
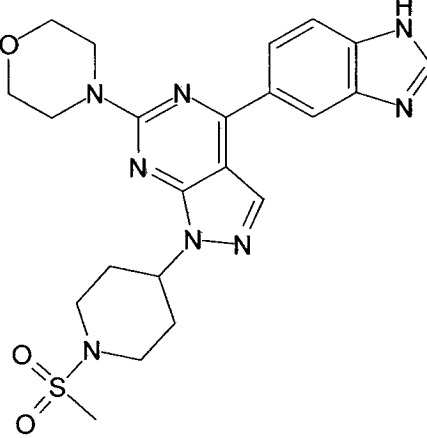
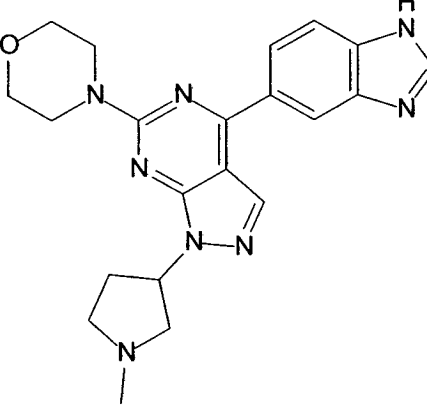
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A130"		
"A131"		

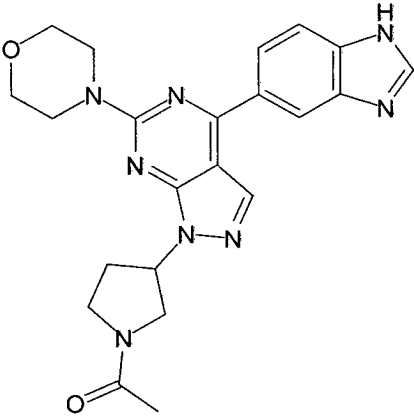
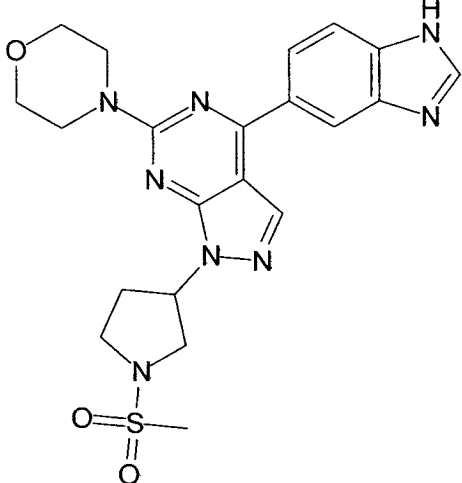
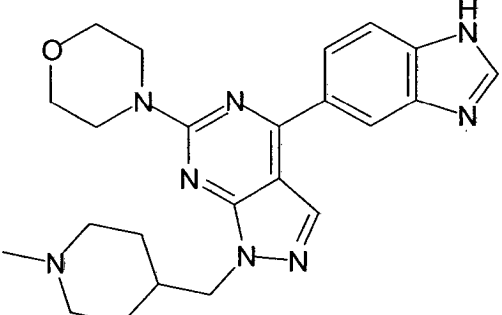
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A132"		
"A133"		
"A134"		
"A135"		

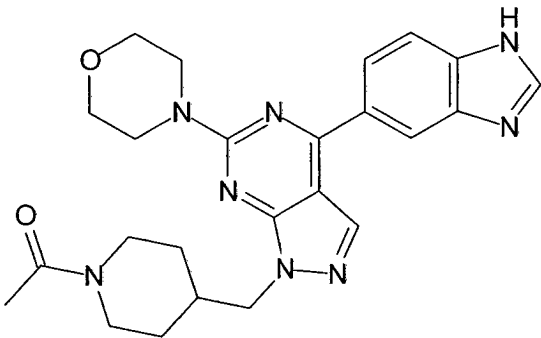
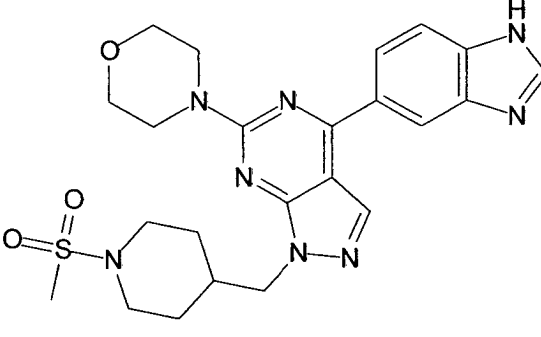
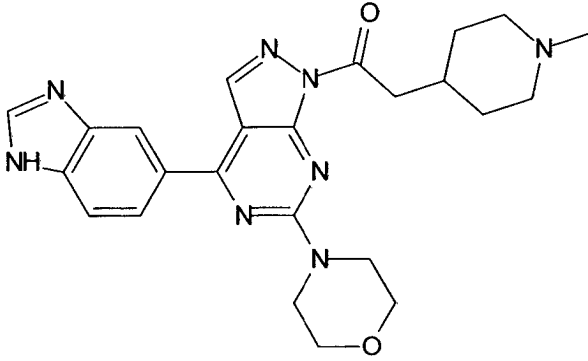
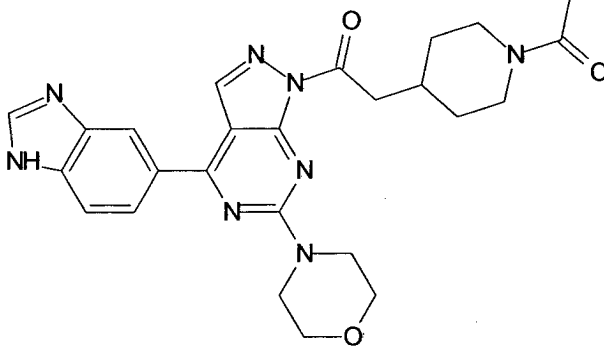
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A136"		
"A137"		
"A138"		
"A139"		

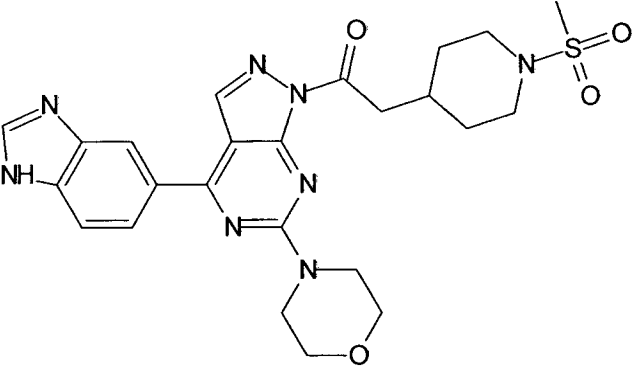
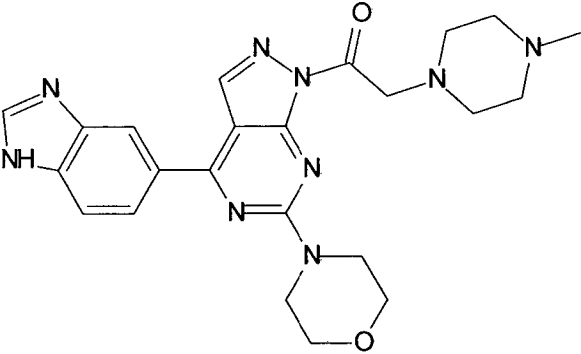
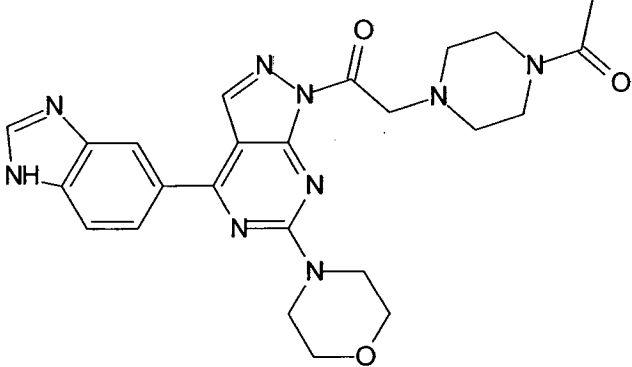
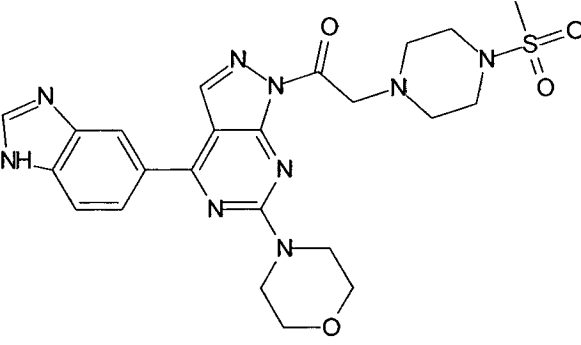
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A140"		
"A141"		
"A142"		
"A143"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A144"		
"A145"		
"A146"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A147"		
"A148"		
"A149"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A150"	 Chemical structure of compound A150: A 1,2,4-triazole ring is substituted at position 5 with a 4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl group and at position 3 with a 4-morpholinyl group. The 1,2,4-triazole ring is also substituted at position 1 with a 1-(2-(2-acetyl-1H-pyrrol-1-yl)ethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl group.	
"A151"	 Chemical structure of compound A151: A 1,2,4-triazole ring is substituted at position 5 with a 4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl group and at position 3 with a 4-morpholinyl group. The 1,2,4-triazole ring is also substituted at position 1 with a 1-(2-(2-methylsulfonyl-1H-pyrrol-1-yl)ethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl group.	
"A152"	 Chemical structure of compound A152: A 1,2,4-triazole ring is substituted at position 5 with a 4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl group and at position 3 with a 4-morpholinyl group. The 1,2,4-triazole ring is also substituted at position 1 with a 1-(2-(2-methyl-1H-piperidin-1-yl)ethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl group.	

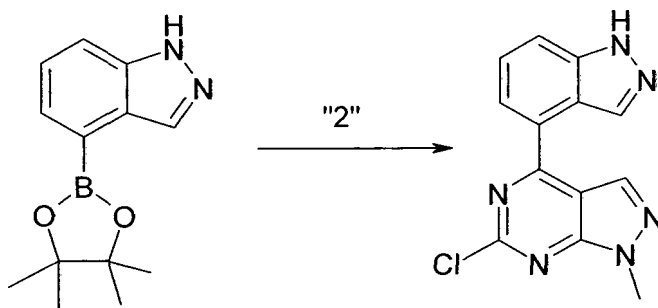
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A153"		
"A154"		
"A155"		
"A156"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A157"		
"A158"		
"A159"		
"A160"		

Ejemplo 6

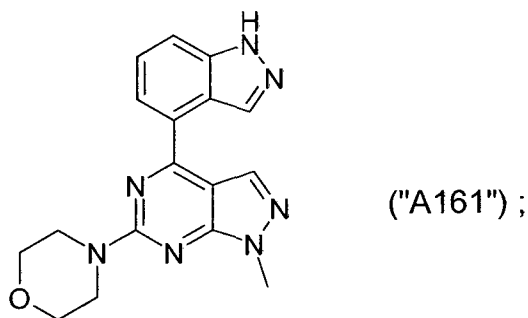
Preparación de 4-(1H-indazol-4-il)-1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("A161")

6.1



- 5 Una solución de 150 mg de "2", 270,51 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol, 391,52 mg de carbonato de calcio y 42,68 mg de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio(0) en 3,6 ml de dimetil éter de etilenglicol y 0,48 ml de agua se agitan durante 18 horas a 85°. Se trabaja como habitualmente, se purifica mediante una columna de ácido silícico de 40 g de Si50 de una CombiFlash Companion Rf y se obtienen 38 mg de 6-cloro-4-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("9").

- 10 6.2 Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de "9" con morfolina y N-etildiisopropilamina en 1,4-dioxano se obtiene el compuesto "A161"

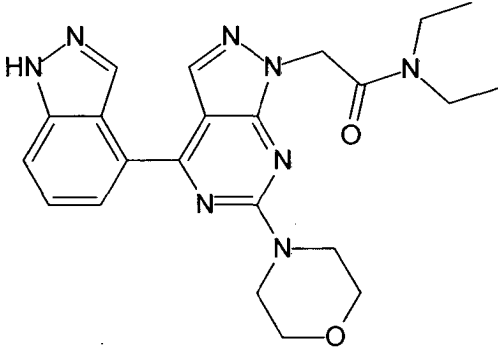
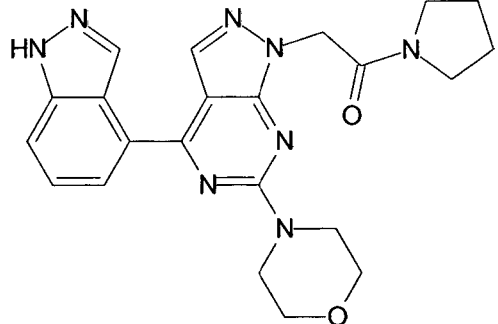
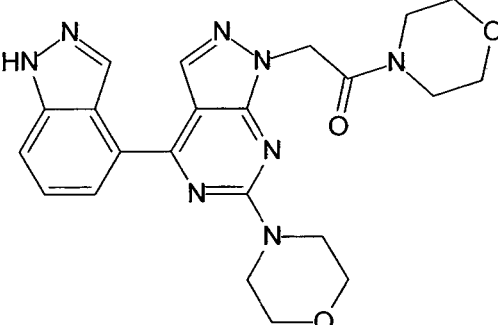
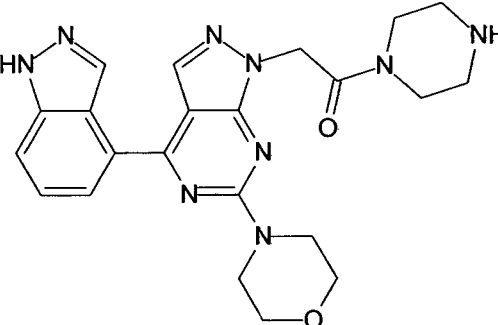


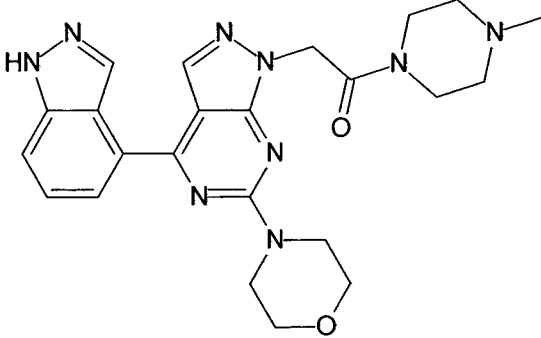
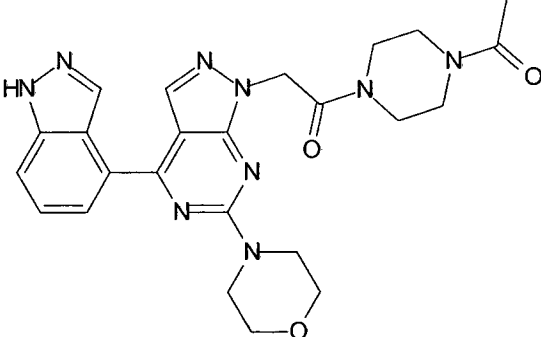
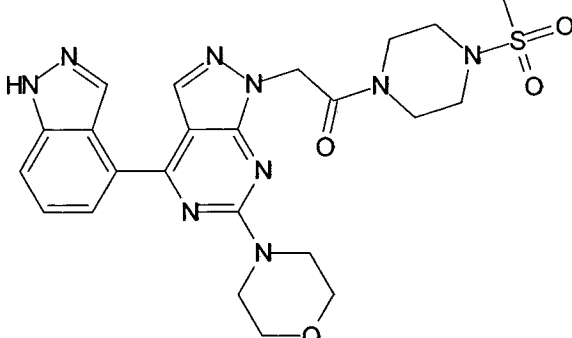
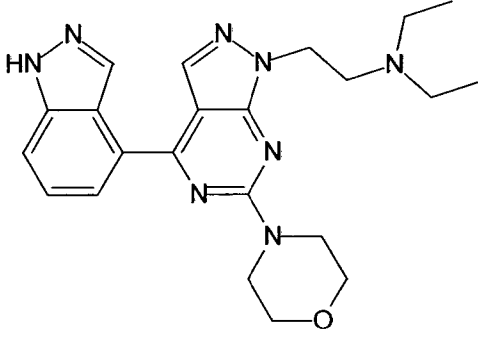
HPLC (condición N): 2,25 min;

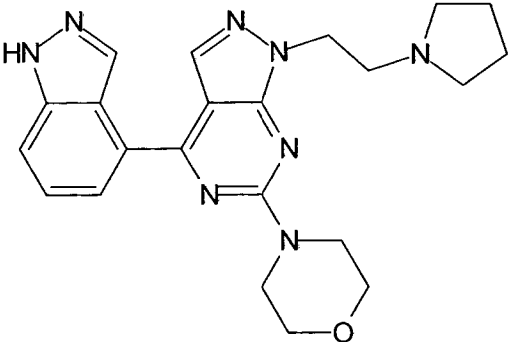
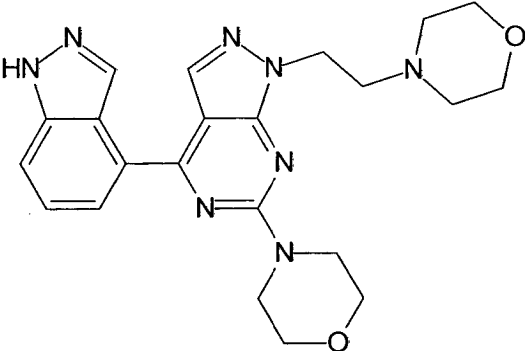
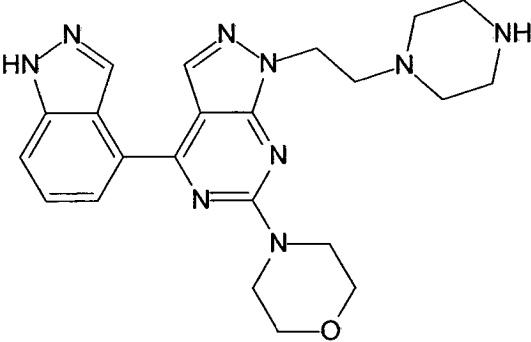
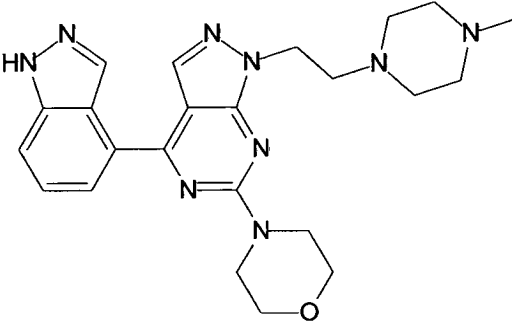
- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.37 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.1$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 3.98- 3.88 (m, 7H), 3.81 - 3.74 (m, 4H).

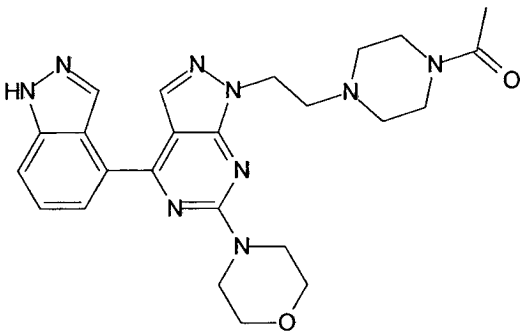
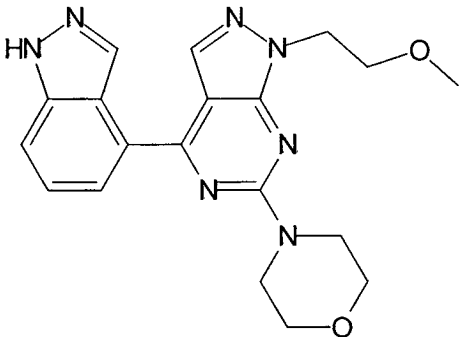
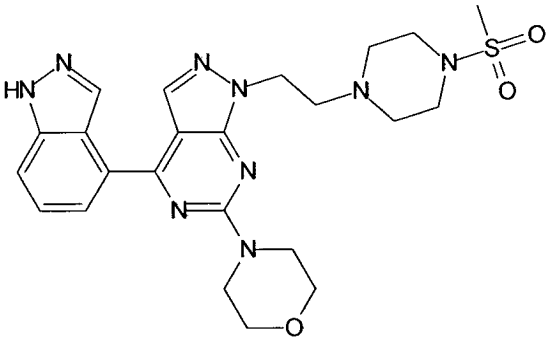
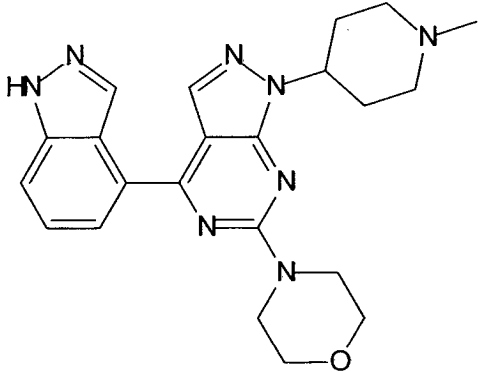
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos (ejemplo de referencia)

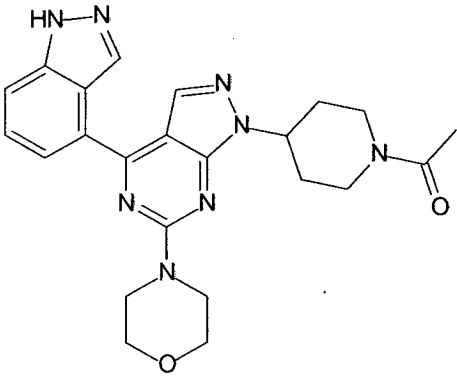
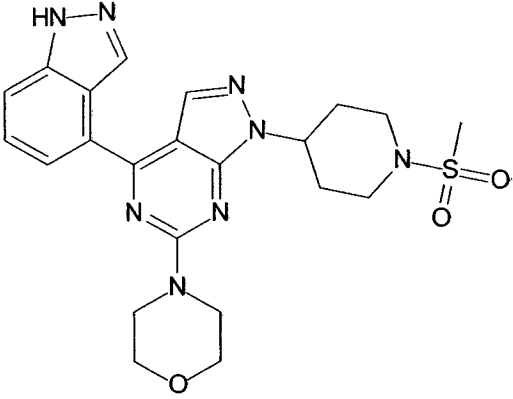
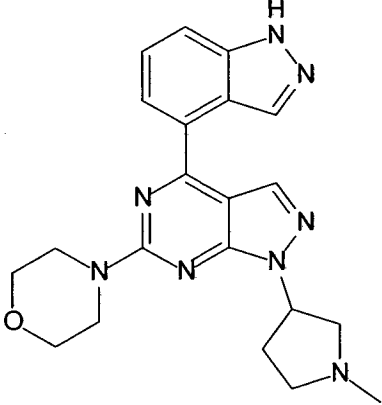
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A162"	The structure of compound "A162" is 4-(1H-indazol-4-yl)-1-methyl-6-(2-methoxypropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine. It features a pyrazolo-pyrimidine core with a methyl group at position 1, a 2-methoxypropyl group at position 6, and an indazol-4-yl group at position 4.	

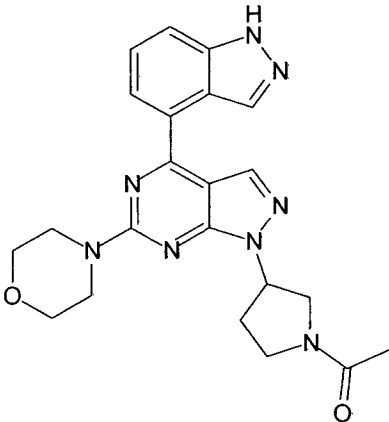
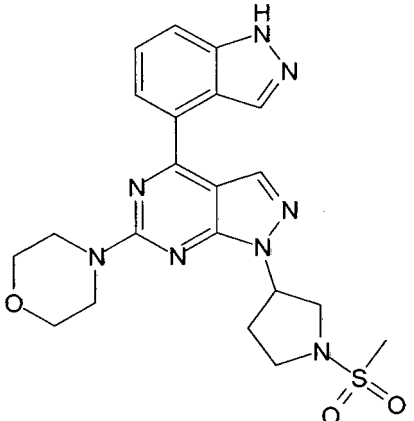
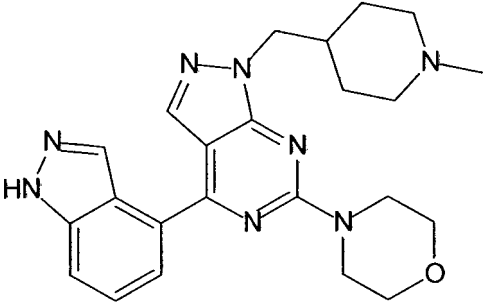
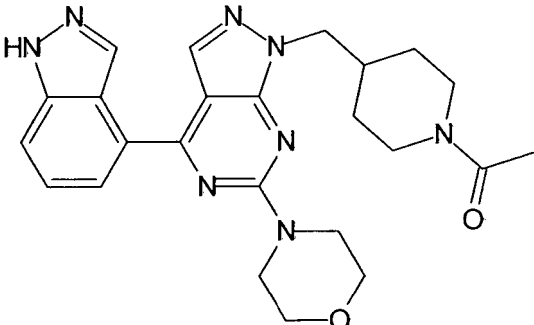
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A163"	 <chem>CCN(CC)C(=O)CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc4[nH]cnc4c3N5CCOCC5</chem>	
"A164"	 <chem>O=C1CCCN1CN2C=NC3=C(N2)N=CN=C3c4ccc5[nH]cnc5c4N6CCOCC6</chem>	
"A165"	 <chem>O=C1CCN(C1)CC2C=NC3=C(N2)N=CN=C3c4ccc5[nH]cnc5c4N6CCOCC6</chem>	
"A166"	 <chem>O=C1CCN(C1)CC2C=NC3=C(N2)N=CN=C3c4ccc5[nH]cnc5c4N6CCOCC6</chem>	

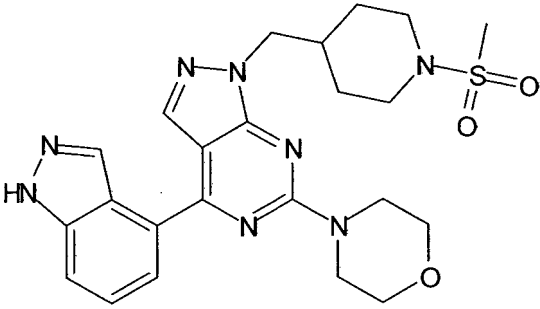
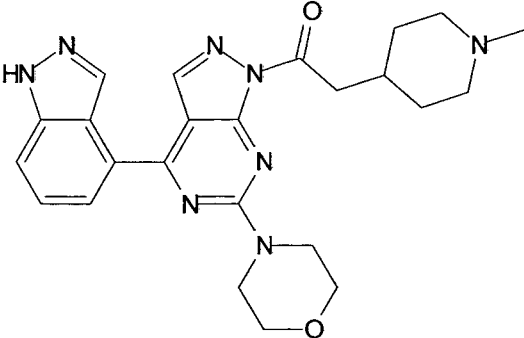
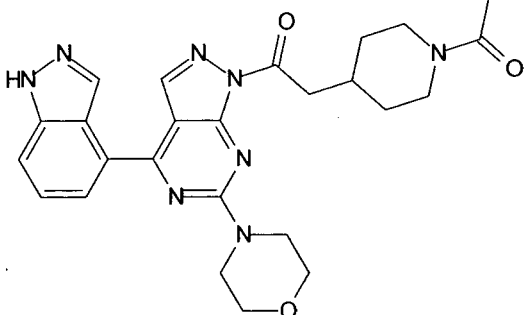
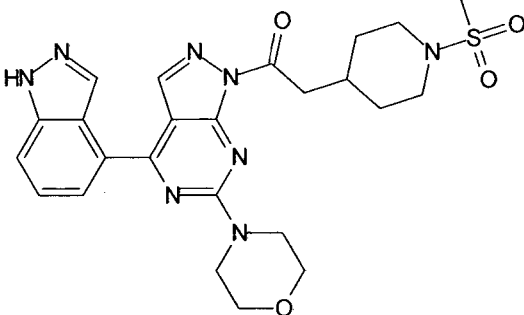
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A167"		
"A168"		
"A169"		
"A170"		

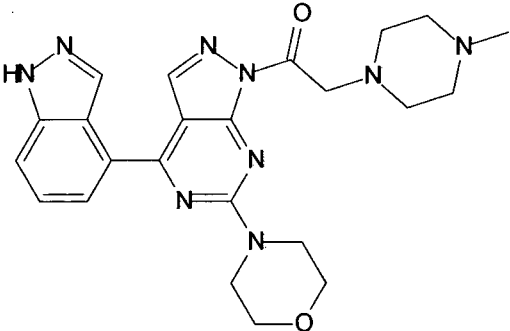
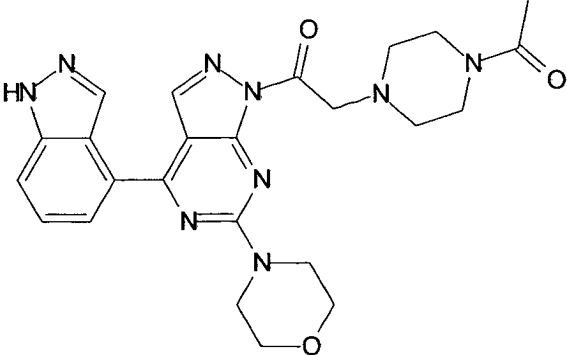
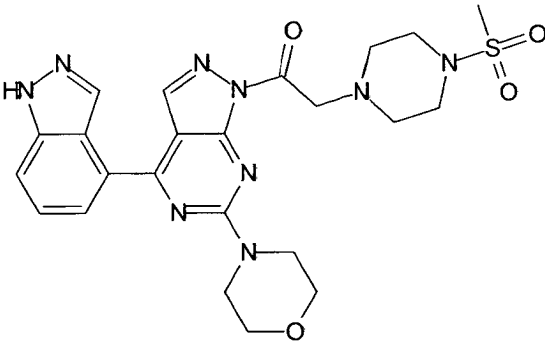
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A171"		
"A172"		
"A173"		
"A174"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A175"		
"A176"		
"A177"		
"A178"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A179"		
"A180"		
"A181"		

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A182"		
"A183"		
"A184"		
"A185"		

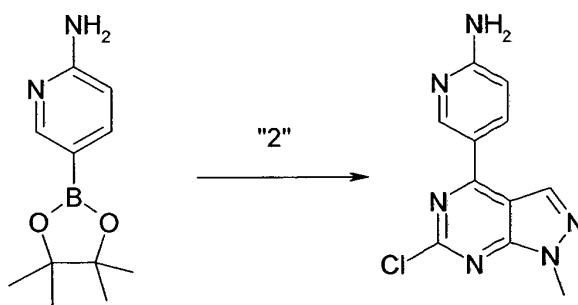
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A186"	 <chem>CN1CCCC1S(=O)(=O)CC2=NC3=C(N2)N=CC=C3C4=CC=C5C(=C4)N=CN5</chem>	
"A187"	 <chem>CN1CCCC1C(=O)N2=NC3=C(N2)N=CC=C3C4=CC=C5C(=C4)N=CN5</chem>	
"A188"	 <chem>CC(=O)N1CCCC1C(=O)N2=NC3=C(N2)N=CC=C3C4=CC=C5C(=C4)N=CN5</chem>	
"A189"	 <chem>CN1CCCC1S(=O)(=O)CC2=NC3=C(N2)N=CC=C3C4=CC=C5C(=C4)N=CN5</chem>	

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A190"		
"A191"		
"A192"		

Ejemplo 7

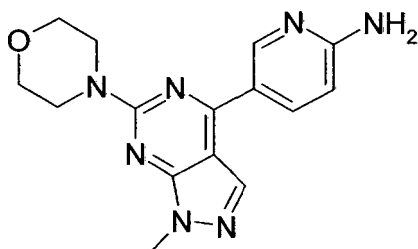
Preparación de 5-(1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina ("A193")

7.1



Una solución de 100 mg de "2" y 111,75 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en 5,2 ml de dimetil éter de etilenglicol se mezcla con 156,61 mg de carbonato de sodio (disuelto en un poco de agua). Después se añaden 5,52 mg de acetato de paladio(II) (47 % de Pd) y 12,92 mg de trifenilfosfina y se agita durante 14 horas a 85°. Se refrigera, se trabaja como habitualmente, y se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 29,6 mg de 6-cloro-4-(2-amino-piridin-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("10").

7.2 Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de "10" con morfolina y N-etildiisopropilamina en 1,4-dioxano se obtiene el compuesto "A193"



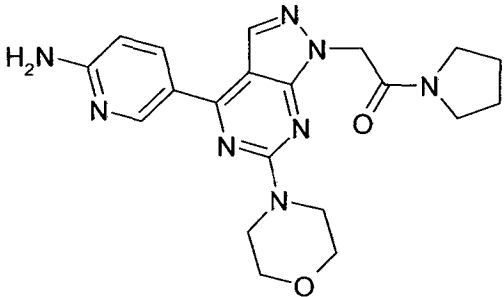
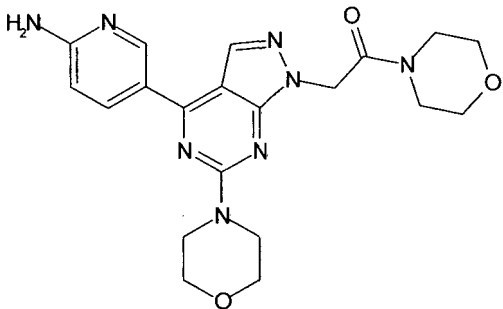
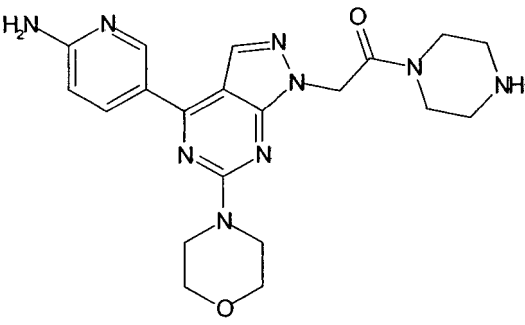
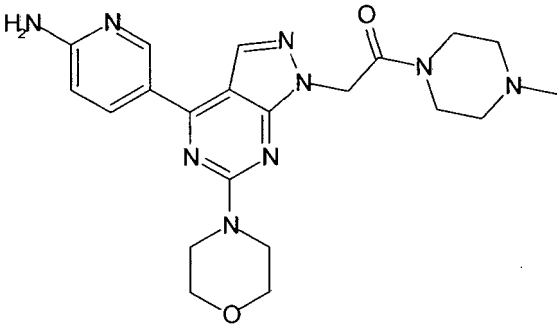
("A193") ;

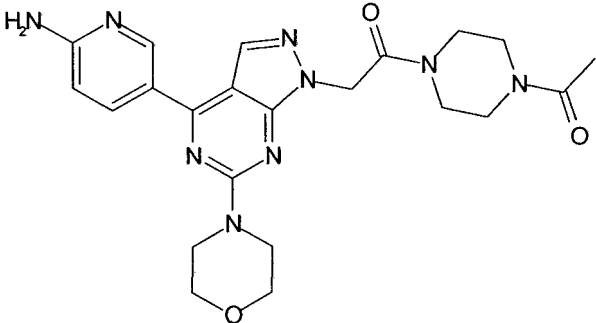
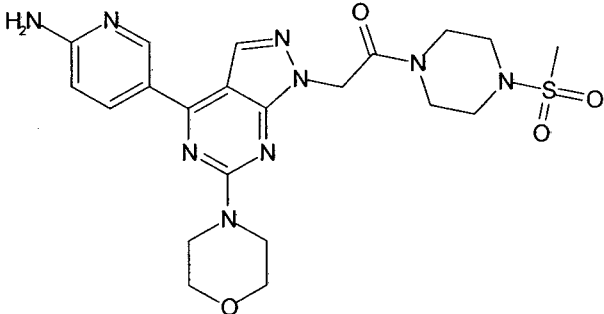
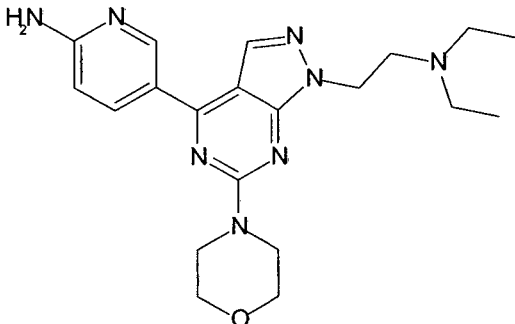
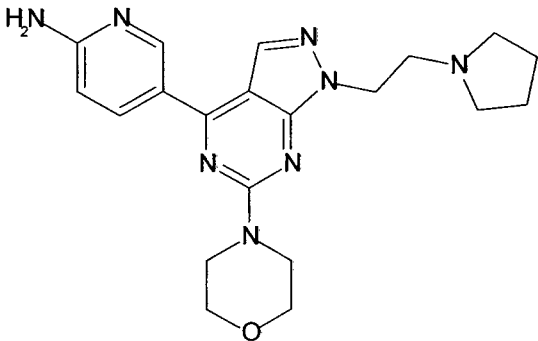
HPLC (condición N): 1,55 min;

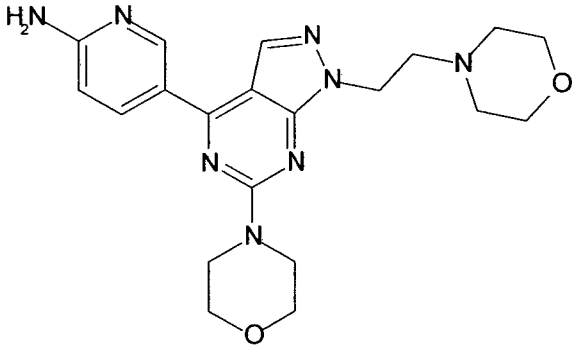
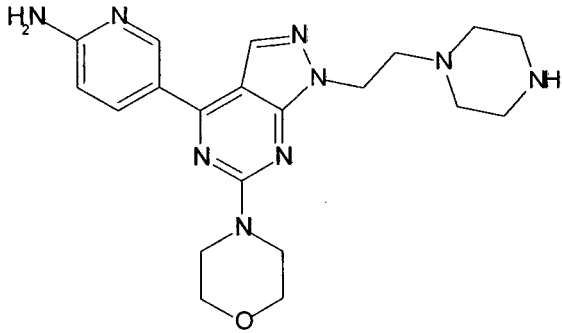
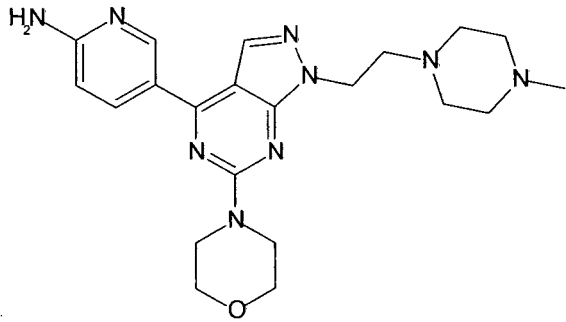
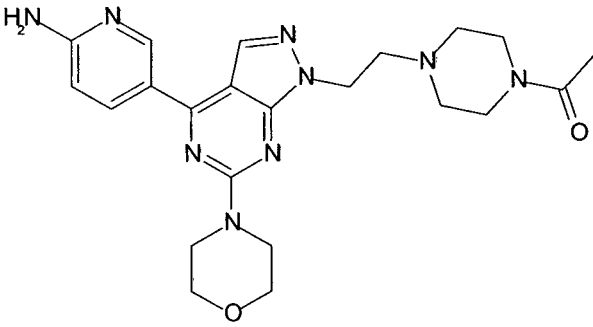
10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.87 (d, J = 2.1, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.4, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.8, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 7H), 3.77-3.65 (m, 4H).

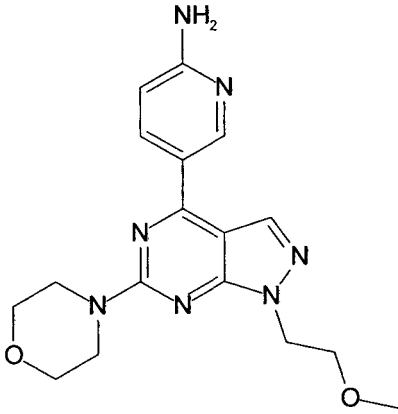
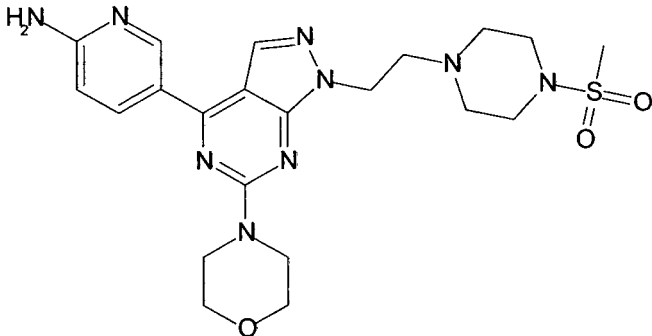
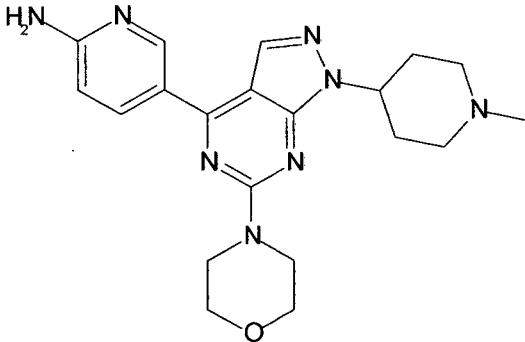
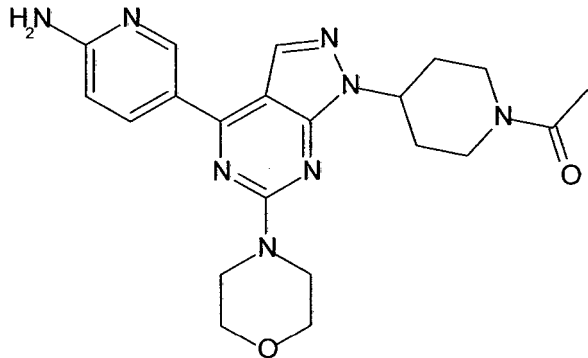
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos:

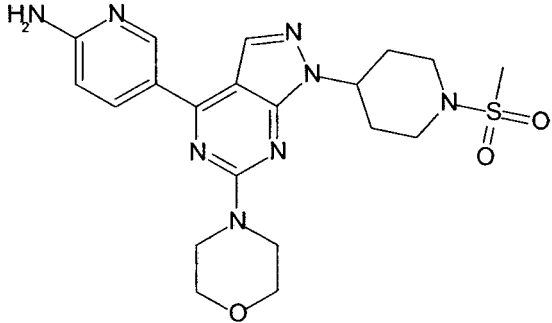
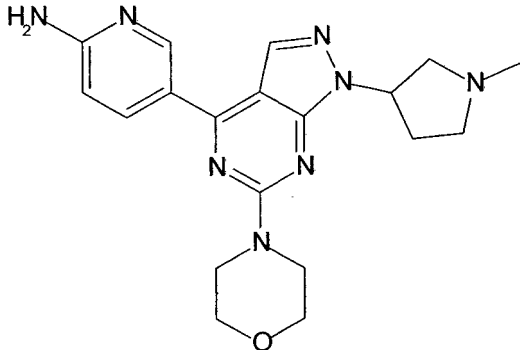
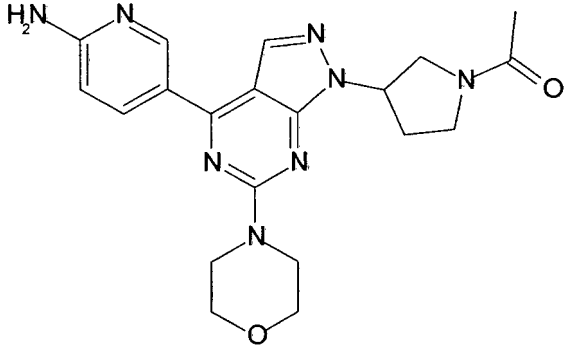
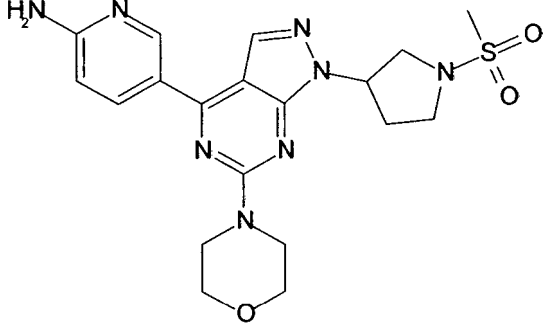
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A194"		Ejemplo de referencia
"A195"		Ejemplo de referencia

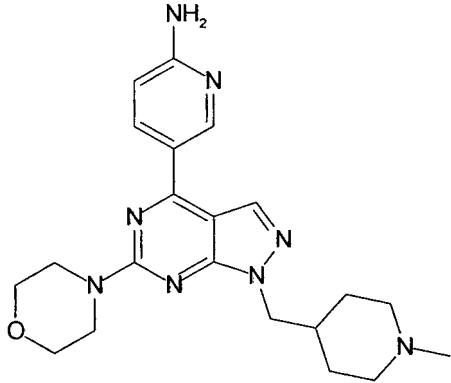
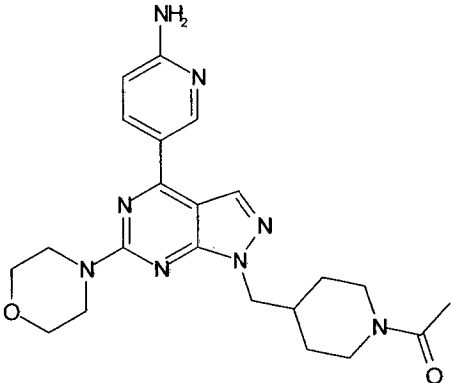
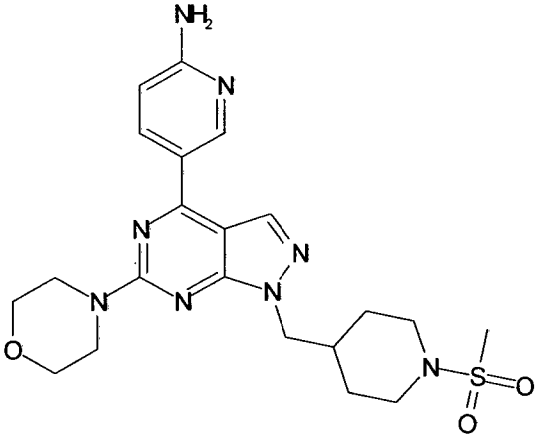
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A196"		
HPLC (condición N): 1,59 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8.90 (d, J = 2.3, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.8, 2.4, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.8, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.74 - 3.68 (m, 4H), 3.58 (t, J = 6.8, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H).		
"A197"		Ejemplo de referencia
"A198"		"
"A199"		"

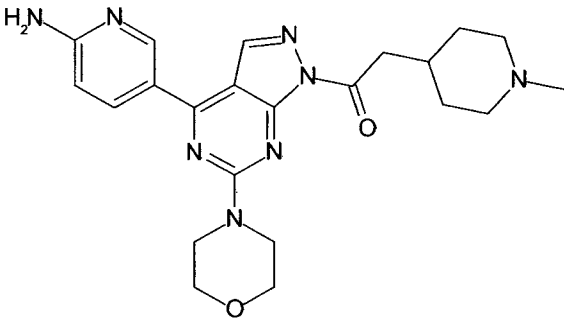
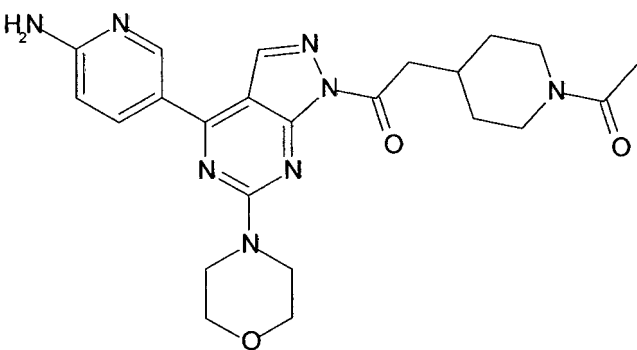
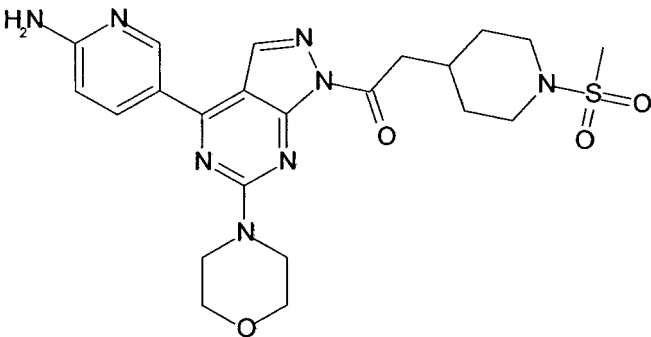
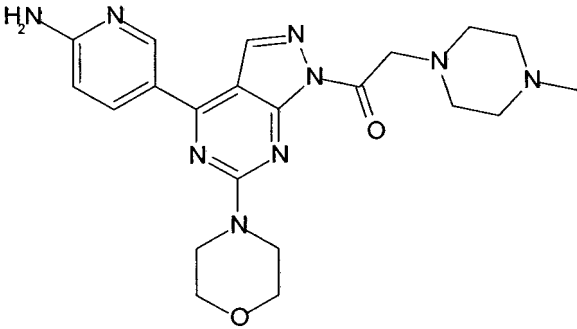
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A200"		
"A201"		"
"A202"		"
"A203"		"

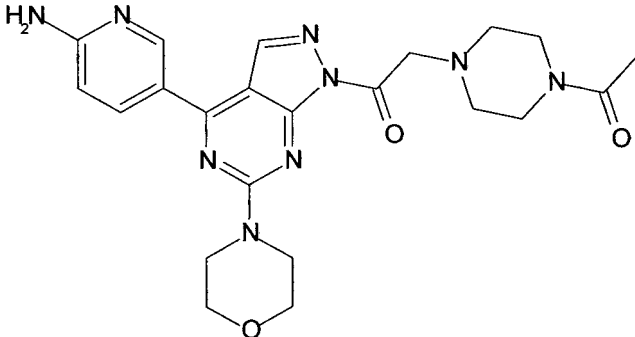
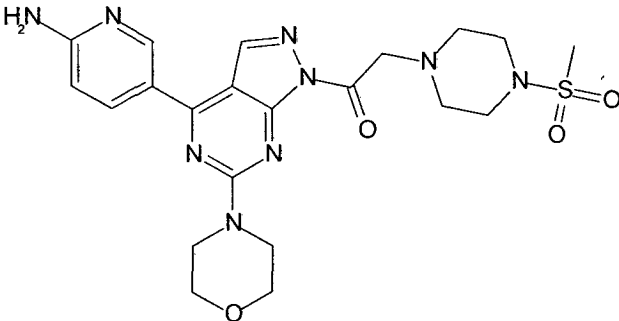
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A204"		"
"A205"		"
"A206"		"
"A207"		"

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A208"		"
"A209"		"
"A210"		"
"A211"		"

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A212"		"
"A213"		"
"A214"		"
"A215"		"

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A216"		"
"A217"		"
"A218"		"

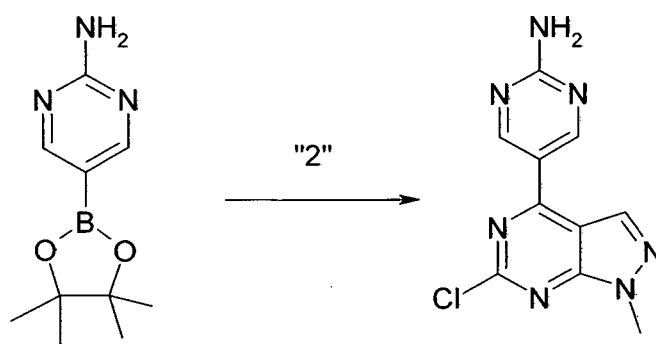
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A219"		"
"A220"		"
"A221"		"
"A222"		"

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A223"		"
"A224"		"

Ejemplo 8

Preparación de 5-(1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina ("A225")

8.1

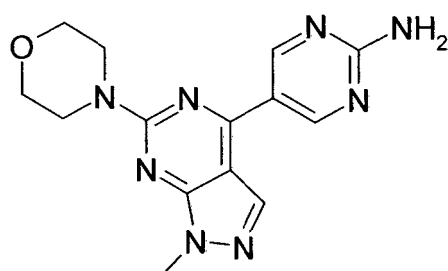


5

10

Una solución de 100 mg de "2", 108,88 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 28,45 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) en 4 ml de dimetil éter de etilenglicol se mezcla bajo atmósfera de argón con 0,41 g de hidrogenocarbonato de sodio (disuelto en un poco de agua) y agita durante 14 horas a 85°. Se refrigera, se trabaja como habitualmente, y se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 78 mg de 6-cloro-4-(2-amino-piridin-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina ("11").

8.2 Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de "11" con morfolina y N-etildiisopropilamina en 1,4-dioxano se obtiene el compuesto "A225"



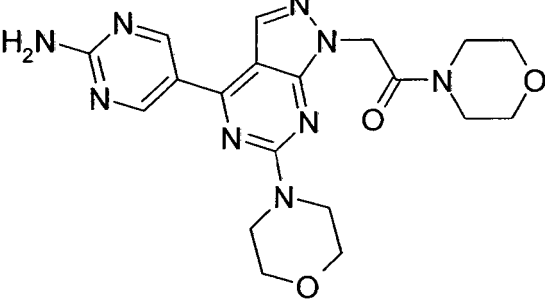
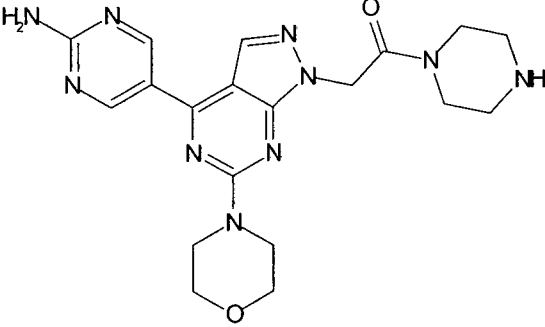
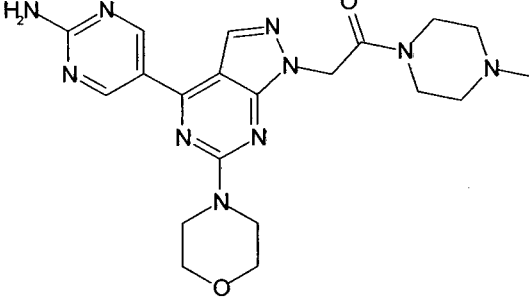
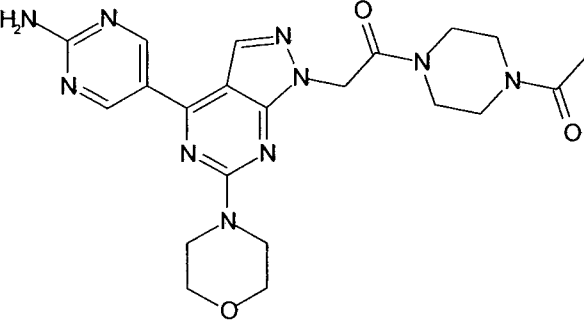
("A225") ;

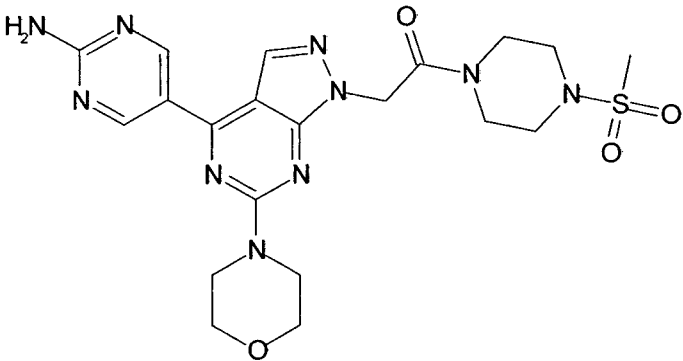
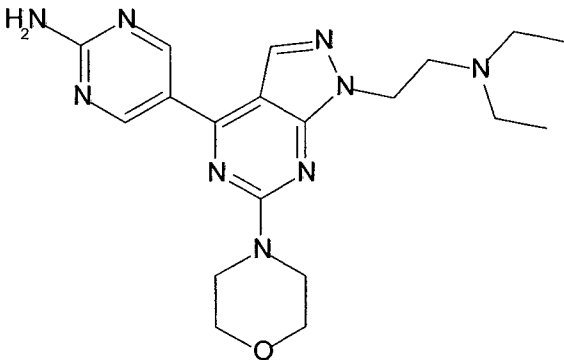
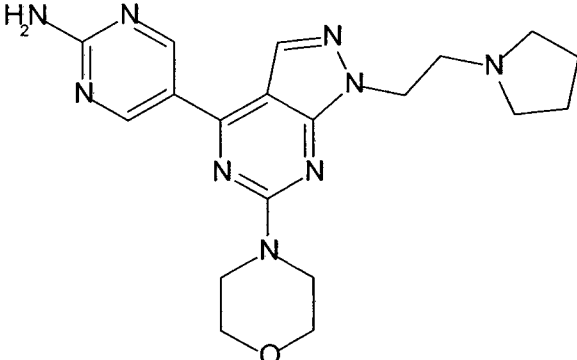
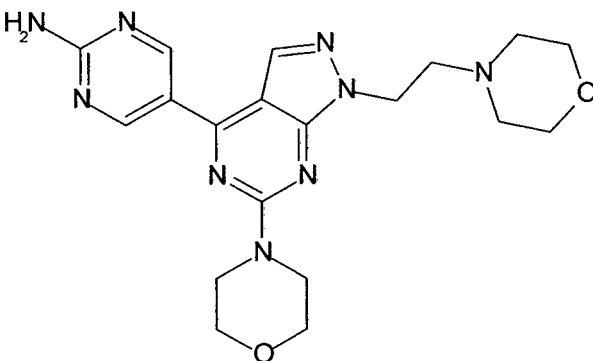
HPLC (condición N): 1,87 min;

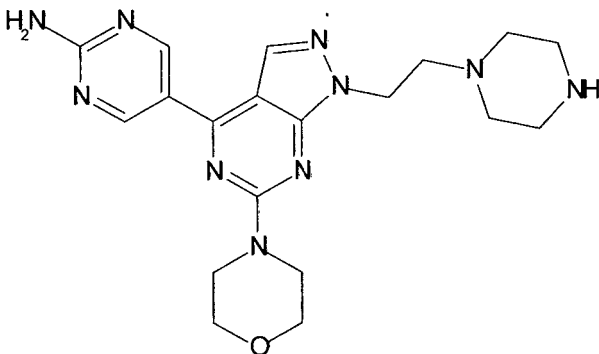
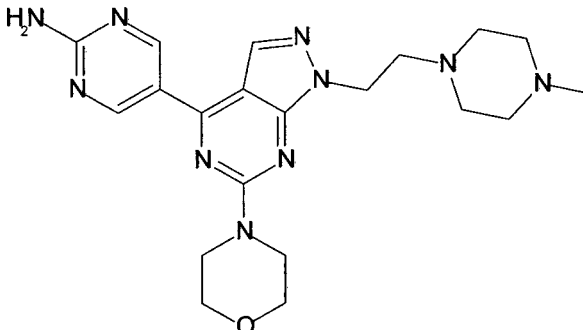
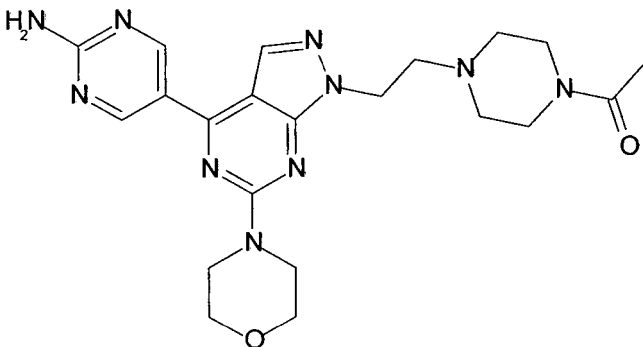
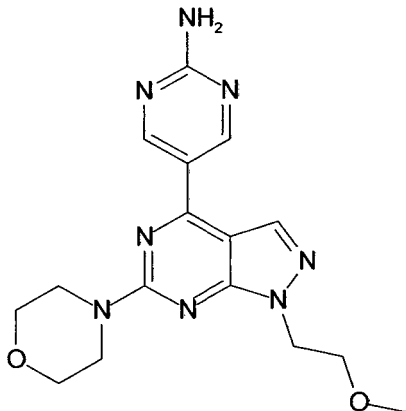
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.10 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 7H), 3.76 - 3.65 (m, 4H).

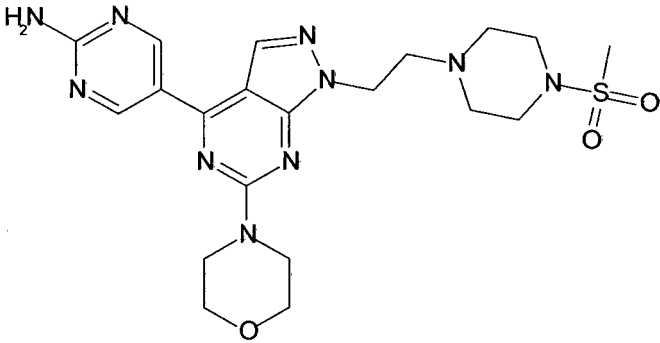
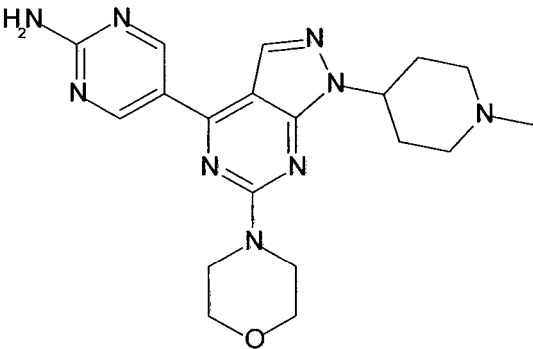
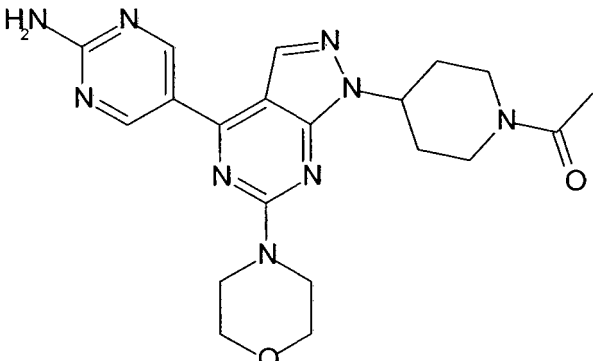
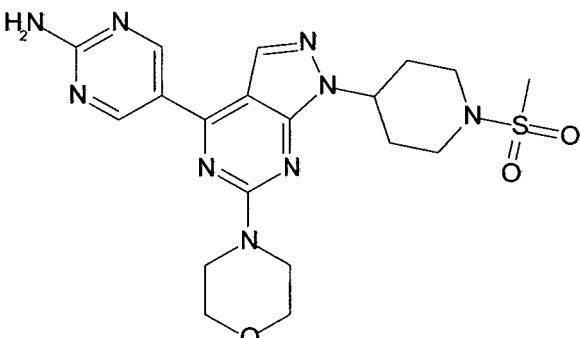
5 Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos:

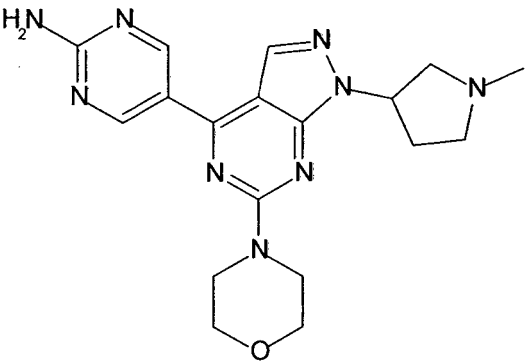
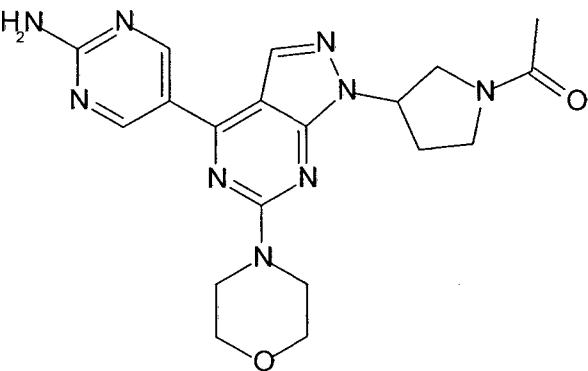
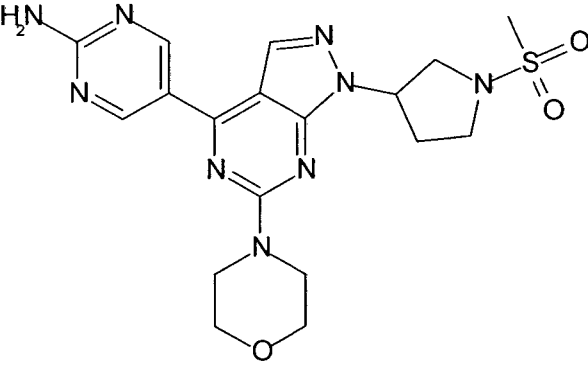
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A226"		Ejemplo de referencia
"A227"		"
"A228"		"

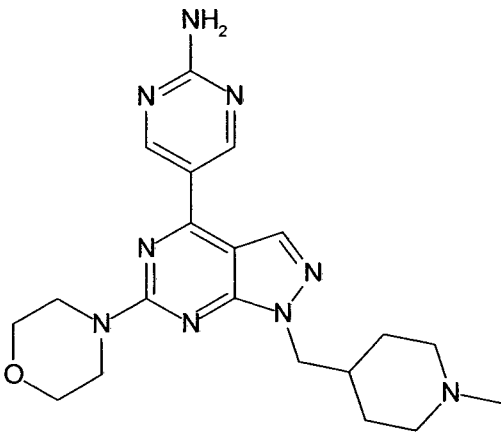
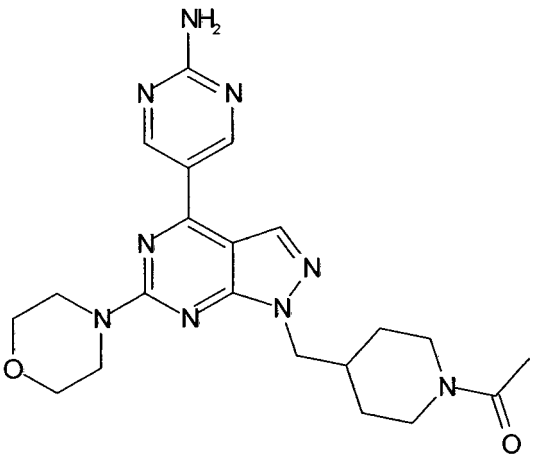
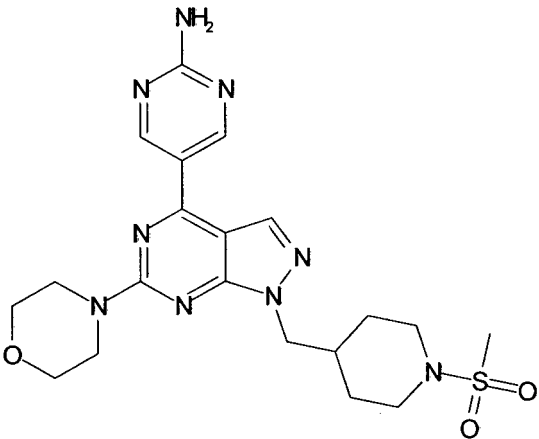
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
HPLC (condición N): 1,8 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.12 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.57 (t, J = 6.7, 2H), 3.31 (t, J = 6.8, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H).		
"A229"		
HPLC (condición N): 1,63 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.11 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 4H), 3.74 - 3.68 (m, 4H), 3.67 - 3.54 (m, 6H), 3.47 - 3.41 (m, 2H).		
"A230"		Ejemplo de referencia
"A231"		"
"A232"		"

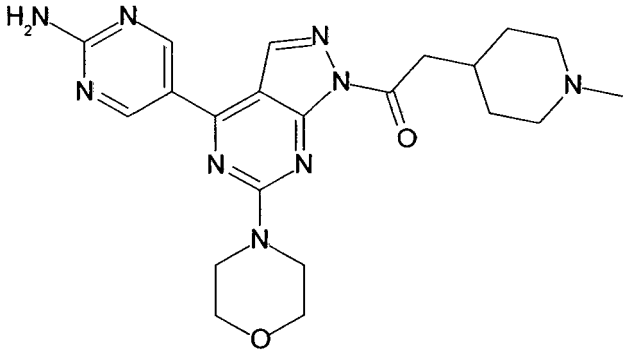
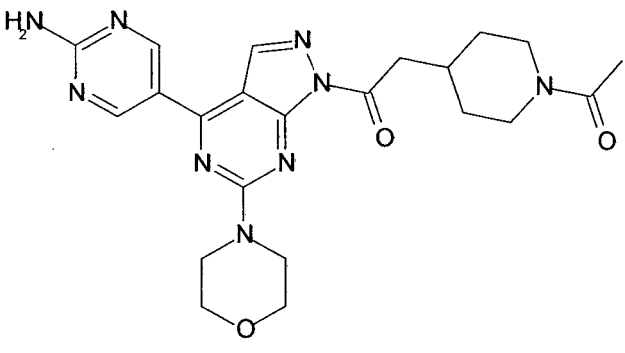
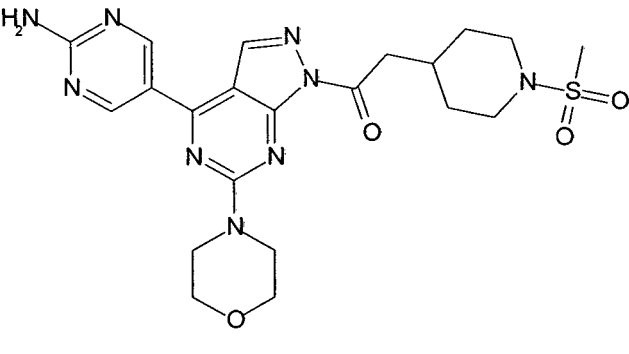
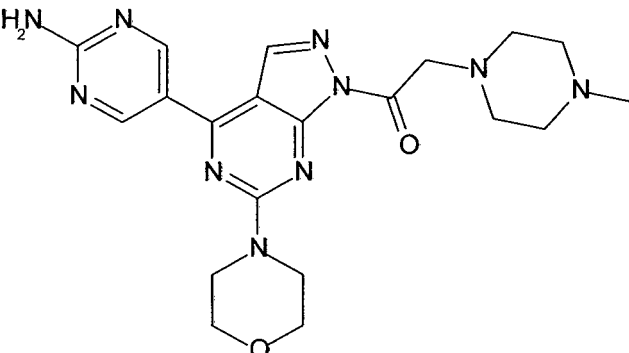
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A233"		"
"A234"		"
"A235"		"
"A236"		"

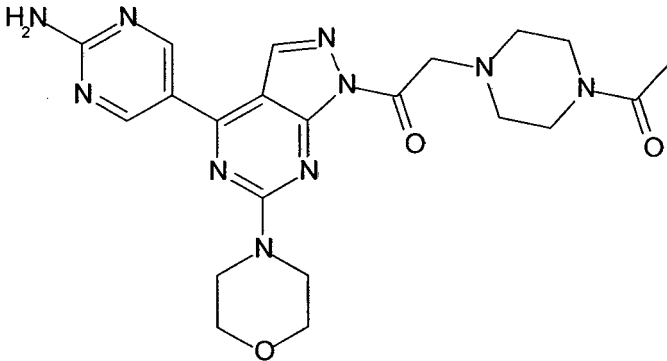
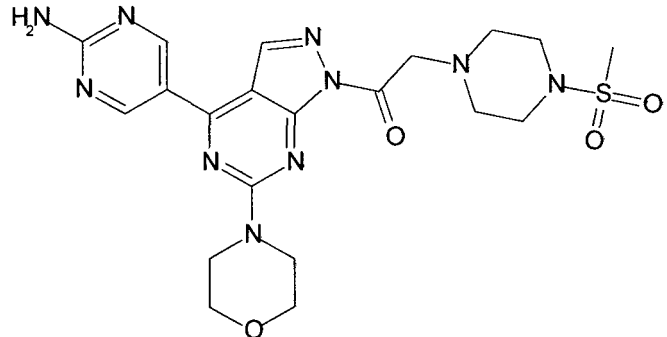
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A237"		"
"A238"		"
"A239"		"
"A240"		"

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A241"		"
"A242"		"
"A243"		"
"A244"		"

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A245"		"
"A246"		"
"A247"		"

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A248"		"
"A249"		(t
"A250"		//

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A251"		<i>It</i>
"A252"		"
"A253"		"
"A254"		"

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre	
"A255"		"
"A256"		"

Ejemplo 9

Preparación de etiléster de ácido [4-(6-amino-piridin-3-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]acético ("A257") y 2-[4-(6-aminopiridin-3-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A258")

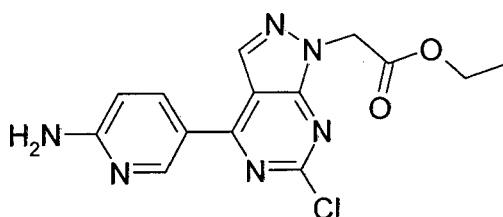
5 9.1

Una mezcla de 5,17 g de 2,4,6-triclor-pirimidin-5-carbaldehído y 5,85 g de hidrocloreto de etilhidrazinoacetato se mezclan bajo agitación con 155 ml de THF. Se refrigera a 10 °C y se añade gota a gota 6,78 ml de trietilamina. Se agita durante 1 hora a TA. Se separa el precipitado resultante (sin producto). El filtrado que contiene el producto se trabaja como habitualmente. Se obtienen 3 g de éster etílico del ácido 4,6-dicloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]acético ("12").

9.2

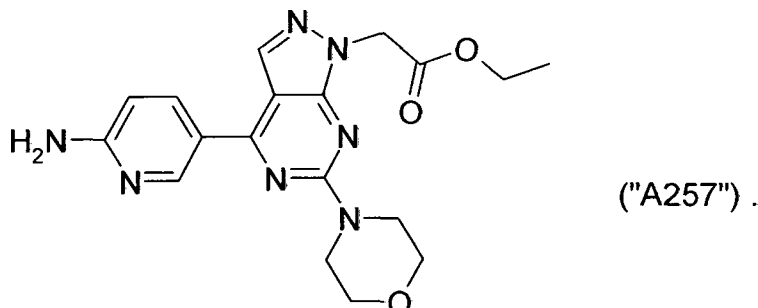
A una mezcla de 370 mg de "12", 425,69 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina, 662,88 mg de carbonato de sodio y 72,27 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) se añaden 3,7 ml de dimetil éter de etilenglicol y 1,3 ml de agua. Se agita durante 1,5 hora a 70 °C.

15 Se trabaja como es habitual y se obtienen 73 mg de éster etílico del ácido [4-(6-amino-piridin-3-il)-6-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]acético ("13")



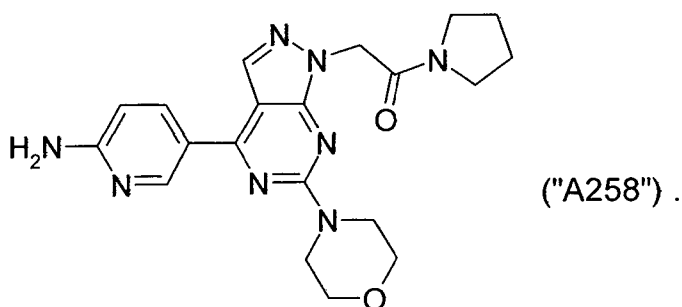
9.3

Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de "13" con morfolina y N-etildiisopropilamina en 1,4-dioxano se obtiene el compuesto "A257"



5 9.4

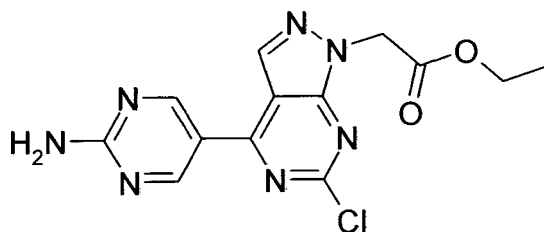
Se suspenden 32,3 mg de "A257" en 1 ml de pirrolidina y se cocinan a reflujo. Se refrigeran y se separa el precipitado, se lava con acetonitrilo y dietiléter, tras el secado se obtienen 13,3 mg de 2-[4-(6-aminopiridin-3-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A258")



10 Ejemplo 10

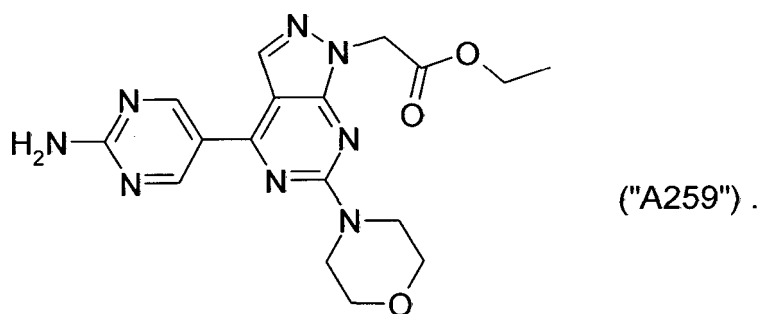
Preparación de etiléster de ácido [4-(2-amino-piridin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]acético ("A259") y 2-[4-(2-aminopiridin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A260")

10.1 Análogamente al ejemplo 9.2, por reacción de "12" y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina se obtiene el compuesto [4-(2-amino-piridin-5-il)-6-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]acético ("14")

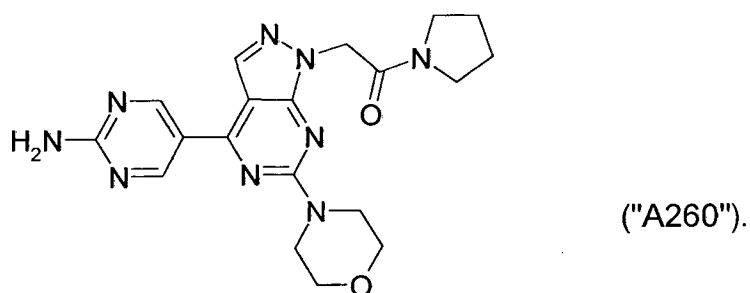


15

10.2 Análogamente al ejemplo 1.2, por reacción de "14" con morfolina y N-etildiisopropilamina en 1,4-dioxano se obtiene el compuesto etiléster de ácido [4-(2-amino-piridin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]acético ("A259")



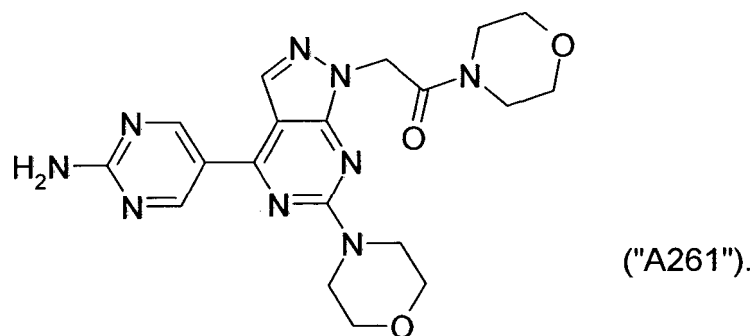
10.3 Análogamente al ejemplo 9.4, por reacción de "A259" con pirrolidina se obtiene el compuesto 2-[4-(2-amino-piridin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A260")



5

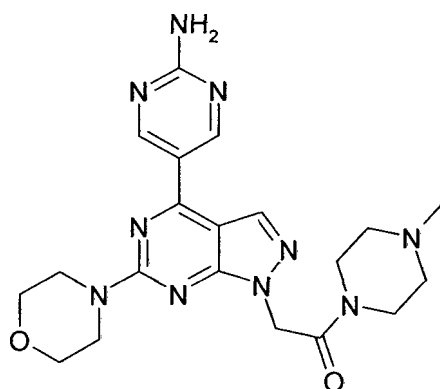
Ejemplo 11

Análogamente al ejemplo 10.3, por reacción de "A259" con morfolina se obtiene el compuesto 2-[4-(2-amino-piridin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona ("A261")



10 Ejemplo 12

Análogamente, se obtiene el compuesto 2-[4-(2-aminopiridin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona ("A262")



HPLC (condición N): 1,31 min;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.11 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.88 - 3.8 (m, 4H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.45 - 2.15 (m, 4H).

Inhibición de quinasa PI3 Tabla 2

Compuesto n.º	Bioensayo (PI3K α) IC50 [nM]	Bioensayo (PI3K β) IC50 [nM]	Bioensayo (PI3K γ) IC50 [nM]	Bioensayo (PI3K δ) IC50 [nM]	
"A65"	C	C	B	C	
"A97"	B	B	C	B	
"A129"	B	B	B	B	
"A161"	B	B	B	B	
"A193"	B	B	B	B	
"A196"	B	C	C	B	
"A225"	B	B	B	B	
"A228"	B	B	B	B	
"A229"	B	B	B	B	
"A231"	B	B	B	B	

5

IC₅₀: 1 nM - 0,1 μM = A
0,1 μM - 10 μM = B
> 10 μM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

10 Ejemplo A: Viales para inyección

Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y 5 g de fosfato disódico hidrogenado se ajusta en 3 l de agua doblemente destilada con 2 N de ácido clorhídrico a un pH de 6,5, se filtra de forma estéril, se vierte en viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

15 Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

20 Se prepara una solución a partir de 1 g de una sustancia activa de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se ajusta a un pH de 6,8, se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

25 Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

30 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de manera habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que, a continuación, de manera habitual, se recubren con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

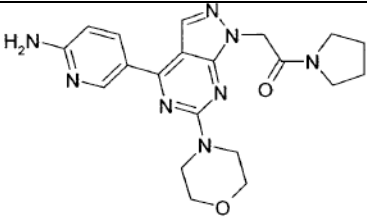
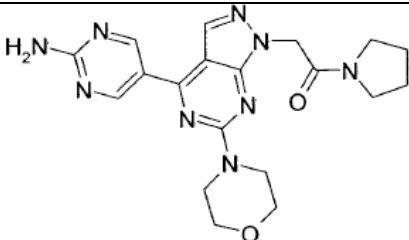
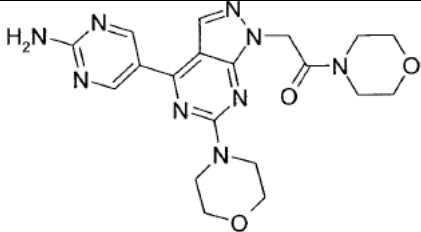
- 5 2 kg de sustancia activa de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se llenan de manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

- 10 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se filtra de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura
"A65"	4-(1H-indol-6-il)-1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
"A97"	4-(1H-indol-4-il)-1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
"A129"	4-(1H-bencimidazol-5-il)-1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
"A161"	4-(1H-indazol-4-il)-1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
"A193"	5-(1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina
"A196"	
"A225"	5-(1-metil-6-morfolin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina
"A228"	
"A229"	
"A257"	[4-(6-amino-piridin-3-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-acetato de etilo
"A258"	2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona
"A259"	[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]acetato de etilo
"A260"	2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona
"A261"	2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona
"A262"	2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Fármaco que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como eventualmente vehículos y/o coadyuvantes.
- 5 3. Compuestos según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.
- 10 4. Juego (kit) que está constituido por envases separados de
(a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,
y
(b) una cantidad eficaz de otro principio activo farmacéutico.