

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 018**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2014 PCT/IB2014/062775**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15001491**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2014 E 14752404 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 3016955**

54 Título: **Inhibidores de proteína cinasa PI3K, particularmente inhibidores delta y/o gamma**

30 Prioridad:

02.07.2013 IN CH29372013

18.12.2013 IN CH59352013

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

12.06.2018

73 Titular/es:

RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)

Fritz Courvoisier 40

2300 La Chaux de Fonds, CH

72 Inventor/es:

BHAVAR, PRASHANT KASHINATH;

VAKKALANKA, SWAROOP KUMAR VENKATA

SATYA y

BABU, GOVINDARAJULU

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 672 018 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

Inhibidores de proteína cinasa PI3K, particularmente inhibidores delta y/o gamma

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos novedosos, útiles como moduladores de proteína cinasa PI3K y en particular como moduladores de proteína cinasa PI3K delta (δ) y/o gamma (γ), métodos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen, y dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos mediados por PI3K cinasa con los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El fosfatidilinositol (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como "PI") es uno de una serie de fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares. En los últimos años, ha quedado claro que el PI desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelulares. La señalización celular a través de fosfoinositidas 3'-fosforiladas se ha visto implicada en una diversidad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización del factor de crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh et al. (1999) *J. Biol Chem*, 274: 8347-8350). La enzima responsable de generar estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3-cinasa (también conocida como PI 3-cinasa o PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con las oncoproteínas virales y las tirosina cinasas del receptor del factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al. (1992) *Trends Cell Biol* 2: 358-60).

Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) son una familia de enzimas que regulan diversas funciones biológicas en cada tipo de célula mediante la generación de moléculas de segundos mensajeros de fosfoinositida. Dado que la actividad de estos segundos mensajeros de fosfoinositida está determinada por su estado de fosforilación, las cinasas y fosfatidas que actúan para modificar estos lípidos son fundamentales para la ejecución correcta de los eventos de señalización intracelular. Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) fosforilan los lípidos en el residuo 3-hidroxilo de un anillo de inositol (Whitman et al. (1988) *Nature*, 332:664) para generar fosfolípidos fosforilados (PIP3) que actúan como segundos mensajeros reclutando cinasas con dominios de unión a lípidos (incluidas las regiones de homología Pleckstrin (PH)), tal como Akt y la cinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a PIP3 de membrana causa la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo Akt en contacto con PDK1, que es responsable de la activación de Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila PIP3 y, por lo tanto, actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-cinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo la regulación, proliferación, supervivencia, apoptosis y motilidad del ciclo celular, y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como cáncer, diabetes e inflamación inmune (Vivanco et al. (2002) *Nature Rev. Cancer* 2: 489; Phillips et al. (1998) *Cancer* 83: 41).

Los miembros de la familia de clase I de PI3K son dímeros de una subunidad reguladora y catalítica. La familia de clase I consiste en cuatro isoformas, determinadas por las subunidades catalíticas de 110 kDa α , β , γ y δ . Engelman JA, *Nat Rev Genet* 2006; 7: 606-19; Camero A, *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8: 187-98; Vanhaesebroeck B, *Trends Biochem Sci* 2005; 30: 194-204. La clase I se puede subdividir en dos subclases: la, formada por la combinación de p110 α , β y δ y una subunidad reguladora (p85, p55 o p50) e Ib, formada por las subunidades reguladoras p110 γ y p101.

Las cuatro isoformas de PI3K de clase I difieren significativamente en su distribución tisular. PI3K α y PI3K β son ubicuas y se activan aguas abajo de los receptores tirosina cinasas (RTK), mientras que PI3K δ y PI3K γ se limitan principalmente a células hematopoyéticas y endoteliales, y se activan aguas abajo de los RTK, y los receptores acoplados a proteína G (GPCR), respectivamente. Los estudios genéticos con ratones han revelado que PI3K α y PI3K β son esenciales para el desarrollo normal, mientras que la pérdida de PI3K δ y/o PI3K γ produce descendientes viables con déficit inmunitarios selectivos.

El patrón de expresión y las funciones de PI3K δ y PI3K γ han generado mucho interés en el desarrollo de inhibidores de PI3K δ /y como agentes para muchas enfermedades, incluyendo artritis reumatoide, alergias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y esclerosis múltiple (Hirsch et al., *Pharmacol. Ther.* 118, 192-205 2008; Marone et al., *Biochim. Biophys. Acta.* 1784, 159-185. 2008; Rommel et al. *Nat. Rev. Immunol.* 7, 191-201., 2007; Ruckle et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 903-918, 2006). Los estudios que usan métodos tanto farmacológicos como

genéticos han demostrado que estas dos isoformas a menudo demuestran interacciones sinérgicas entre sí (Konrad et al., *J. Biol.Chem.* 283, 33296-33303. 2008; Laffargue et al., *Immunity* 16, 441-451, 2002). En los mastocitos, por ejemplo, PI3K δ es esencial para la desgranulación en respuesta a la reticulación de IgE de los receptores Fc (Ali et al., *J. Immunol.* 180, 2538-2544. 2008), pero PI3K γ desempeña un papel importante en la amplificación de la respuesta (Laffargue et al., *Immunity* 16, 441-451 2002). Se han observado efectos similares en otras funciones celulares, incluida la localización de linfocitos y el estallido respiratorio de neutrófilos, donde PI3K γ desempeña un papel crítico y PI3K δ amplifica cada proceso. Las funciones no redundantes pero relacionadas de PI3K δ y PI3K γ han dificultado determinar cuál de las dos isoformas (en solitario o en combinación) es la mejor dirigida en un trastorno inflamatorio particular. Los estudios que utilizan ratones que carecen de PI3K δ y/o PI3K γ o variantes sin actividad

5 cinasa explícita de PI3K δ y PI3K γ han sido herramientas valiosas para comprender sus funciones. Por ejemplo, ratones knockout PI3K δ demostraron una disminución de la quimiotaxis de neutrófilos, una disminución de la producción de anticuerpos (tanto dependiente de linfocitos T como independiente) (Jou et al., *Mol. Cell. Biol.* 22, 8580-8591. 2002), y un menor número de linfocitos B maduros (Clayton et al., *J. Exp. Med.* 196, 753-763. 2002; Jou et al., 2002), y una disminución en su proliferación en respuesta a anti-IgM (Jou et al., 2002). Este fenotipo se replicó

10 en la variante sin actividad PI3K δ cinasa y con inhibidores selectivos de PI3K δ junto con una disminución del número y la proliferación de mastocitos, y una respuesta alérgica atenuada. La inactivación de PI3K γ contenía un mayor número de neutrófilos, pero menos receptivos, un menor número de macrófagos con menos respuesta y las células dendríticas mostraron una disminución de la desgranulación de los mastocitos (Laffargue et al., 2002), una mayor relación de linfocitos T CD4+ a CD8+), un aumento de la apoptosis timocítica, una disminución de la inducción de CXCR3 en las linfocitos T activados y una disminución de la contractilidad cardiaca. Este último efecto sobre el tejido

15 cardiaco fue una preocupación para la dosificación crónica de pacientes con inhibidores de PI3K γ . Sin embargo, esta preocupación se mitigó en gran parte cuando la variante sin actividad PI3K γ cinasa (que imita mejor la inhibición de la cinasa en lugar de la pérdida de la proteína) mostró fenotipos de células inmunes similares, pero lo más importante es que no tenía defectos cardiacos. Más tarde se demostró que el efecto cardiaco se debía a los efectos del andamiaje más que a la actividad catalítica de PI3K γ . La doble inactivación de PI3K δ /PI3K γ fue viable pero presentaba defectos graves en el desarrollo de los linfocitos T y la supervivencia de los timocitos. La combinación inactivación de PI3K γ /sin actividad PI3K δ cinasa produjo un fenotipo similar que sugiere que, al menos dentro del sistema inmune, el papel de PI3K δ es probablemente solo catalítico. La interpretación de estudios que usan ratones knockout y sin actividad cinasa puede ser un desafío porque estos modelos proporcionan solo una

20 imagen en estado estable del sistema inmune, carecen de control temporal y dosis, y no permiten una comprensión completa de cómo reaccionará una respuesta inmune dinámica a la inhibición reversible. Los inhibidores selectivos con perfiles variables (PI3K δ PI3K γ y PI3K δ/γ) son necesarios para los estudios de señalización de leucocitos con el fin de evaluar las contribuciones relativas de cada PI3K a la activación de las células inmunes (véase Olusegun et al., *Chemistry & Biology* 1, 123-134 incluidas las referencias citadas en el mismo).

35 La doble inhibición de δ/γ está fuertemente implicada como una estrategia de intervención en la inflamación alérgica y no alérgica de las vías respiratorias y otras enfermedades autoinmunes. La evidencia científica para la participación de PI3K- δ y γ gamma en diversos procesos celulares que subyacen al asma y la EPOC proviene de estudios de inhibidores y enfoques de direccionamiento génico. Además, la resistencia a terapias convencionales, tal como corticosteroides en varios pacientes con EPOC, se ha atribuido a una regulación ascendente de la ruta PI3K δ/γ . Por lo tanto, la interrupción de la señalización de PI3K- δ/γ proporciona una nueva estrategia destinada a contrarrestar la respuesta inmuno-inflamatoria. Debido al papel fundamental desempeñado por PI3K- δ y γ en la mediación de la funcionalidad de las células inflamatorias, tal como la migración y la activación de los leucocitos, y la desgranulación de los mastocitos, el bloqueo de estas isoformas también puede ser una estrategia eficaz para el

40 tratamiento de la artritis reumatoide. Dada la criticidad establecida de estas isoformas en la vigilancia inmune, se esperaría que los inhibidores dirigidos específicamente a las isoformas delta y gamma atenuaran la progresión de la respuesta inmune encontrada en la inflamación de las vías respiratorias y la artritis reumatoide. Dada la criticidad establecida de estas isoformas en la vigilancia inmune, se esperaría que los inhibidores dirigidos específicamente a las isoformas δ y γ atenuaran la progresión de la respuesta inmune encontrada en la inflamación de las vías respiratorias y la artritis reumatoide (William et. al *Chemistry & Biology.* 17: 123-134,2010 y Thompson, et al. *Chemistry & Biology.* 17: 101-102, 2010).

Los documentos WO 2014/071109, WO 2014/071105, WO 2014/004470, WO 2011/008302, WO 2010/059593, US 2009/0312319, WO 2009088986A1 y WO 2009088990 describen derivados de isoquinolina 2,3 disustituida como

55 inhibidores de Pi3K, y los documentos WO 2013147649, WO 2013116562, WO 2013029116, WO 2012/118978, WO 2012/009452, WO 2008/127226, WO 2010/059593, Ameriks MK y Venable JD, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2009, 9, 738-753 y Williams O et al. *Chemistry and Biology* 2010 17, 123-135 describen derivados de quinazolina 2, 3 disustituida como inhibidores de Pi3K.

Existe una considerable evidencia que indica que las enzimas PI3K de Clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en una amplia diversidad de cánceres humanos, ya sea directa o indirectamente (Vivanco y Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501; Marone et al., Biochimica et Biophysica Acta 1784 (2008) 159-185). En particular, la isoforma p110 delta se ha visto implicada en funciones biológicas relacionadas con enfermedades inmuno-inflamatorias, incluyendo la señalización del receptor de linfocitos B, el receptor de linfocitos T, la señalización FcR de mastocitos y monocitos/macrófagos, y la función de osteoclastos/señalización RANKL (Deane J y Fruman D A (2004) Annu Rev. Immunol. 2004. 22: 563-98; Janas et al., The Journal of Immunology, 2008, 180: 739-746; Marone R et al., Biochim. Biophys. Acta 2007, 1784: 159-185). La delección del gen PI3K delta o la introducción selectiva de un mutante catalíticamente inactivo de PI3K delta provoca una eliminación casi completa de la proliferación y señalización de linfocitos B, y también el deterioro de la señalización a través de los linfocitos T.

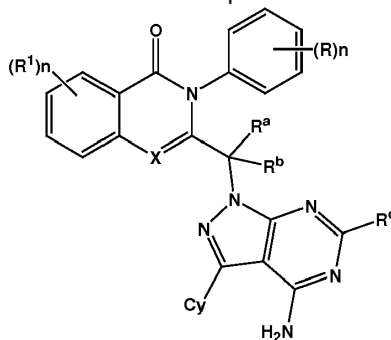
Las revisiones y estudios con respecto a PI3K y las rutas de proteína cinasas relacionadas se han proporcionado por Pixu Liu et. al. (Nature Reviews Drug Discovery, 2009, 8, 627-644); Nathan T. et. al. (Mol Cancer Ther., 2009; 8 (1) Jan., 2009); Romina Marone et. al. (Biochimica et Biophysica Acta 1784 (2008) 159-185) y B. Markman et. al. (Annals of oncology Advance access publicado en agosto de 2009). De forma similar, las revisiones y los estudios con respecto al papel de PI3K δ y γ se han proporcionado por William et.al Chemistry & Biology. 17: 123-134, 2010 y Timothy et.al J Med Chem. Publicación web 27 de agosto de 2012, Berndt et. al. Nature Chemical Biology (2010), 6(2), 117-124, Nature Chemical Biology (2010), 6(4), 306, y Nature Chemical Biology (2010), 6(3), 244, Williams et. al. Chemistry & Biology (Cambridge, MA, Estados Unidos) (2010), 17(2), 123-134, Apsel, Beth et. al. Nature Chemical Biology (2008), 4(11), 691-699 y Knight, Zachary A et al Cell (Cambridge, MA, Estados Unidos) (2006), 125(4), 733-747. Todas estas publicaciones bibliográficas se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Todavía existe la necesidad insatisfecha y grave de moduladores de cinasas de molécula pequeña con el fin de regular y/o modular la transducción de cinasas, particularmente PI3K, para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con eventos mediados por cinasas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como moduladores de proteína cinasa PI3K y, en particular, como inhibidores de PI3K δ y/o γ .

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II):



(II)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada aparición de R¹ es independientemente H, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquínilo sustituido o sin sustituir, o halógeno;

X es CH o N;

cada aparición de R es independientemente H, alquilo sustituido o sin sustituir, o halógeno;

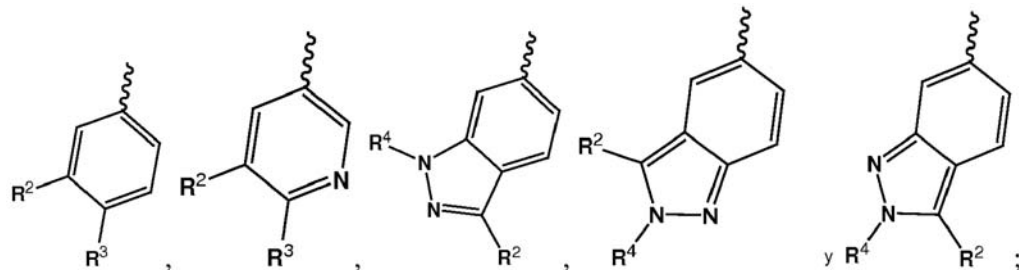
R^a es un alquilo sustituido o sin sustituir;

R^b se selecciona independientemente de H y alquilo sustituido o sin sustituir;

R^c es H, alquilo sustituido o sin sustituir, -NH₂ o halógeno;

cada aparición de n se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

Cy se selecciona de



en las que

5

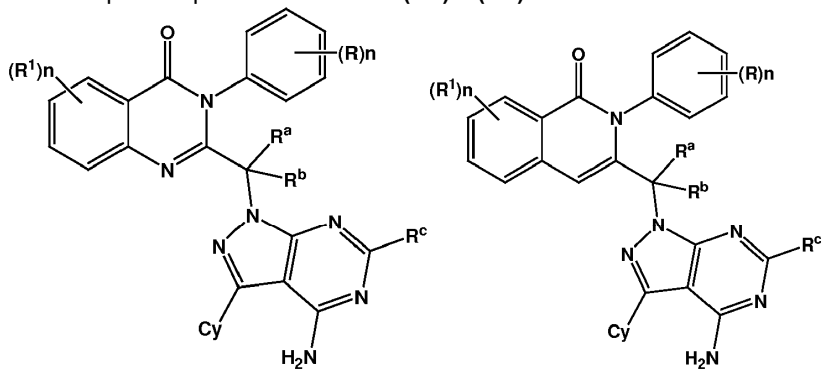
R² y R³ se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo sustituido con flúor, tal como -OCHF₂), CN, -NH-SO₂-R', -NO₂, -NH₂, -NH-C(O)-R', -C(O)-NH-R', -SO₂-R' y -SO₂NR'R';

10

cada aparición de R' se selecciona independientemente de H, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir; y R⁴ es H o alquilo sustituido o sin sustituir.

15

En otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (I-A) o (I-B):



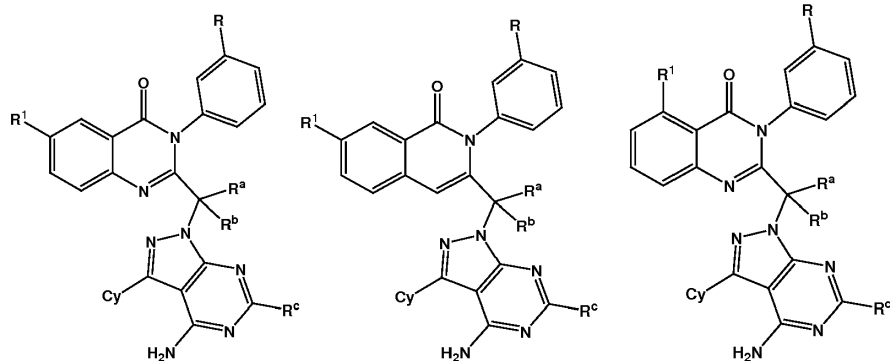
(I-A)

(I-B)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que R¹, R, n, R^a, R^b, R^c y Cy son como se han definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (II).

Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4) o (I-B5):

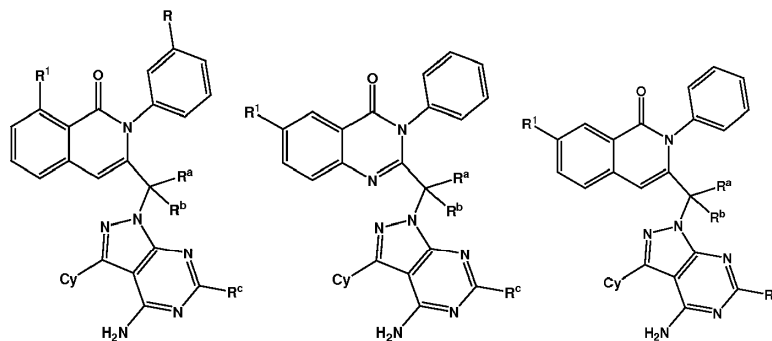
25



(I-A1)

(I-B1)

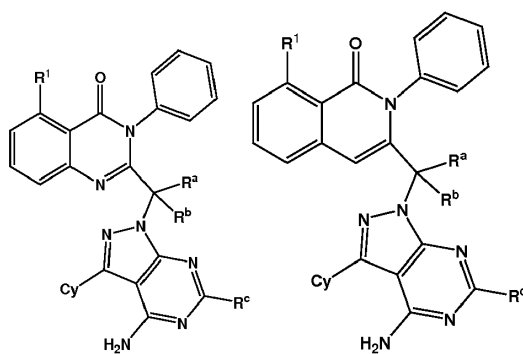
(I-A2)



(I-B2)

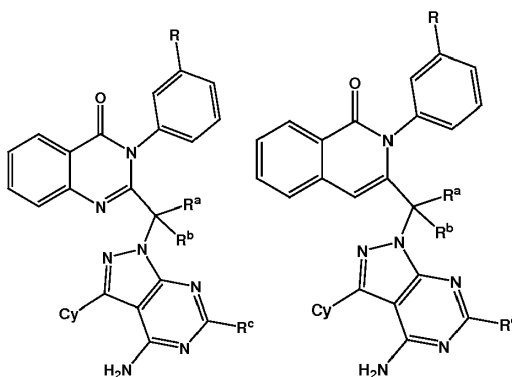
(I-A3)

(I-B3)



(I-A4)

(I-B4)

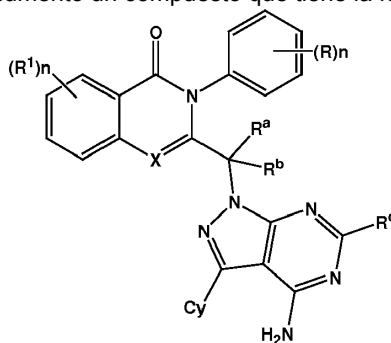


(I-A5)

(I-B5)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que R¹, R, R^a, R^b, R^c y Cy son como se han definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula 5 (II).

También se describe en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (II):

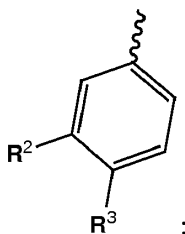


(II)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, profármaco del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

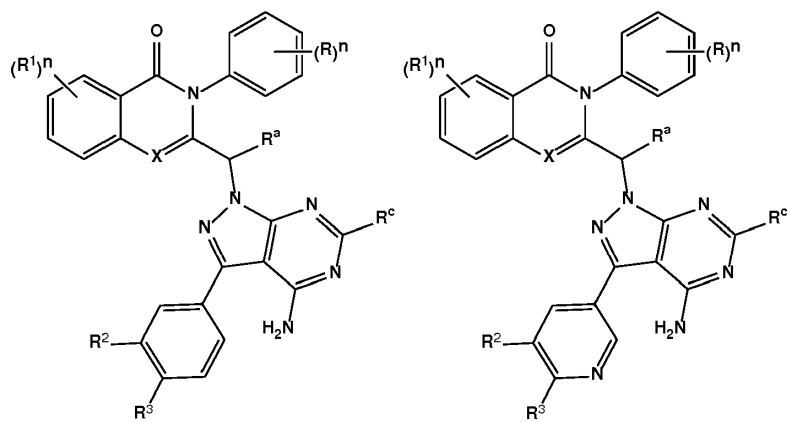
en la que R¹, X, R, n, R^c y Cy son como se han definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (II); y

R^a y R^b se seleccionan independientemente de H y alquilo sin sustituir o sustituido, con la condición de que cuando Cy sea



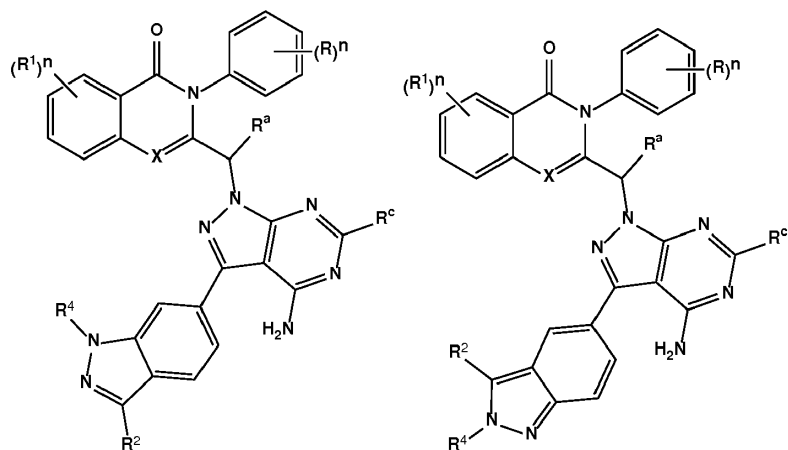
al menos uno de R^a y R^b no sea hidrógeno.

Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (II-1), (II-2), (II-3), (II-4) o (II-5):



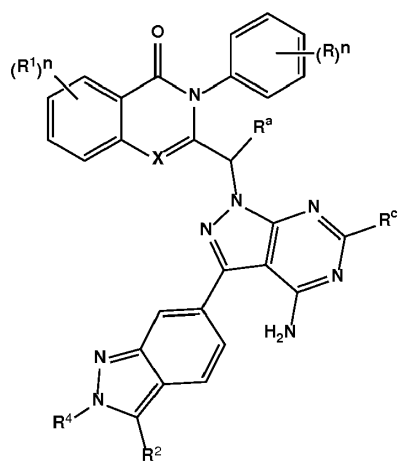
(II-1)

(II-2)



(II-3)

(II-4)



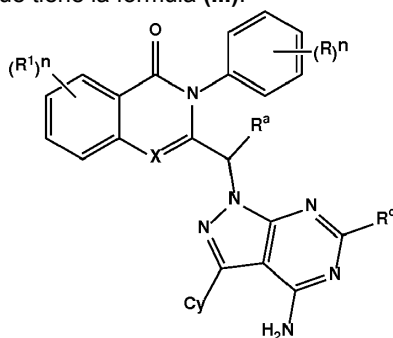
(II-5)

5 o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹, X, R, R^a, n, R^c, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (II).

Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (III):



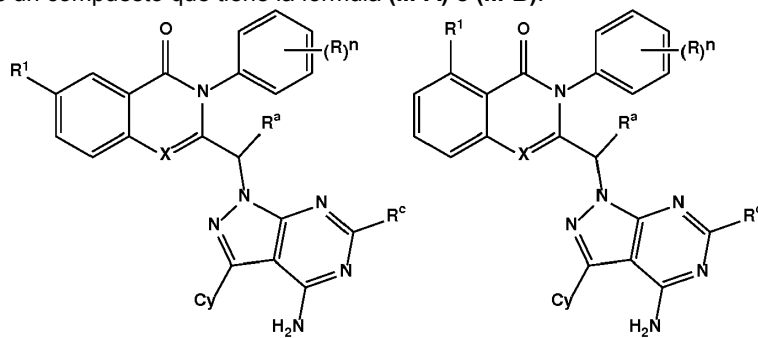
5

(III)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹, R, R^a, X, n, R^c y Cy son como se han definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (II)

10 Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (III-A) e (III-B):

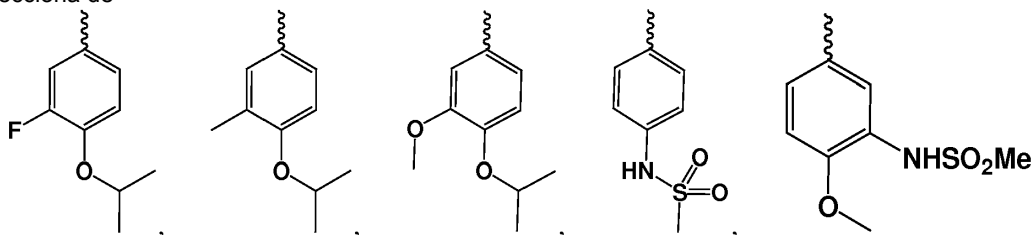


(III-A)

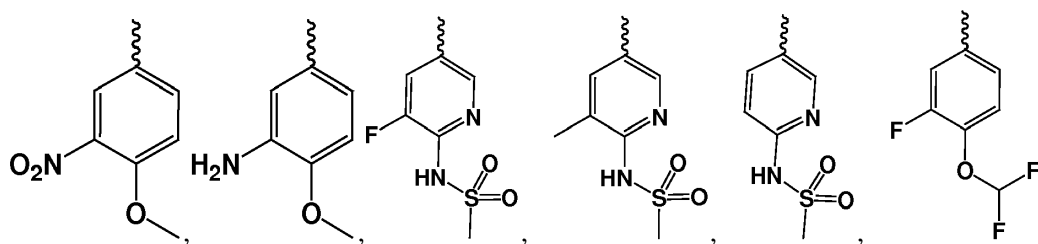
(III-B)

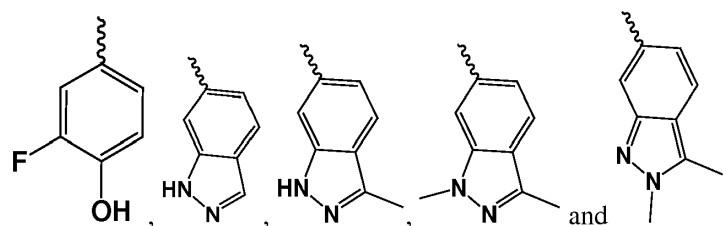
o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Cy se selecciona de



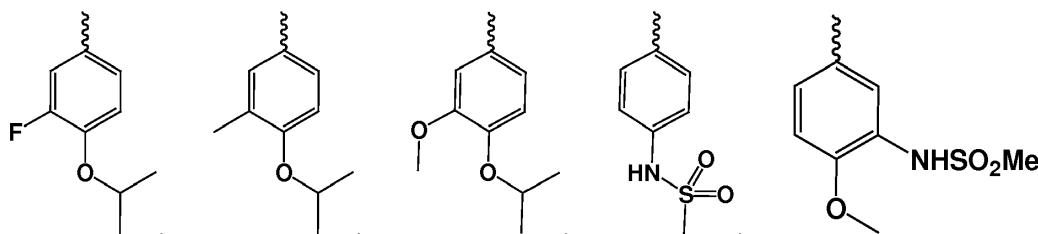
15



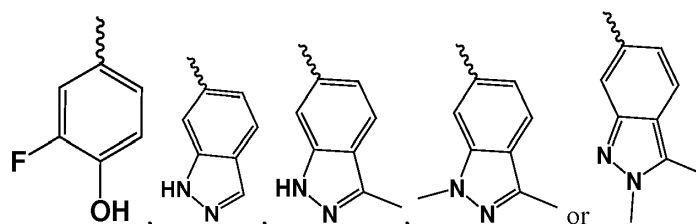
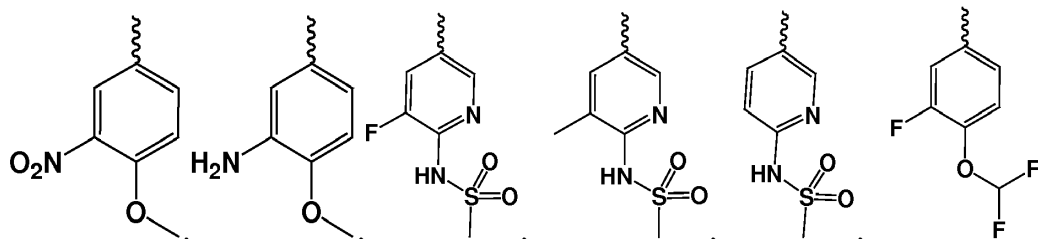


y
 R¹, R, R^c, X, R^a y Cy son como se han definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (II)

5 Una realización preferida es un compuesto que tiene la fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) o (III-B), en las que Cy se selecciona de



10



15 Otra realización preferida es un compuesto que tiene la fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B), en las que R^c es H, F o NH₂.

Otra realización preferida es un compuesto que tiene la fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B) en las que R^a es H y R^b es H, metilo o etilo.

Otra realización preferida es un compuesto que tiene la fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B) en las que R^a es H y R^b es metilo.

20 Otra realización preferida es un compuesto que tiene la fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B), en las que R es H o halógeno, preferiblemente F.

Otra realización preferida es un compuesto que tiene la fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B), en las que R¹ es H o halógeno,

30

preferiblemente F.

Otra realización preferida es un compuesto que tiene la fórmula (I), (I-A), (I-B), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B) en las que n es 0 o 1.

5 Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B) en las que X es CH.

10 Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B) en las que X es N.

Los compuestos de la presente invención incluyen los enumerados a continuación (y en la Tabla 1), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención no debe interpretarse como limitada a estos compuestos específicos.

- 15
1. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

20

 3. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
 4. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;

25

 5. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

5a. (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

5b. (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

30

 6. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;

35

6a. (+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;

6b. (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;

40

 7. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

7a. (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

7b. (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

45

 8. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
 9. N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida

50

9a. (+)-N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;

9b. (-)-N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;

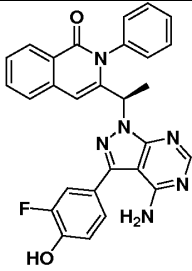
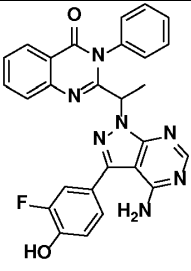
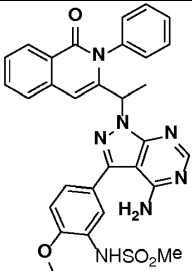
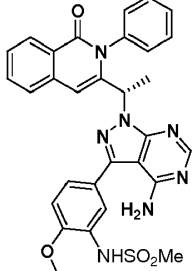
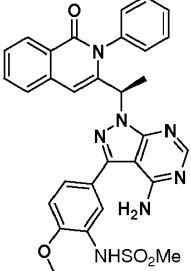
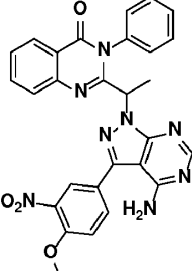
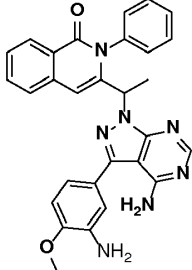
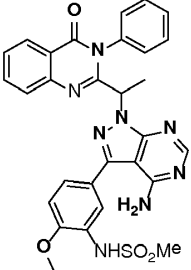
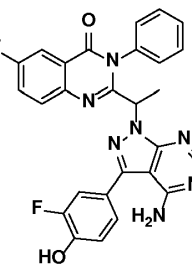
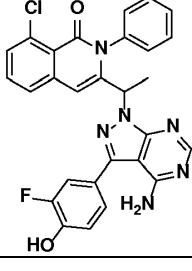
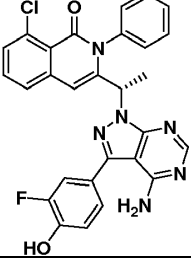
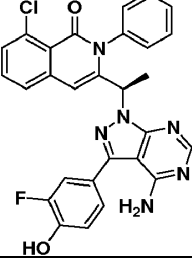
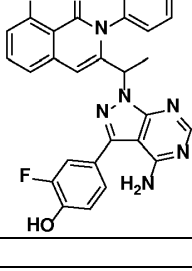
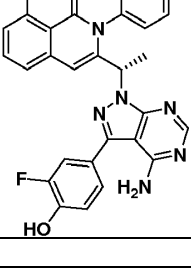
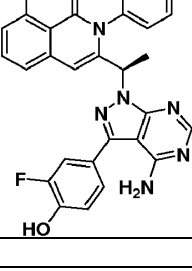
55

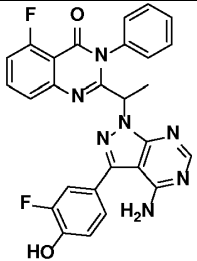
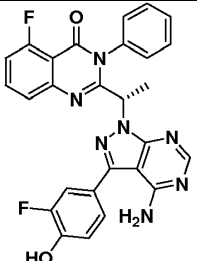
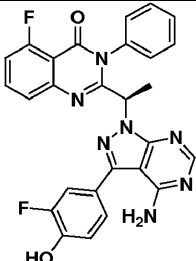
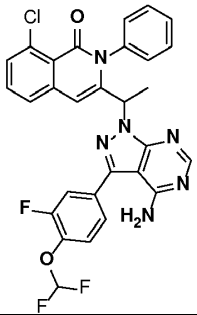
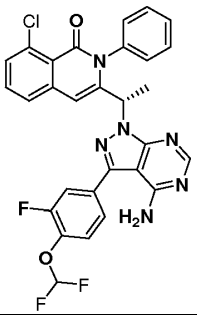
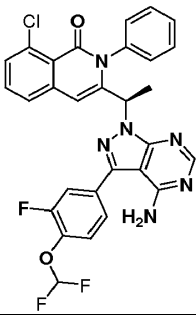
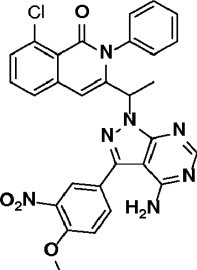
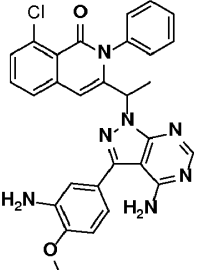
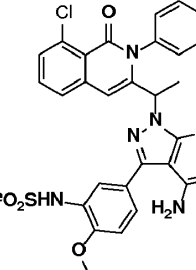
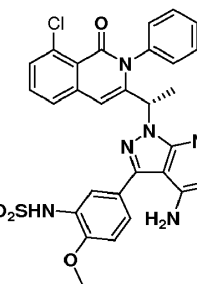
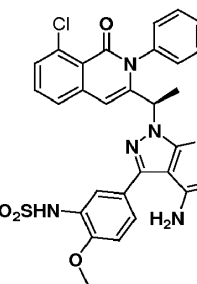
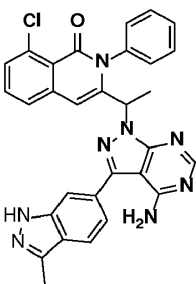
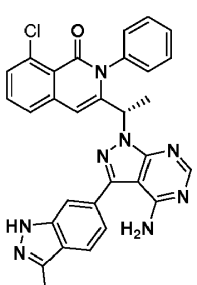
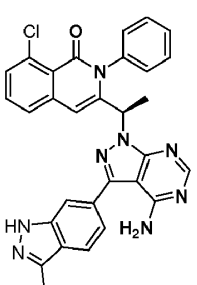
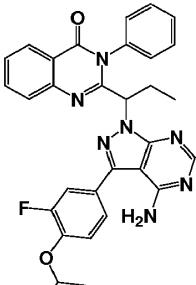
 10. 2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
 11. 3-(1-(4-amino-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 12. N-(5-(4-amino-1-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;

13. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
14. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 5
- 14a. (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 14b. (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 10
15. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 15a. (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 15b. (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 15
16. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- 20
- 16a. (+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- 16b. (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- 25
17. 3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 30
- 17a. (+)-3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 17b. (-)-3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 35
18. 3-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
19. 3-(1-(4-amino-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 40
20. N-(5-(4-amino-1-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;
- 20a. (+)-N-(5-(4-amino-1-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il) etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;
- 20b. (-)-N-(5-(4-amino-1-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il) etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;
- 45
21. 3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 50
- 21a. (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 21b. (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 55
22. 2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-propil}-3-fenil-3H-quinazolin-4-ona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

TABLA 1

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1		2		3	
4		5		5a	
5b		6		6a	
6b		7		7a	
7b		8		9	

					
9a		9b		10	
11		12		13	
14		14a		14b	
15		15a		15b	
16		16a		16b	

					
17		17a		17b	
18		19		20	
20a		20b		21	
21a		21b		22	

Los compuestos ilustrativos de la presente invención también incluyen los enumerados a continuación (y en la Tabla

2), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De nuevo, la presente invención no debe interpretarse como limitada a estos compuestos específicos.

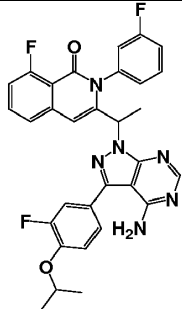
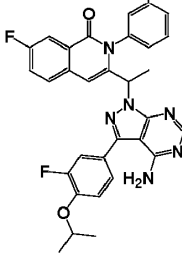
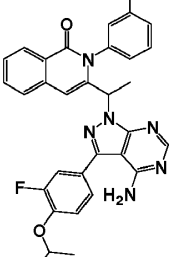
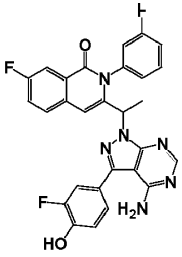
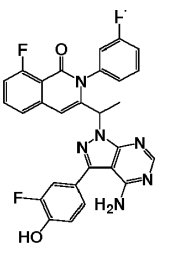
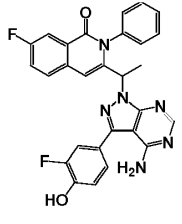
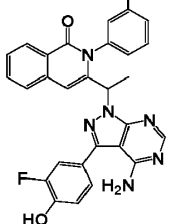
- 5 i. 2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-6-fluoro-3-(3-fluoro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona;
- ii. 2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-5-fluoro-3-(3-fluoro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona;
- 10 iii. 2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-3-(3-fluoro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona;
- iv. 2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-6-fluoro-3-(3-fluoro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona;
- v. 2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-5-fluoro-3-(3-fluoro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona;
- 15 vi. 2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-3-(3-fluoro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona;
- vii. 3-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-7-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- viii. 3-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 ix. 3-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-7-fluoro-2-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
- x. 3-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-2-(3-fluoro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 xi. 3-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-7-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- xii. 3-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;
- xiii. 3-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-7-fluoro-2-fenil-2H-isoquinolin-1-ona;
- 30 xiv. 3-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-etil}-2-(3-fluoro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

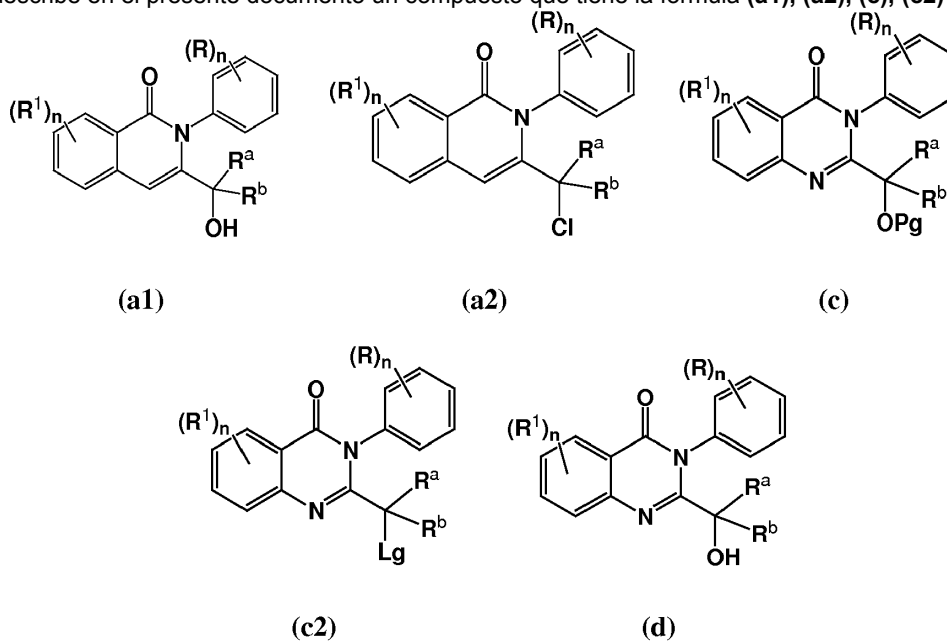
35

TABLA 2

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
i		ii		iii		iv	
v		vi		vii		viii	

							
ix		x		xi		xii	
xiii		xiv					

También se describe en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (a1), (a2), (c), (c2) o (d):



5 en las que

R^a y R^b se seleccionan independientemente de H y alquilo sustituido o sin sustituir, con la condición de que al menos uno de R^a y R^b no sea H;

Pg es un grupo protector;

5 Lg es un grupo saliente; y

R¹, R, y n are son como se han definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (II).

También se describe en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B), que comprende convertir un compuesto de fórmula (a1), (a2), (c), (c2) o (d) en un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B), por ejemplo, como se describe en los esquemas 1 a 4 a continuación.

Aún otra realización de la presente invención es un a compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en la inhibición de PI3K (tal como PI3K δ y/o γ) en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B), como se ha definido anteriormente.

Aún otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, autoinmune o proliferativa a través de la modulación de una proteína cinasa (tal como PI3K δ y/o γ cinasa) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención. En una realización, el compuesto de la presente invención inhibe la proteína cinasa PI3K δ . En otra realización, el compuesto de la presente invención inhibe tanto la proteína cinasa PI3K δ como γ .

Aún otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, autoinmune o proliferativa a través de la modulación de una proteína cinasa (tal como PI3K δ y/o γ cinasa) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos otro agente antiinflamatorio, inmunomodulador o anticanceroso. En una realización, el compuesto de la presente invención inhibe la proteína cinasa PI3K δ . En otra realización, el compuesto de la presente invención inhibe tanto la proteína cinasa PI3K δ como γ .

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) e (III-B), y ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse para el tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos mediados por PI3K y proteína cinasas relacionadas, en particular la mejora de enfermedades o trastornos mediados por PI3K δ y/o γ , incluyendo, pero sin limitación, enfermedades o trastornos inflamatorios, enfermedades o trastornos autoinmunes, cáncer y otras enfermedades o trastornos proliferativos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo, pero sin limitación, los siguientes:

- 45 - carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett;
- 50 - tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- 55 - otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las proteína cinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores

de proteína cinasa de la presente invención pueden actuar como agentes citostáticos reversibles, que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que presente la proliferación de células anormales, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis de adenomatosis familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis después de angioplastia o cirugía vascular, 5 formación de cicatriz hipertrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, shock endotóxico, e infecciones fúngicas.

Los compuestos de la presente invención como moduladores de la apoptosis son útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo, pero sin limitación, los tipos mencionados anteriormente), infecciones víricas (incluyendo, pero sin 10 limitación, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención de desarrollo del sida en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con sida, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral 15 amiotrófica, retinitis pigmentaria, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos del miocardio, ictus y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por toxinas o relacionadas con alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitación, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis) rinosinusitis sensible a la 20 aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular. Por lo tanto, estos agentes son útiles en el tratamiento de infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitación, VIH, virus del papiloma humano, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus). 25

Los compuestos de la presente invención son útiles en la quimioprevención de cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el evento mutagénico iniciador o bloqueando la progresión de células pre-neoplásicas que ya han sufrido un insulto o que inhiben la recaída tumoral. Los compuestos descritos en el presente documento también son útiles para inhibir la angiogénesis y la metástasis 30 tumoral. Una realización de la invención es un método para inhibir la angiogénesis o la metástasis tumoral en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el 35 tratamiento de una enfermedad relacionada con el sistema inmune (por ejemplo, una enfermedad autoinmune), una enfermedad o trastorno que implica inflamación (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmune), cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático, una enfermedad o trastorno renal. El método comprende administrar una cantidad eficaz de 40 uno o más compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de trastornos inmunes incluyen, pero sin limitación, psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis 45 alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos) rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes de tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, tiroiditis (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica. 50

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan como inmunosupresores para evitar rechazos de injertos de trasplantes, rechazo de trasplantes alogénicos o xenogénicos (órgano, médula ósea, células madre, otras células y tejidos), y enfermedad de injerto contra huésped. En otras realizaciones, los rechazos de injerto de trasplante son resultado de trasplantes de tejidos u órganos. En realizaciones adicionales, la enfermedad 55 de injerto contra huésped es resultado de un trasplante de médula ósea o de células madre. Una realización es un método para prevenir o disminuir el riesgo de rechazo de injerto de trasplante, rechazo de trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre, otras células y tejidos), o enfermedad de injerto contra huésped que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación (simultánea o secuencialmente) con tratamientos contra el cáncer conocidos, tales como terapia de radiación o con agentes anticancerosos citostáticos o citotóxicos, tales como, por ejemplo, agentes interactivos de ADN, tales como cisplatino o doxorubicina; inhibidores de topoisomerasa II, tal como etopósido; inhibidores de topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interaccionan con tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), ya sean de origen natural o sintéticas; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de timidilato sintasa, tal como 5-fluorouracilo; y antimetabolitos, tal como metotrexato, otros inhibidores de tirosina cinasa tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de EGF; inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2, y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores del factor de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2), otros moduladores de proteína cinasa, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación (simultánea o secuencialmente) con uno o más fármacos antiinflamatorios esteroideos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o derivados antiinflamatorios inmunoselectivos (ImSAIDs), y combinaciones de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención (tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) o (III-B) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más de los principios activos identificados anteriormente, tales como, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios esteroideos adicionales, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o derivados antiinflamatorios inmunoselectivos (ImSAID), agentes anticancerosos, y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) o (III-B).

Aún otra realización es un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de leucemia en un paciente que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar trastornos autoinmunes, tales como asma, EPOC, artritis reumatoide, psoriasis, lupus y encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE).

Aún otra realización es un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de rinitis alérgica en un paciente que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Aún otra realización es un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de leucemia en un paciente que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma no Hodgkin (NHL), leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple (MM), linfoma linfocítico pequeño (SLL), y linfoma no Hodgkin indolente (I-NHL).

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Además, muchos de los grupos definidos en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos. La lista de sustituyentes en la definición es ejemplar y no debe interpretarse como limitante de los sustituyentes definidos en otra parte en la memoria descriptiva.

El término "alquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). El término "alquilo (C₁₋₈)" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alqueno", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de

aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. El término "alquenilo (C₂₋₆)" se refiere a un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

5 El término "alquinilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene en el intervalo de 2 a hasta 12 átomos de carbono (prefiriéndose actualmente radicales que tienen en el intervalo de 2 a hasta 10 átomos de carbono), por ejemplo, etinilo, propinilo y butilo. El término "alquinilo (C₂₋₆)" se refiere a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

10

El término "alcoxi", a menos que se especifique lo contrario, representa un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo como se define en el presente documento unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. El término "alcoxi sustituido" se refiere a un grupo alcoxi donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido) donde el término "alquilo sustituido" es el mismo que el definido anteriormente para "alquilo". Por ejemplo "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de las mismas, unidas a la estructura original a través del oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi y ciclohexiloxi.

20 El término "cicloalquilo", a menos que se especifique lo contrario, representa un sistema anular no aromático mono o multicíclico de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados y grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro (4,4) non-2-ilo. El término "cicloalquilo (C₃₋₈)" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

25 El término "cicloalquilalquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene de 3 hasta 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo que luego se unen a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

30 El término "cicloalquenilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a radicales que contienen anillos cíclicos que contienen en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. El término "cicloalquenilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquenilo directamente unido a un grupo alquilo que después se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

35

El término "arilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a radicales aromáticos que tienen en el intervalo de 6 a 20 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

40 El término "arilalquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente, directamente unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, -CH₂C₆H₅ y -C₂H₅C₆H₅.

45 El término "anillo heterocíclico", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema anular mono-, bi-, tri- o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico se pueden oxidar opcionalmente a diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o

50

átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente. El radical de anillo de heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

55

El término "heterocicilalquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente directamente unido a un grupo alquilo. El radical heterocicilalquilo puede estar unido a la estructura principal en un átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo,

tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

5

El término "heteroarilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un anillo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S como átomos del anillo. El heteroarilo puede ser un sistema anular mono, bi o tricíclico. Los ejemplos de dichos radicales "de anillo heterocíclico" o "heteroarilo" incluyen, pero sin limitación, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, 10 pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo, isoquinolilo, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piridazinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, 15 indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo, e isocromanilo. El radical de anillo de heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. El término "heteroarilo sustituido" también incluye sistemas anulares 20 sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

El término "heteroarilalquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo de heteroarilo como se ha definido anteriormente directamente unido a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar 25 unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "anillo cíclico" se refiere a un anillo cíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono.

30 El término "sustituido", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la sustitución con una cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterociclicilalquilo sustituido, guanidina sustituida o sin sustituir, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, en donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, 45 heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o anillo de heterociclicilalquilo sustituido, o dos cualesquiera de R^x, R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x (por ejemplo, R^x puede ser hidrógeno o alquilo C₁₋₆) o S. La sustitución o las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son 50 preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de un compuesto estable o químicamente factible. El término estable como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos o la estructura que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación e incorporación en una composición farmacéutica. Los sustituyentes en los grupos "sustituidos" mencionados anteriormente no pueden ser sustituidos adicionalmente. Por ejemplo, cuando el 55 sustituyente en "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente en "arilo sustituido" no puede ser "alquenilo sustituido".

El término "halo", "haluro" o, como alternativa, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras de alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi

que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor.

El término "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad particular. Otros grupos funcionales en el compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilo, trifluoroacetilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos carboxi protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, -2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, y nitroetilo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos los posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Por ejemplo, el ejemplo no limitante de mezclas intermedias incluye una mezcla de isómeros en una relación de 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 o 22:78. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

El término "tautómeros" se refiere a compuestos, que se caracterizan por una interconversión relativamente fácil de formas isoméricas en equilibrio. Se pretende que estos isómeros estén cubiertos por esta invención. Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten por tautomerización. La "tautomerización" es una forma de isomerización e incluye la tautomerización prototrópica o de desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de la química ácido-base. La "tautomerización prototrópica" o la "tautomerización por desplazamiento de protones" implica la migración de un protón acompañado de cambios en el orden de enlace, a menudo el intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), se puede alcanzar un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización de fenol-ceto es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4 (1H) -ona.

Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que, en las condiciones de reacción, se escinde del material de partida, promoviendo de este modo la reacción en un sitio específico. Los ejemplos adecuados de tales grupos, a menos que se especifique lo contrario, incluyen átomos de halógeno y grupos mesiloxi, p-nitrobencenosulfoniloxi y tosiloxi.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto, que es un precursor inactivo de un compuesto que se convierte en su forma activa en el cuerpo mediante procesos metabólicos normales. El diseño del profármaco se analiza generalmente en Hardma, et al. (Eds.), Goodman y Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª ed., págs. 11-16 (1996). Se proporciona un análisis extenso en Higuchi, et al., *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ASCD Symposium Series, y en Roche (ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Para ilustrar, los profármacos se pueden convertir en una forma farmacológicamente activa mediante hidrólisis de, por ejemplo, un enlace éster o amida, introduciendo o exponiendo de este modo un grupo funcional en el producto resultante. Los profármacos se pueden diseñar para que reaccionen con un compuesto endógeno para formar un conjugado soluble en agua que mejore adicionalmente las propiedades farmacológicas del compuesto, por ejemplo, una semivida circulatoria aumentada. Como alternativa, los profármacos se pueden diseñar para someterse a una modificación covalente en un grupo funcional con, por ejemplo, ácido glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos o acetato. El conjugado resultante puede inactivarse y excretarse en la orina, o hacerse más potente que el compuesto original. Los conjugados de alto peso molecular también pueden excretarse en la bilis, someterse a escisión enzimática y liberarse de nuevo a la circulación, aumentando de este

modo eficazmente la semivida biológica del compuesto administrado originalmente.

El término "éster" se refiere a un compuesto, que se forma por reacción entre un ácido y un alcohol con eliminación de agua. Un éster se puede representar mediante la fórmula general RCOOR' (donde R es un fármaco y R' es un grupo químico).

Estos ésteres están destinados a estar incluidos dentro del alcance de esta invención.

Adicionalmente, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos, por ejemplo, la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C .

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivos o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como N,N'-diacetiltilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, metformina, bencilamina, trialquilamina y tiamina; bases quirales tales como alquilfenilamina, glicinol y fenilglicol; sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo, sulfatos de alquilo tales como MeI y $(\text{Me})_2\text{SO}_4$; aminoácidos no naturales tales como D-isómeros o aminoácidos sustituidos; guanidina; y guanidina sustituida en la que los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquilo, alqueno, alquino, sales de amonio o amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición de ácidos cuando sea apropiado, que pueden ser sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos y cetoglutaratos.

Cuando se usan en el presente documento intervalos para propiedades físicas, tal como peso molecular, o propiedades químicas, tal como fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en el mismo están destinadas incluirse. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico referido es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar, por ejemplo, entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprender" o "comprende" o "tener" o "incluir") incluye estas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, que "consisten en" o "consisten esencialmente en" las características descritas.

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados: PI3-K = Fosfoinositida 3-cinasa; PI = fosfatidilinositol; SIDA = Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida; VIH = Virus de inmunodeficiencia humana; MeI = Yoduro de metilo; ND: No determinado.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

El término "proliferación celular" se refiere a un fenómeno por el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término también incluye el crecimiento celular mediante el cual ha cambiado la morfología celular (por ejemplo, ha aumentado de tamaño) en consonancia con una señal proliferativa.

Los términos "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, incluyen la administración de dos o más agentes a un animal de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas, o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito

en el presente documento que es suficiente para realizar la aplicación prevista que incluye, pero sin limitación, tratamiento de la enfermedad, como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y la afección de enfermedad que se trate, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y similares, lo que puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, por ejemplo, la reducción de la adhesión plaquetaria y/o la migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, el momento de la administración, el tejido al que se administra, y el sistema de administración física en el que se transporta.

10

Como se usa en el presente documento, "tratamiento", "tratar" o "mejorar" se usan indistintamente. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que notifica uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

20

Un "efecto terapéutico", como se usa ese término en el presente documento, incluye un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se ha descrito anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir el avance de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

25

El término "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal (por ejemplo, un perro, gato, caballo o cerdo), tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en aplicaciones terapéuticas humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero, y en algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

30

"Radioterapia" significa exponer a un paciente, usando métodos y composiciones de rutina conocidos por el profesional, a emisores de radiación tales como radionucleidos que emiten partículas alfa (por ejemplo, radionucleidos de actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia de energía lineal (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP) o radiación de alta energía, incluyendo, sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones.

35

La "transducción de señal" es un proceso durante el cual las señales estimulantes o inhibitorias se transmiten en y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una ruta de transducción de señal se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas en la misma ruta específica de transducción de señal. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

40

El término "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" aplicados a un agente biológicamente activo se refieren a la capacidad del agente para reducir selectivamente la actividad de señalización diana en comparación con la actividad de señalización fuera del objetivo, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

45

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, pero sin limitación, cualquier y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, uno o más diluyentes adecuados, cargas, sales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, emolientes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saporíferos, vehículos, excipientes, tampones, estabilizantes, solubilizantes y combinaciones de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de la invención. Los principios activos complementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

50

En ciertas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en el presente documento se unen específicamente a una PI3 cinasa o una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en mTor, proteína cinasa dependiente de ADN (número de acceso a la proteína Pubmed (PPAN) AAA79184), Abl tirosina cinasa (CAA52387), Bcr-Abl, hemopoyetina cinasa celular (PPAN CAI19695), Src (PPAN CAA24495), receptor del factor de crecimiento endotelial

55

vascular 2 (PPAN ABB82619), receptor del factor de crecimiento epidérmico (PPAN AG43241), receptor EPH B4 (PPAN EAL23820), receptor del factor de células madre (PPAN AAF22141), receptor de proteína tirosina-cinasa TIE-2 (PPAN Q02858), tirosina cinasa 3 relacionada con fms (PPAN NP_004110), receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PPAN NP_990080), RET (PPAN CAA73131), y cualquier otra proteína cinasa relacionada, así como cualquier mutante funcional de los mismos.

En otras realizaciones, la CI_{50} de un compuesto descrito en el presente documento para pi 10 α , pi 10 β , pi 10 γ , o pi 10 δ es menor de aproximadamente 1 μ M, menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 50 nM, menor de aproximadamente 10 nM, menor de 1 nM o menor de aproximadamente 0,5 nM. En algunas realizaciones, la CI_{50} de un compuesto descrito en el presente documento para mTor es menor de aproximadamente 1 μ M, menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 50 nM, menor de aproximadamente 10 nM, menor de 1 nM o menor de aproximadamente 0,5 nM. En algunas otras realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en el presente documento presentan una doble especificidad de unión y son capaces de inhibir una PI3 cinasa (por ejemplo, una PI3 cinasa de clase I), así como una proteína cinasa (por ejemplo, mTor) con un valor de CI_{50} menor de aproximadamente 1 μ M, menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 50 nM, menor de aproximadamente 10 nM, menor de 1 nM o menor de aproximadamente 0,5 nM.

En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención presentan una o más características funcionales divulgadas en el presente documento. Por ejemplo, uno o más de los compuestos descritos en el presente documento se unen específicamente a una PI3 cinasa. En algunas realizaciones, la CI_{50} de un compuesto descrito para pi 10 α , pi 10 β , pi 10 γ , o pi 10 δ es menor de aproximadamente 1 μ M, menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 50 nM, menor de aproximadamente 10 nM, menor de aproximadamente 1 nM, menor de aproximadamente 0,5 nM, menor de aproximadamente 100 pM, o menor de aproximadamente 50 pM.

En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben selectivamente uno o más miembros de las fosfatidilinositol 3-cinasas de tipo I o clase I (PI3-cinasa) con un valor de CI_{50} de aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, aproximadamente 100 pM o menos, aproximadamente 10 pM o menos, o aproximadamente 1 pM o menos, como se mide en un ensayo de cinasa *in vitro*.

En otro aspecto más, un inhibidor que inhibe selectivamente uno o más miembros de PI3-cinasas de tipo I, o un inhibidor que inhibe selectivamente una o más rutas de señalización mediadas por PI3-cinasa de tipo I, se puede entender como alternativa que se refiere a un compuesto que presenta una concentración inhibitoria del 50 % (CI_{50}) con respecto a una PI3-cinasa de tipo I dada, que es al menos 10 veces más baja, al menos 20 veces más baja, al menos 50 veces más baja, al menos 100 veces mayor más baja, al menos 1000 veces más baja que la CI_{50} del inhibidor con respecto al resto de las otras PI3-cinasas de tipo I.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor doble de PI3-cinasa δ/γ " e "inhibidor selectivo de PI3-cinasa δ/γ " se refiere a un compuesto que inhibe la actividad tanto de la PI3-cinasa δ como de la isozima γ más eficazmente que otras isoenzimas de la familia PI3K. Por lo tanto, un doble inhibidor de PI3-cinasa δ/γ es más selectivo para PI3-cinasa δ y γ que los inhibidores de PI3K convencionales tales como CAL-130, wortmanina y LY294002, que son inhibidores no selectivos de PI3K.

La inhibición de PI3-cinasa δ y γ puede ser de beneficio terapéutico en el tratamiento de diversas afecciones, por ejemplo, afecciones caracterizadas por una respuesta inflamatoria que incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas y enfermedades artríticas. De manera importante, la inhibición de la función de PI3-cinasa δ y γ no parece afectar a las funciones biológicas tales como la viabilidad y la fertilidad.

La "respuesta inflamatoria" como se usa en el presente documento, se caracteriza por enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor (es decir, inflamación) y típicamente implica lesión o destrucción tisular. Una respuesta inflamatoria suele ser una respuesta protectora localizada provocada por una lesión o destrucción de los tejidos, que sirve para destruir, diluir o aislar (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido lesionado. Las respuestas inflamatorias se asocian notablemente con la afluencia de leucocitos y/o quimiotaxis de leucocitos (por ejemplo, neutrófilos). Las respuestas inflamatorias pueden ser el resultado de la infección con organismos y virus patógenos, medios no infecciosos, tal como traumatismo o reperfusion después de infarto de miocardio o ictus, respuestas inmunes a antígenos extraños, y enfermedades autoinmunes. Las respuestas inflamatorias susceptibles de tratamiento con los métodos y compuestos de acuerdo con la invención incluyen afecciones asociadas con reacciones del sistema de defensa específico, así como también afecciones asociadas con reacciones del sistema de defensa no específico.

Los métodos terapéuticos de la invención incluyen métodos para la mejora de las afecciones asociadas con la activación de células inflamatorias. "Activación de células inflamatorias" se refiere a la inducción por un estímulo (incluyendo, pero sin limitación, citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, pero sin limitación, citocinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoïdes o aminos vasoactivas), o la expresión de la superficie celular de un número nuevo o aumentado de mediadores (incluyendo, pero sin limitación, antígenos de histocompatibilidad principales o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, pero sin limitación, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (leucocitos polimorfonucleares incluyendo neutrófilos, basófilos y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). Los expertos en la técnica apreciarán que la activación de uno o una combinación de estos fenotipos en estas células puede contribuir a la iniciación, perpetuación o exacerbación de una afección inflamatoria.

"Enfermedad autoinmune" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión tisular se asocia con respuestas humorales o mediadas por células a los propios constituyentes del cuerpo.

El "rechazo de trasplante" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier respuesta inmune dirigida contra tejido injertado (incluyendo órganos o células (por ejemplo, médula ósea), caracterizada por una pérdida de función de los tejidos injertados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia).

"Enfermedad alérgica" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier síntoma, daño tisular o pérdida de la función del tejido resultante de la alergia.

"Enfermedad artrítica" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a una variedad de etiologías.

"Dermatitis" como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por la inflamación de la piel atribuible a una diversidad de etiologías.

Como se ha descrito previamente, el término "inhibidor selectivo dual de PI3-cinasa δ/γ " generalmente se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de la isozima de PI3-cinasa δ y γ más eficazmente que otras isozimas de la familia PI3K. Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse determinando las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en un grado predefinido y luego comparando los resultados. Típicamente, la determinación preferida es la concentración que inhibe el 50 % de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora del 50 % o "CI₅₀". Las determinaciones de CI₅₀ se pueden lograr usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. En general, una CI₅₀ puede determinarse midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor en estudio. Los valores de actividad enzimática obtenidos experimentalmente se representan frente a las concentraciones de inhibidor utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra un 50 % de actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de CI₅₀. De forma análoga, otras concentraciones inhibitorias se pueden definir a través de determinaciones de actividad apropiadas. Por ejemplo, en algunos entornos puede ser deseable establecer una concentración inhibidora del 90 %, es decir, CI₉₀, etc.

Por consiguiente, se puede entender que un inhibidor selectivo dual de PI3-cinasa δ/γ se refiere a un compuesto que presenta una concentración inhibidora del 50 % (CI₅₀) con respecto a PI3-cinasa δ y γ , que es al menos 10 veces menor, al menos 20 veces menor, o al menos 30 veces menor que el valor de CI₅₀ con respecto a cualquiera o todos los demás miembros de la familia PI3K de clase I. En una realización alternativa de la invención, puede entenderse que el término inhibidor selectivo dual de PI3-cinasa δ/γ se refiere a un compuesto que presenta una CI₅₀ con respecto a PI3-cinasa δ y γ que es al menos 30 veces menor, al menos 50 veces menor, al menos 100 veces menor, al menos 200 veces menor, o al menos 500 veces menor que la CI₅₀ con respecto a cualquiera o todos los demás miembros de la familia PI3K de clase I. Un inhibidor selectivo dual de PI3-cinasa δ/γ se administra típicamente en una cantidad tal que inhibe selectivamente tanto la actividad de PI3-cinasa δ como γ , como se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención presentan una inhibición de PI3-cinasa δ y γ casi igual (~1:1) o en una relación máxima de 1:5, es decir, el compuesto de la presente invención presenta casi valores de CI₅₀ iguales tanto para la enzima PI3-cinasa δ como γ , o como máximo una diferencia de 3 a 8 veces entre las

dos.

El compuesto para su uso de acuerdo con la invención se puede aplicar a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o ser humano o en el cuerpo de un sujeto. En este contexto, los métodos de la invención pueden usarse terapéutica o profilácticamente en un individuo. "*Ex vivo*" o "*in vitro*" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones de células *ex vivo* incluyen cultivos de células *in vitro* y muestras biológicas que incluyen, pero sin limitación, muestras de fluido o de tejido obtenidas de individuos. Dichas muestras se pueden obtener por métodos conocidos en la técnica. Las muestras de fluido biológico ejemplares incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido ejemplares incluyen tumores y biopsias de las mismas. En este contexto, la invención se puede usar para una diversidad de propósitos, incluyendo fines terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la invención puede usarse *ex vivo* o *in vitro* para determinar el programa óptimo y/o la dosificación de la administración de un inhibidor selectivo de PI3-cinasa o para una indicación dada, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La información obtenida de dicho uso puede usarse con fines experimentales o de diagnóstico o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. Otros usos *ex vivo* para los cuales la invención puede ser adecuada se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas

20 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición farmacéutica puede incluir uno o más principios activos adicionales como se describe en el presente documento.

25 Los vehículos y/o excipientes farmacéuticos se pueden seleccionar de diluyentes, cargas, sales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, emolientes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes, saporíferos, tampones, estabilizantes, solubilizantes y combinaciones de los mismos.

30 En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, tal como se aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 800 mg o de 50 mg a aproximadamente 600 mg o de 50 mg a aproximadamente 600 mg de uno o más compuestos de la presente invención. De 100 mg a aproximadamente 400 mg de uno o más compuestos de la presente invención.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en solitario o en combinación con uno o más de agentes activos diferentes. Cuando se desee, los compuestos objeto y otros agentes se pueden mezclar en una preparación, o ambos componentes se pueden formular en preparaciones separadas para usarlos en combinación por separado o al mismo tiempo.

40 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía que permita la administración de los compuestos al sitio de acción, tal como por vía oral, intranasal, tópica (por ejemplo, transdérmica), intraduodenal, parenteral (incluyendo por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, intravascularal, intraperitoneal o mediante inyección o infusión), intradérmica, intramamaria, intratecal, intraocular, retrobulbar, intrapulmonar (por ejemplo, fármacos en aerosol) o subcutánea (incluyendo la administración de depósito para liberación a largo plazo, por ejemplo, incrustado bajo la cápsula esplénica, el cerebro, o en la córnea), sublingual, anal, rectal, vaginal o mediante implantación quirúrgica (por ejemplo, incrustado debajo de la cápsula esplénica, el cerebro, o en la córnea).

50 Las composiciones pueden administrarse en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, o pueden estar en polvo seco, tal como una forma liofilizada. Las composiciones farmacéuticas pueden envasarse en formas convenientes para la administración, incluyendo, por ejemplo, formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, sobrecitos, sellos, gelatinas, papeles, comprimidos, supositorios, gránulos, píldoras, trociscos y pastillas. El tipo de envase dependerá de la ruta de administración deseada. También se contemplan formulaciones de liberación sostenida
55 implantables, como son las formulaciones transdérmicas.

Método de tratamiento

La cantidad del compuesto a administrar depende del sujeto (por ejemplo, mamífero) que se está tratando, la

gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, 5 preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. Una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se puede administrar en dosis únicas o múltiples (por ejemplo, dos veces o tres veces al día).

La presente invención también proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en el tratamiento de afecciones de enfermedad, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades 10 asociadas con el mal funcionamiento de uno o más tipos de PI3 cinasa. Una descripción detallada de las afecciones y trastornos mediados por la actividad de PI3K δ y/o γ cinasa se expone, por ejemplo, en los documentos WO 2001/81346, US 2005/043239, WO 2011/055215 y WO 2012/151525.

El compuesto para su uso en el tratamiento proporcionado en el presente documento comprende administrar al 15 sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento del trastorno de inflamación, incluyendo enfermedades autoinmunes en un mamífero. El compuesto para su uso comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Se apreciará que los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento son útiles en los campos de la medicina humana y la medicina veterinaria. Por lo tanto, el individuo a tratar puede ser un mamífero, preferiblemente un ser humano, u otros animales. Para fines veterinarios, los individuos incluyen, pero sin limitación, animales de granja, incluidas vacas, ovejas, cerdos, caballos y cabras; animales de compañía tales como perros y gatos; 25 animales exóticos y/o de zoológico; animales de laboratorio incluyendo ratones, ratas, conejos, cobayas y hámsteres; y aves de corral tales como pollos, pavos, patos y gansos.

En algunas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes comprenden administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) una 30 cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención que inhiben selectivamente PI3K- δ y/o PI3K- γ en comparación con todas las otras PI3 cinasas de tipo I. Dicha inhibición selectiva de PI3K- δ y/o PI3K- γ puede ser ventajosa para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, la inhibición selectiva de PI3K- δ puede inhibir respuestas inflamatorias asociadas con enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades relacionadas con una respuesta inmune 35 indeseable incluyendo, pero sin limitación, asma, enfisema, alergia, dermatitis, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, o enfermedad de injerto contra huésped. La inhibición selectiva de PI3K- δ puede proporcionar además una reducción en la respuesta inmune inflamatoria o indeseable sin una reducción concomitante en la capacidad para reducir una infección bacteriana, viral y/o fúngica. La inhibición selectiva tanto de PI3K- δ y PI3K- γ puede ser ventajosa para inhibir la respuesta inflamatoria en el sujeto en un grado mayor que el que proporcionaría los 40 inhibidores que inhiben selectivamente PI3K- δ o PI3K- γ en solitario. En un aspecto, uno o más de los métodos objeto son eficaces para reducir la producción de anticuerpos específicos antigénicos *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o aproximadamente 1000 veces o más. En otro aspecto, uno o más de los métodos objeto son eficaces para reducir la producción de IgG3 y/o IgGM específicos antigénicos *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 45 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o aproximadamente 1000 veces o más.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias que incluyen, pero sin limitación, enfermedades que afectan los 50 lóbulos del pulmón, cavidad pleural, tubos bronquiales, tráquea, tracto respiratorio superior, o los nervios y músculos para respirar. Por ejemplo, se proporcionan métodos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término genérico para un grupo de enfermedades del tracto respiratorio que se caracterizan por la obstrucción o limitación del flujo de aire. Las condiciones incluidas en este término genérico son: bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia.

55 En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento de asma. Además, los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de endotoxemia y sepsis. En una realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se usan para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR).

En aún otra realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se usan para el tratamiento de la dermatitis por contacto o atópica. La dermatitis por contacto incluye dermatitis irritante, dermatitis fototóxica, dermatitis alérgica, dermatitis fotoalérgica, urticaria de contacto, dermatitis de contacto sistémica y similares. La dermatitis irritante puede producirse cuando se usa demasiada sustancia en la piel o cuando la piel es sensible a cierta sustancia. La dermatitis atópica, a veces denominada eccema, es un tipo de dermatitis, una enfermedad atópica de la piel.

La invención también se refiere a compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho método se refiere al tratamiento del cáncer tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cerebro, pulmón, células escamosas, piel, ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, cavidad oral y orofaríngea, vejiga, gástrico, estómago, páncreas, vejiga, mama, cuello del útero, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, esófago, testicular, ginecológico, tiroides, SNC, SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también se refiere a compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho método es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o sal, éster, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes que han sido diagnosticados con psoriasis; restenosis; aterosclerosis; BPH; cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en el tejido del conducto en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares, y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluidos los tumores ováricos epiteliales tal como el adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal; cáncer de útero; cáncer del cuello del útero tal como adenocarcinoma en el cuello uterino epitelial incluyendo carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado de los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer de páncreas, tal como carcinoma de epitelio en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y cánceres de células pequeñas; leucemia tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple (MM), y síndrome mielodisplásico (MDS); cáncer de hueso; cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y carcinomas de células grandes indiferenciadas, y cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de piel tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que algunas veces se convierte en carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer de hígado primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA, tal como el linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma inmunoblástico de células B y linfoma de células pequeñas no escindidas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus incluyendo el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-I) y leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello del útero; cánceres del sistema nervioso central (SNC) tal como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma, y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP) tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma

5 maligno, mesotelioma maligno, y tumor mülleriano neoplásico mixto; cáncer de cavidad oral y orofaríngea, tal como cáncer de hipofaringe, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tales como linfomas, tumores del estroma gástrico, y tumores carcinoides; cáncer testicular tales como tumores de células germinales (CGT), que incluyen seminomas y no seminomas, y tumores del estroma gonadal, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tales como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin carcinoides o tumores carcinoides; cáncer de recto; y cáncer de colon.

10 En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para alterar la función de un leucocito o alterar una función de un osteoclasto. El método incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una función que altera la cantidad de un compuesto de la invención.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedad oftálmica administrando uno o más de los compuestos objeto o composiciones farmacéuticas al ojo de un sujeto.

15

En algunas realizaciones, la cinasa es una lípido cinasa o una proteína cinasa. En algunas realizaciones, la cinasa se selecciona del grupo que consiste en PI3 cinasa que incluye diferentes isoformas tales como PI3 cinasa α , PI3 cinasa β , PI3 cinasa γ , PI3 cinasa δ ; DNA-PK; mTor; Abl, VEGFR, receptor de efrina B4 (EphB4); receptor TEK de tirosina cinasa (HE2); tirosina cinasa relacionada con FMS 3 (FLT-3); receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); KIT; receptor de insulina (IR) e IGF1R.

20 La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos de modulación de la actividad de PI3 cinasa poniendo en contacto una PI3 cinasa con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad de la PI3 cinasa. La modulación puede inhibir o activar la actividad de PI3 cinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de PI3 cinasa poniendo en contacto una PI3 cinasa con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de PI3 cinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de PI3 cinasa. Dicha inhibición puede tener lugar en solución, en una célula que expresa una o más PI3 cinasas, en un tejido que comprende una célula que expresa una o más PI3 cinasas, o en un organismo que expresa una o más PI3 cinasas. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad PI3 cinasa en un animal (incluyendo mamíferos tales como seres humanos) poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de PI3 cinasa en dicho animal.

35 La siguiente metodología general descrita en el presente documento proporciona la manera y el proceso de fabricar y usar el compuesto de la presente invención y son ilustrativos en lugar de limitantes. También se pueden prever modificaciones adicionales de la metodología proporcionada y adicionalmente nuevos métodos para lograr y servir al propósito de la invención. Por consiguiente, debe entenderse que puede haber otras realizaciones que caigan dentro del alcance de la invención como se define en la memoria descriptiva de las mismas.

40

Los compuestos ilustrativos de la presente invención incluyen los especificados anteriormente en las Tablas 1 y 2, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención no debe interpretarse como limitada a los mismos.

45 **Métodos generales de preparación de compuestos de la invención**

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos (con o sin modificaciones) como se describe en las Publicaciones de Patentes Internacionales N.º WO 2008/127226, WO 2009/088986, WO 2011/055215 y WO 2012/151525.

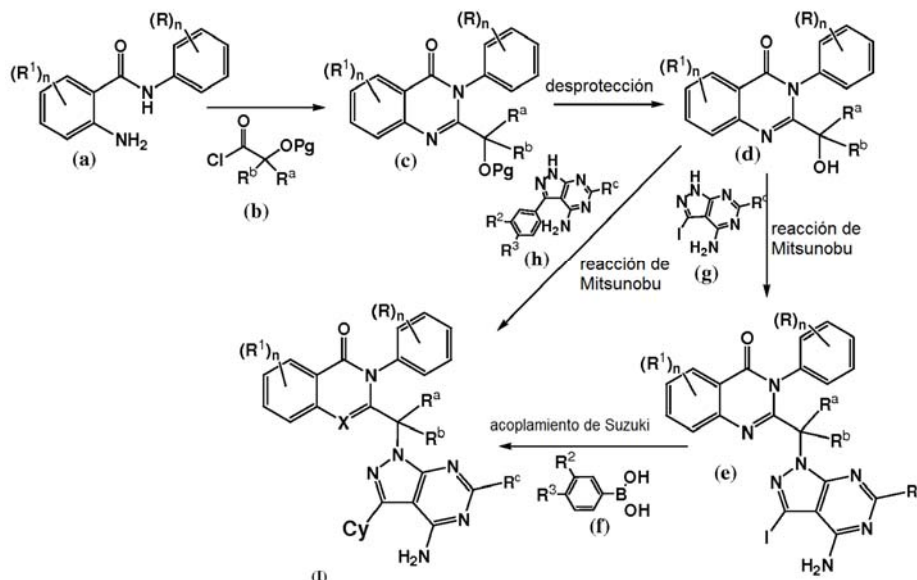
50

A menos que se indique otra cosa, las variables (por ejemplo, R, R¹, X, R^a, R^b, R^c, n y Cy) cuando se usan en las fórmulas a continuación deben entenderse que presentan los grupos descritos anteriormente en relación con las fórmulas anteriores, tal como la fórmula (II). Estos métodos se pueden aplicar de manera similar a otros compuestos de fórmula como se proporciona en el presente documento anteriormente con o sin modificación.

55

Esquema 1: Este esquema proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que X es N, R es H, alquilo o halógeno, Pg es un grupo protector, y todas las demás variables, tales como R, R¹, R², R³, R^a, R^b, R^c, X y n son las mismas que se han descrito anteriormente con respecto a la fórmula (II)

Esquema 1



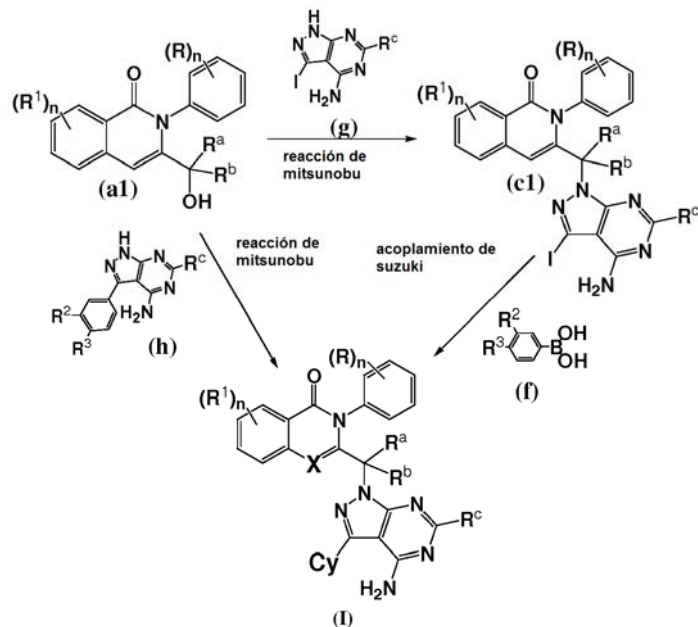
El compuesto de la fórmula (a) pueden hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (b) para formar un compuesto de fórmula (c), en la que Pg es un grupo protector adecuado. El compuesto de fórmula (c) puede desprotegerse para producir el compuesto de fórmula (d). El compuesto de fórmula (d) puede acoplarse con un compuesto de fórmula (g) en condiciones de reacción de Mitsunobu para formar un compuesto de fórmula (e), por ejemplo, en presencia de un axodicarboxilato de dialquilo y una triaril fosfina. El compuesto de fórmula (e) puede acoplarse con un compuesto de fórmula (f) en condiciones de reacción de Suzuki, por ejemplo, en presencia de una base adecuada y un catalizador de paladio tal como $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

Como alternativa, el compuesto de fórmula (d) puede acoplarse con un compuesto de fórmula (h) para formar el compuesto deseado de fórmula (I) en condiciones de reacción de Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de un axodicarboxilato de dialquilo y una triaril fosfina.

Esquema 2: Este esquema proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que X es CH, R es H, alquilo o halógeno, y todas las demás variables, tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^c y n son las mismas que se han descrito anteriormente con respecto a la fórmula (II).

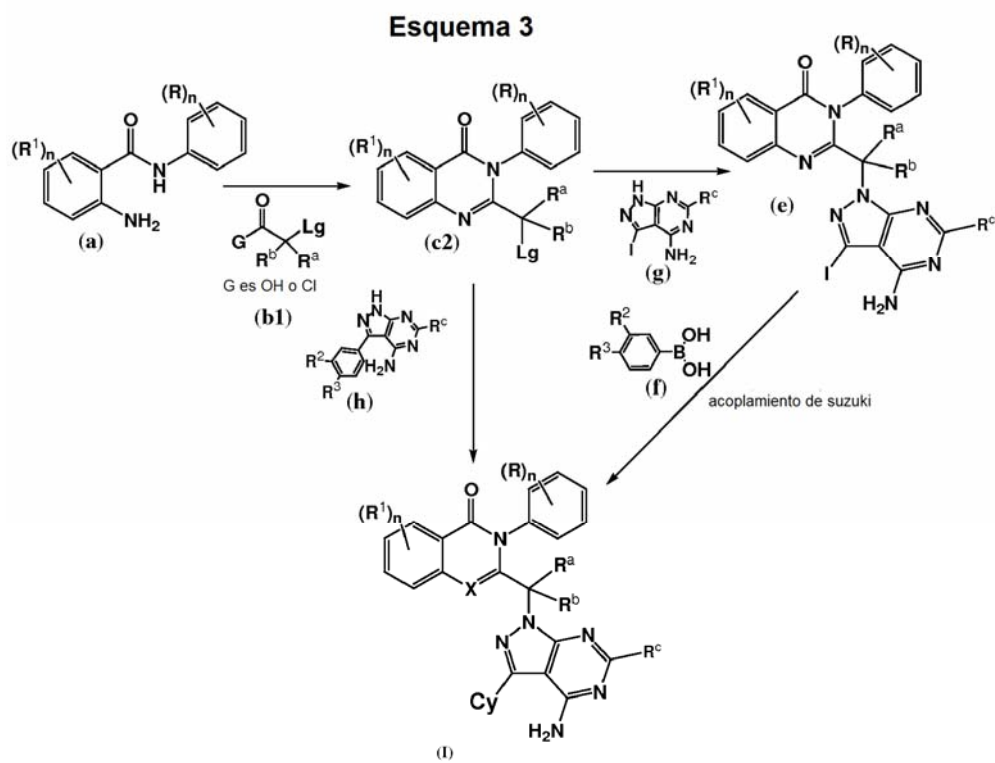
El compuesto de fórmula (a1) puede acoplarse con un compuesto de fórmula (g) para formar un compuesto de fórmula (c1) en condiciones de reacción de Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de un axodicarboxilato de dialquilo y una triaril fosfina. El compuesto de fórmula (c1) puede acoplarse con un compuesto de fórmula (f) para formar el compuesto deseado de fórmula (I) en condiciones de reacción de Suzuki, por ejemplo, en presencia de una base adecuada y un catalizador de paladio tal como $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$.

Esquema 2



Como alternativa, el compuesto de fórmula (aI) puede acoplarse con un compuesto de fórmula (h) para formar el compuesto deseado de fórmula (I) en condiciones de reacción de Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de un 5 axodicarboxilato de dialquilo y una triaril fosfina.

Esquema 3: Este esquema proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que X es N, R es H, alquilo o halógeno, G es OH o Cl, Lg es un grupo saliente y todas las demás variables, tales como R¹, R², R³, R^a, R^b, R^c y n son las mismas que se han descrito anteriormente con respecto a la fórmula (II)

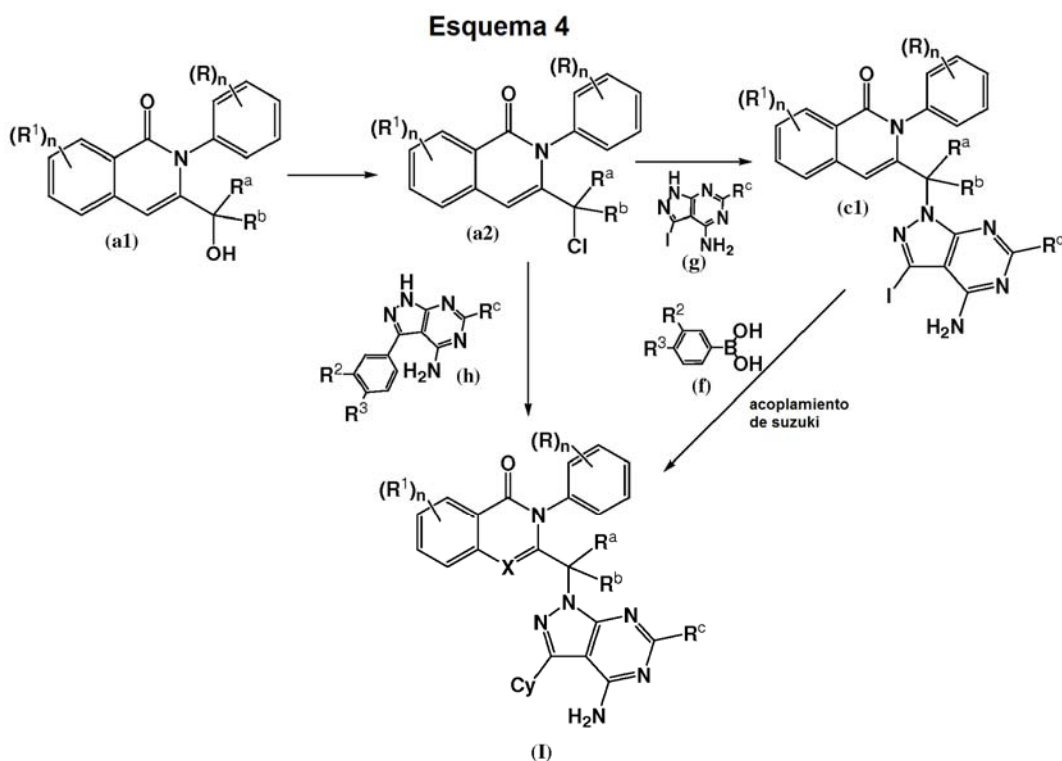


El compuesto de la fórmula (a) pueden hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (b1) para formar un compuesto de fórmula (c2), en la que Lg es un grupo saliente, tal como un grupo halógeno. El compuesto de fórmula (c2) puede alquilarse con un compuesto de fórmula (g) en presencia de una base adecuada para formar el compuesto de fórmula (e) que puede acoplarse con el compuesto de fórmula (f) en condiciones de reacción de Suzuki, por ejemplo, en presencia de una base adecuada y un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (II)

Como alternativa, el compuesto de fórmula (c2) puede alquilarse con un compuesto de fórmula (h) en presencia de una base adecuada para formar el compuesto deseado de fórmula (I).

Esquema 4: Este esquema proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que X es CH, R es H, alquilo o halógeno, y todas las demás variables, tales como R¹, R², R³, R^a, R^b, R^c y n son los mismos que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (I).

15



El compuesto de la fórmula (a1) puede transformarse en un compuesto de la fórmula (a2). El compuesto de fórmula (a2) puede alquilarse con un compuesto de fórmula (g) en presencia de una base adecuada para formar el compuesto de fórmula (c1) que puede acoplarse con un compuesto de fórmula (f) en condiciones de reacción de Suzuki, por ejemplo, en presencia de una base adecuada y un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

Como alternativa, el compuesto de fórmula (a2) puede alquilarse con un compuesto de fórmula (h) en presencia de una base adecuada para formar el compuesto deseado de fórmula (I).

10

Pueden usarse metodologías similares con ciertas modificaciones como se conoce por los expertos en la técnica para sintetizar compuestos de la fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (II), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (III), (III-A) y (III-B), en las que se debe entender que todas las variables presentan los grupos descritos anteriormente en relación con estas fórmulas usando intermedios y reactivos adecuados.

15

Ejemplos

Los ejemplos y las preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos de preparación de dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los ejemplos siguientes, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Estas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales se pueden obtener por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

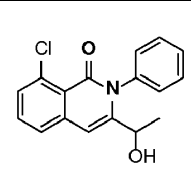
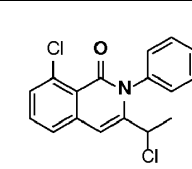
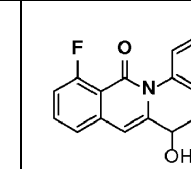
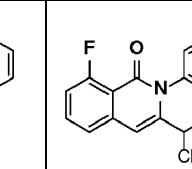
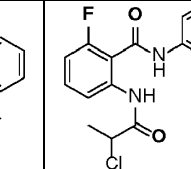
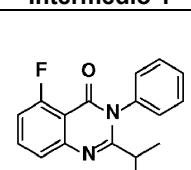
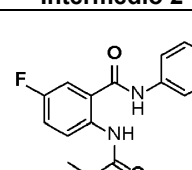
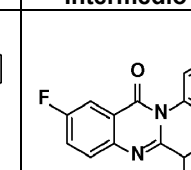
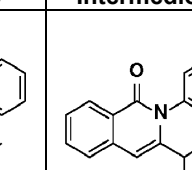
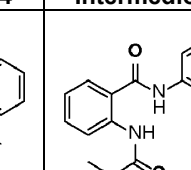
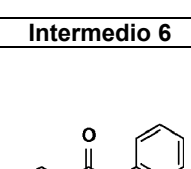
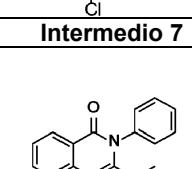
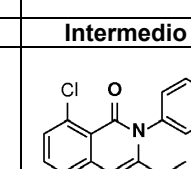
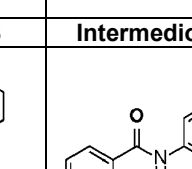
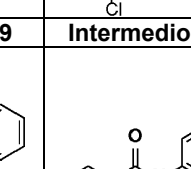
25

Como se usa en el presente documento, el Superíndice 1 se refiere a la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/IB2010/002804 (WO 2011/055215) y el Superíndice 2 se refiere a la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/US2012/036594 (WO 2012/151525).

30

Intermedios

Tabla 3

				
Intermedio 1	Intermedio 2	Intermedio 3	Intermedio 4	Intermedio 5
				
Intermedio 6	Intermedio 7	Intermedio 8	Intermedio 9	Intermedio 10
				
Intermedio 11	Intermedio 12	Intermedio 13	Intermedio 14	Intermedio 15

Intermedio 1: 8-cloro-3-(1-hidroxiethyl)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona A 3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (7,0 g, 23,46 mmol), se le añadió HCl (7,13 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de nitrito sódico (4,85 g, 70,39 mmol) disuelto en agua (135 ml) y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (3,70 g, 53 %) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Intermedio 2: 8-cloro-3-(1-cloroethyl)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: A una solución enfriada del intermedio 1 (0,500 g, 1,67 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0,50 ml, 5,01 mmol) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,30 ml, 3,34 mmol) agitado a temperatura ambiente durante 24 h. La masa de la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (0,200 g, 37 %). Masa: 318,0 (M⁺).

Intermedio 3: 8-fluoro-3-(1-hidroxiethyl)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,940 g, 100 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 1 a partir de 3-(1-aminoetil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,880 g, 3,11 mmol), HCl 6 N (12 ml) y nitrito sódico (0,335 g, 4,86 mmol) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Intermedio 4: 3-(1-cloroethyl)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,586 g, 58 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 2 a partir del intermedio 3 (0,940 g, 3,31 mmol), diclorometano (20 ml) y trietilamina (1,30 ml, 9,95 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,51 ml, 6,63 mmol) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Intermedio 5: 2-(2-cloropropanamido)-6-fluoro-N-fenilbenzamida: A una solución de 2-amino-6-fluoro-N-fenilbenzamida (1,50 g, 6,51 mmol) en diclorometano (20 ml) y N-diisopropiletilamina (1,00 g, 7,81 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de 2-cloropropionilo (0,75 ml, 7,81 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se

sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (1,60 g, 77 %). ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 11,86 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 11,7,8,4 Hz, 1H), 4,53 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

5

Intermedio 6: 2-(1-cloroetil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: Al intermedio 5 (1,60 g, 4,98 mmol) se le añadió POCl₃ (13,3 ml) y se calentó a 125 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó en hielo picado, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (0,85 g, 57 %). Masa: 303,0 (M⁺).

10

Intermedio 7: 2-(2-cloropropanamido)-6-fluoro-N-fenilbenzamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (2,60 g, 80 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 5 a partir de 2-amino-5-fluoro-N-fenilbenzamida (2,50 g, 10,07 mmol), diclorometano (20 ml), N-diisopropiletilamina (2,10 g, 12,08 mmol) y cloruro de 2-cloropropionilo (1,17 ml, 12,08 mmol). ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 11,23 (s, 1H), 8,45 (dd, *J* = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 12,0, 9,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,51 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

15

Intermedio 8: 2-(1-cloroetil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,398 g, 35 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 6 a partir del intermedio 7 (1,20 g, 3,74 mmol) y POCl₃ (10 ml). Masa: 303,1 (M⁺).

20

Intermedio 9: 3-(1-cloroetil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,00 g, 58 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 1 a partir de 3-(1-aminoetil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (1,60 g, 6,05 mmol), HCl 6 N (19,2 ml) y nitrito sódico (0,650 g, 9,44 mmol). Masa: 284,2 (M⁺).

25

Intermedio 10: 2-(2-cloropropanamido)-N-fenilbenzamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (2,10 g, 98 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 5 a partir de 2-amino-N-fenilbenzamida (1,50 g, 7,06 mmol), diclorometano (15 ml), N-diisopropiletilamina (1,09 g, 8,48 mmol) y cloruro de 2-cloropropionilo (1,76 g, 8,48 mmol) que se usó como tal en la siguiente etapa.

30

Intermedio 11: 2-(1-cloroetil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,00 g, 53 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 6 a partir del intermedio 10 (2,00 g, 6,60 mmol) y POCl₃ (16 ml). Masa: 284,9 (M⁺).

35

Intermedio 12: 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,45 g, 1,76 mmol) en DMF (7,5 ml) se le añadió carbonato potásico (0,48 g, 3,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió el intermedio 9 (0,65 g, 2,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,046 g, 39 %). Masa: 508,9 (M⁺).

40

45

Intermedio 13: 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,500 g, 53 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,45 g, 1,72 mmol), carbonato potásico (0,476 g, 3,44 mmol), DMF (7,3 ml) y el intermedio 2 (0,713 g, 2,24 mmol) que se usó como tal en la siguiente etapa.

50

Intermedio 14: 2-(2-clorobutanamido)-N-fenilbenzamida: A una solución de 2-amino-N-fenilbenzamida (2,0 g, 9,42 mmol) en diclorometano (40 ml), se le añadieron ácido 2-clorobutírico (1,26 g, 10,36 mmol), trietilamina (14,81 ml, 101 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (0,230 g, 1,88 mmol) seguido de dicitohexilcarbodiimida (3,88 g, 18,84 mmol). Después de 12 h a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró y la solución de concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (2,00 g, 67 %). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11,06 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,37

55

(t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 7,3, 5,6$ Hz, 1H), 2,07-1,86 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Intermedio 15: 2-(1-cloropropil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: Al intermedio **14** (1,00 g, 3,15 mmol) se le añadió 5 POCl_3 (15 ml) y se calentó a 125°C durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó en hielo picado, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,200 g, 21 %). ^1H RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,16 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,78 d, $J = 7,7$ Hz, 10 1H), 7,62-7,44 (m, 6H), 4,64 (dd, $J = 7,6, 6,7$ Hz, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 1

15 **3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona**

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: A una solución de 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,091 g, 0,314 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato potásico (0,087 g, 0,628 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La 20 mezcla de reacción se enfrió a 0°C , se añadió el intermedio **2** (0,200 g, 0,628 mmol) y se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y el precipitado formado se filtró y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,030 g, 17 %). P.F.: $164-166^\circ\text{C}$. Masa: 569,7 (M^+).

25 Ejemplo 2

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,025 g, 13 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **1** a partir de 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,099 g, 0,346 mmol), DMF (2,2 ml), carbonato potásico (0,096 g, 0,693 mmol) y el intermedio **4** (0,156 g, 0,519 mmol). P.F.: $264-266^\circ\text{C}$. Masa: 553,1 ($\text{M}^+ + 1$).

35

Ejemplo 3

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

40

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,050 g, 26 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **1** a partir de 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,099 g, 0,346 mmol), DMF (2,2 ml), carbonato potásico (0,096 g, 0,693 mmol) y el intermedio **6** (0,157 g, 0,519 mmol). P.F.: $251-153^\circ\text{C}$. Masa: 553,8 (M^+).

45

Ejemplo 4

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

50

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,080 g, 42 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **1** a partir de 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,099 g, 0,346 mmol), DMF (2,2 ml), carbonato potásico (0,096 g, 0,693 mmol) y el intermedio **8** (0,210 g, 0,693 mmol). P.F.: $215-218^\circ\text{C}$. Masa: 553,9 (M^+).

55

Ejemplo 5

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,109 g, 39 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,150 g, 0,522 mmol), DMF (3,5 ml), carbonato potásico (0,144 g, 1,044 mmol) y el intermedio 9 (0,296 g, 1,044 mmol). P.F.: 264-267 °C. Masa: 555,0 (M⁺).

Ejemplo 5a y 5b

(+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

y (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (40:60) como la fase móvil a un caudal de 80 g/min.

Ejemplo 5a: Sólido de color pardo (0,438 g). e.e. 100 %. Tr: 2,29 min. Masa: 535,2 (M⁺). P.F.: 231-233 °C.

Ejemplo 5b: Sólido de color pardo (0,439 g). e.e. 100 %. Tr: 3,99 min. Masa: 535,2 (M⁺). P.F.: 232-235 °C.

Ejemplo 6

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,200 g, 64 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,168 g, 0,584 mmol), DMF (2,0 ml), carbonato potásico (0,121 g, 0,877 mmol) y el intermedio 11 (0,248 g, 0,877 mmol). P.F.: 236-239 °C. Masa: 536,1 (M⁺).

Ejemplo 6a y 6b

(+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

y (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (55:45) como la fase móvil a un caudal de 60 g/min.

Ejemplo 6a: Sólido de color pardo (0,519 g). e.e. 100 %. Tr: 2,41 min. Masa: 536,2 (M⁺). P.F.: 189-192 °C.

Ejemplo 6b: Sólido de color pardo (0,490 g). e.e. 99,62 %. Tr: 4,10 min. Masa: 536,2 (M⁺). P.F.: 192-195 °C.

Ejemplo 7

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: En el Ejemplo 5 (0,060 g, 0,112 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriado a 0 °C se le añadió gota a gota tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,64 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución 2 N de HCl, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,025 g, 45 %). P.F.: 237-239 °C. Masa: 492,8 (M⁺).

Ejemplo 7a y 7b

(+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

5 y (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (55:45) como la fase móvil a un caudal de 60 g/min.

Ejemplo **7a**: Sólido de color pardo (0,428 g). e.e. 100 %. Tr: 2,25 min. Masa: 493,2 (M⁺). P.F.: 229-231 °C.

Ejemplo **7b**: Sólido de color pardo (0,347 g). e.e. 99,48 %. Tr: 4,11 min. Masa: 493,2 (M⁺). P.F.: 230-232 °C.

15 Ejemplo 8

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,035 g, 40 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **7** a partir del ejemplo **6** (0,095 g, 0,177 mmol), diclorometano (5,0 ml) y tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,0 ml). P.F.: 230-233 °C. Masa: 494,1 (M⁺¹).

Ejemplo 9

25

N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida

N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida: A una solución del intermedio **12** (0,200 g, 0,393 mmol), en DME (2 ml), y agua (0,7 ml), se le añadieron N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metano sulfonamida² (0,157 g, 0,590 mmol) y carbonato sódico (0,083 g, 0,786 mmol), y el sistema se desgasificó durante 5 min, y se añadió bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,064 g, 0,078 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a 100 °C en un reactor para microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (0,033 g, 15 %). P.F.: 260-263 °C. Masa: 582,1 (M⁺¹).

Ejemplo 9a y 9b

40

(+)-N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida

y (-)-N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (40:60) como la fase móvil a un caudal de 60 g/min.

Ejemplo **9a**: Sólido de color pardo (0,149 g). e.e. 99,55 %. Tr: 2,06 min. Masa: 582,2 (M⁺). P.F.: 165-168 °C.

Ejemplo **9b**: Sólido de color pardo (0,212 g). e.e. 99,79 %. Tr: 3,67 min. Masa: 582,2 (M⁺). P.F.: 158-162 °C.

55 Ejemplo 10

2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto

del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (1,05 g, 70 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,610 g, 2,15 mmol), DMF (9,6 ml), carbonato potásico (0,594 g, 4,30 mmol) y el intermedio 11 (0,800 g, 2,79 mmol), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

5

Ejemplo 11**3-(1-(4-amino-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona**

10 3-(1-(4-amino-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: A una solución del ejemplo 10 (1,00 g, 1,98 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió Ni Raney (0,50 g) y se hidrogenó a 40 psi (275,79 kPa) durante 12 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillo (0,54 g, 57 %) que se usó como tal en la siguiente etapa.

15

Ejemplo 12**N-(5-(4-amino-1-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida**

20

N-(5-(4-amino-1-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida: A una solución del ejemplo 11 (0,260 g, 0,515 mmol) en diclorometano enfriado a 0 °C se le añadió piridina (0,08 ml, 1,03 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,039 ml, 0,515 mmol) agitado durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano y se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,080 g, 26 %). Masa: 583,0 (M⁺).

25

Ejemplo 13

30

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,026 g, 14 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del ejemplo 4 (0,200 g, 0,360 mmol), diclorometano (10,0 ml) y tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 2,05 ml). P.F.: 231-232 °C. Masa: 511,8 (M⁺).

35

Ejemplo 14

40

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,032 g, 29 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del ejemplo 1 (0,120 g, 0,210 mmol), diclorometano (6,0 ml) y tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,18 ml). P.F.: 218-219 °C. Masa: 526,6 (M⁺).

45

Ejemplo 14a y 14b

50

(+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

y (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

55

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (45:55) como la fase móvil a un caudal

de 80 g/min.

Ejemplo **14a**: Sólido de color pardo (0,349 g). e.e. 97,07 %. Tr: 2,51 min. Masa: 527,1 (M⁺). P.F.: 215-219 °C.

5 Ejemplo **14b**: Sólido de color pardo (0,026 g). e.e. 95,21 %. Tr: 3,82 min. Masa: 527,1 (M⁺). P.F.: 215-219 °C.

Ejemplo 15

10 **3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona**

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,066 g, 47 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **7** a partir del ejemplo **2** (0,150 g, 0,271 mmol), diclorometano (7,5 ml) y tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,55 ml). P.F.: 228-229 °C. Masa: 511,0 (M⁺).

15

Ejemplo 15a y 15b

20 **(+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona**

y **(-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona**

25 Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (45:55) como la fase móvil a un caudal de 80 g/min.

30 Ejemplo **15a**: Sólido de color blanquecino (0,480 g). e.e. 100 %. Tr: 2,91 min. Masa: 511,1 (M⁺). P.F.: 268-270 °C.

Ejemplo **15b**: Sólido de color blanquecino (0,453 g). e.e. 99,9 %. Tr: 5,12 min. Masa: 511,1 (M⁺). P.F.: 258-260 °C.

Ejemplo 16

40 **2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona**

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,050 g, 27 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **7** a partir del ejemplo **3** (0,200 g, 0,360 mmol), diclorometano (10,0 ml) y tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 2,05 ml). P.F.: 212-214 °C. Masa: 512,0 (M⁺).

Ejemplo 16a y 16b

50 **(+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona**

y **(-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona**

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (45:55) como la fase móvil a un caudal de 80 g/min.

55

Ejemplo **16a**: Sólido de color blanquecino (0,458 g). e.e. 99,88 %. Tr: 2,34 min. Masa: 512,2 (M⁺). P.F.: 268-

270 °C.

Ejemplo **16b**: Sólido de color blanquecino (0,469 g). e.e. 99,05 %. Tr: 3,92 min. Masa: 512,2 (M⁺). P.F.: 269-271 °C.

5 Ejemplo 17

3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

10 3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,020 g, 7 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **1** a partir de 3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,150 g, 0,507 mmol), DMF (1,5 ml), carbonato potásico (0,140 g, 1,015 mmol) y el intermedio **2** (0,323 g, 1,015 mmol). P.F.: 160-162 °C. Masa: 576,7 (M⁺).

15

Ejemplo 17a y 17b

(+)-3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

20

y (-)-3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de 3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (50:50) como la fase móvil a un caudal de 70 g/min.

25

Ejemplo **17a**: Sólido de color pardo (0,500 g). e.e. 99,25 %. Tr: 2,35 min. Masa: 577,2 (M⁺). P.F.: 180-184 °C.

30

Ejemplo **17b**: Sólido de color pardo (0,422 g). e.e. 100 %. Tr: 3,87 min. Masa: 577,2 (M⁺). P.F.: 181-185 °C.

Ejemplo 18

3-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

3-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,270 g, 54 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **1** a partir de 3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,250 g, 0,876 mmol), DMF (2,5 ml), carbonato potásico (0,241 g, 1,75 mmol) y el intermedio **2** (0,557 g, 1,75 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

40

Ejemplo 19

3-(1-(4-amino-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

3-(1-(4-amino-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,150 g, 58 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **11** a partir del ejemplo **18** (0,270 g, 0,476 mmol), etanol (5 ml), Ni Raney (0,135 g) que se usó como tal en la siguiente etapa.

50

Ejemplo 20

N-(5-(4-amino-1-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida

N-(5-(4-amino-1-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,020

g, 13 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **12** a partir del ejemplo **19** (0,135 g, 0,251 mmol), piridina (0,10 ml, 0,484 mmol), diclorometano (2 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,10 ml, 0,252 mmol). Masa: 616,0 (M⁺).

5 Ejemplo 20a y 20b

(+)-N-(5-(4-amino-1-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida

10 **y (-)-N-(5-(4-amino-1-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida**

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de N-(5-(4-amino-1-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-

15 metoxifenil)metanosulfonamida (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (45:55) como la fase móvil a un caudal de 80 g/min.

Ejemplo **20a**: Sólido de color pardo (0,397 g). e.e. 98,54 %. Tr: 2,26 min. Masa: 616,2 (M⁺). P.F.: 178-181 °C.

20 Ejemplo **20b**: Sólido de color pardo (0,252 g). e.e. 98,77 %. Tr: 3,18 min. Masa: 616,2 (M⁺). P.F.: 180-183 °C.

Ejemplo 21

25 **3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona**

3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,020 g, 10 %) usando un procedimiento que fue similar al descrito para el ejemplo **9** a partir del intermedio **13** (0,200 g, 0,368 mmol), DME (2,5 ml), agua (1,0 ml), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,198 g, 0,552 mmol), carbonato sódico (0,078 g, 0,736 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,060 g, 0,073 mmol) en irradiación por microondas (potencia de microondas = 100 W, temperatura = 100 °C) durante 45 min. P.F.: 289-291 °C. Masa: 546,9 (M⁺).

35

Ejemplo 21a y 21b

(+)-3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

40

y (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,500 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 20 mm; 5 µm) usando metanol:CO₂ (35:65) como la fase móvil a un caudal de 80 g/min.

50 Ejemplo **21a**: Sólido de color pardo (0,327 g). e.e. 98,29 %. Tr: 4,26 min. Masa: 547,2 (M⁺). P.F.: 230-233 °C.

Ejemplo **21b**: Sólido de color pardo (0,599 g). e.e. 95,03 %. Tr: 5,44 min. Masa: 547,2 (M⁺). P.F.: 225-227 °C.

Ejemplo 22

55

2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-propil}-3-fenil-3H-quinazolin-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona: A una solución de 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina¹ (0,115 g, 0,402 mmol) en DMF (2 ml)

se le añadió carbonato potásico (0,084 g, 0,604 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El intermedio **15** (0,180 g, 0,604 mmol) se añadió y se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y el precipitado formado se filtró y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,070 g, 17 %). P.F.: 261-263 °C. Masa: 550,6 (M⁺+1).

ENSAYO BIOLÓGICO

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención se pueden confirmar mediante varios ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos que se pueden llevar a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se ilustran a continuación.

Ensayo 1: Determinación fluorescente de la actividad de la enzima PI3-cinasa

Las fosfoinositida 3 cinasas (PI3K) pertenecen a una clase de cinasas lipídicas que desempeñan un papel crítico en la regulación de varios procesos celulares clave. Las PI3K son capaces de fosforilar la posición 3-hidroxi de los fosfoinositoles, generando de este modo segundos mensajeros implicados en eventos de señalización aguas abajo. El ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) permite la detección de 3,4,5-trifosfato (PIP3) formado como resultado de la fosforilación de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) por las isoformas de PI3K, tales como α , β , γ o δ .

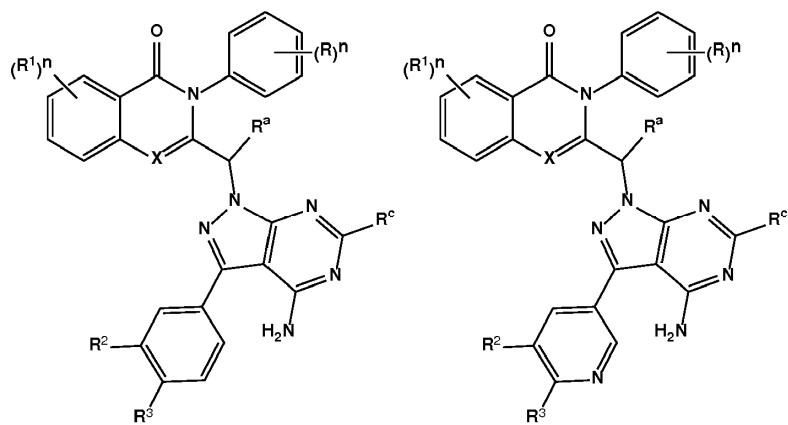
La actividad de la isoforma de PI3K para α , β , γ o δ se determinará usando un kit de ensayo HTRF™ de PI3K humana (Millipore, Billerica, MA) con modificaciones. Todas las incubaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente. En resumen, se añadieron 0,5 μ l de inhibidor 40X (en DMSO al 100 %) o DMSO al 100 % en cada pocillo de una placa negra de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Monroe, NC) que contenía 14,5 μ l de mezcla de tampón de reacción 1X/PIP2 (MgCl₂ 10 mM, DTT 5 mM, PIP2 1,38 μ M) con o sin enzima y se incubaron durante 10 min. Después de la incubación inicial, se añadieron 5 μ l/pocillo de ATP 400 μ M y se incubó durante 30 minutos más. La reacción se terminó añadiendo 5 μ l/pocillo de solución de parada (Millipore, Billerica, MA). Luego se añadieron cinco microlitros de mezcla de detección (Millipore, Billerica, MA) a cada pocillo y se incubaron durante 6-18 h en la oscuridad. La relación de HTRF se midió en un lector de microplacas (BMG Labtech., Alemania) a una longitud de onda de excitación de 337 nm y longitudes de onda de emisión de 665 y 620 nm con un tiempo de integración de 400 μ s. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (software Graphpad, San Diego CA) para la determinación de CI₅₀. El % de inhibición para las isoformas de PI3K como α , β , γ o δ para los compuestos de la invención se proporciona a continuación.

Ejemplo	% de Inhibición a					
	PI3k δ		PI3k γ		PI3k α	PI3k β
	100/300 nM	CI50	100/300 nM	CI50	1 μ M	1 μ M
1	D	-	E	-	E1	E1
2	E	-	E	-	E1	E2
3	E	-	E	-	E1	E2
4	E	-	C	-	E1	D
5	A	-	B	-	E1	E2
5a	A	3,05	B	22,18	E1	D
5b	C	-	E	-	E1	B
6	A	-	C	-	E1	E1
6a	A	2,74	C	15,01	E1	D
6b	D	-	E	-	E1	D
7	C	-	D	-	E2	D
7a	B	13,33	B	57,73	E1	D
7b	C	-	D	-	E1	D
8	D	-	E	-	E1	D
9	C	-	D	-	D	C
9a	A	16,22	C	203,3	E1	D
9b	C	-	E	-	E1	E2
12	E	-	D	-	E1	D
13	D	-	D	-	E1	E2
14	B	-	A	-	D	B
14a	A	4,2	A	19,54	E1	E2

ES 2 672 018 T3

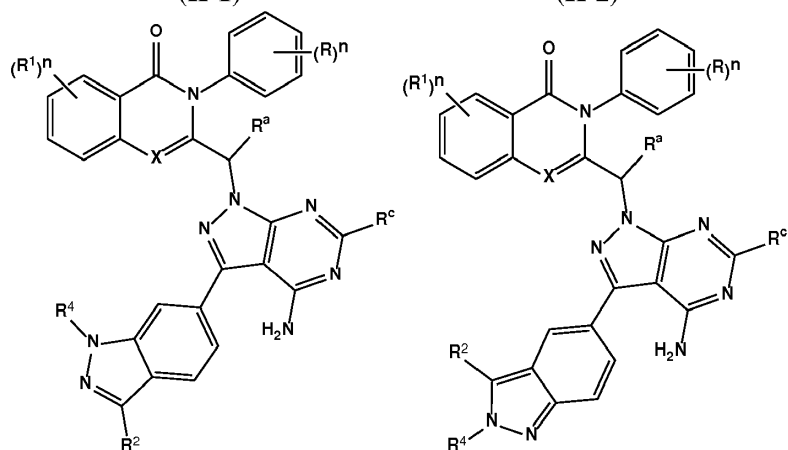
14b	B	-	D	-	E1	D
15	C	-	C	-	E1	D
15a	A	9,99	C	52,04	E1	E2
15b	D	-	E	-	E1	E1
16	C	-	C	-	E1	B
16a	A	33,26	D	121,6	E1	E2
16b	D	-	E	-	E1	E1
17	A	-	A	-	D	C
17a	D	-	E	-	E1	E1
17b	A	45,61	A	47,26	E1	D
20	A	-	B	-	C	D
20a	B	76,41	D	141,6	E1	E2
20b	D	-	E	-	E1	D
21	A	-	B	-	D	B
21a	A	-	B	-	E1	E1
21b	A	-	C	-	E1	E2

Los valores subrayados son para compuestos ensayados a 300 nM., % de inhibición: A representa >80-≤100 %; B representa >60-≤80 %; C representa >40-≤60 %; D representa >20-≤40 %, E representa 0-≤20 %, E2 representa >10-≤20 %, y E1 representa 0-≤10 %.



(II-1)

(II-2)



(II-3)

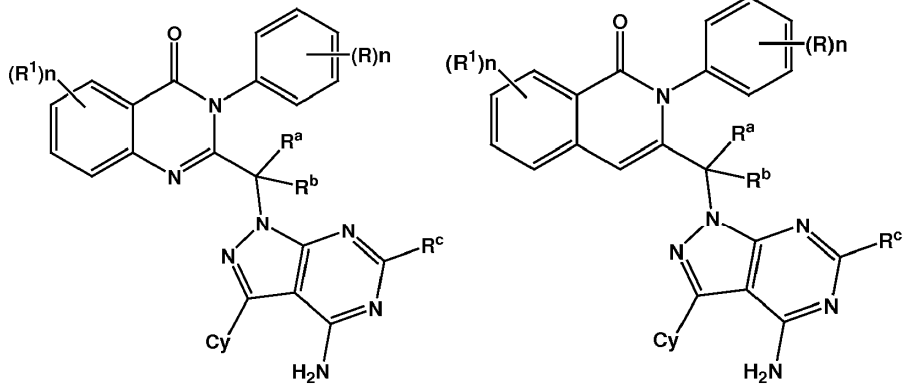
(II-4)

5

(II-5)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R , R^a , n , X , R^2 , R^3 , R^4 , y R^c son como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de la fórmula (I-A) o (I-B):

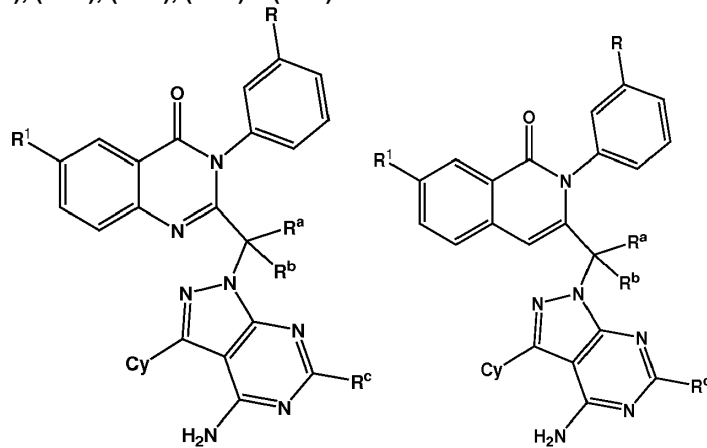


(I-A)

(I-B)

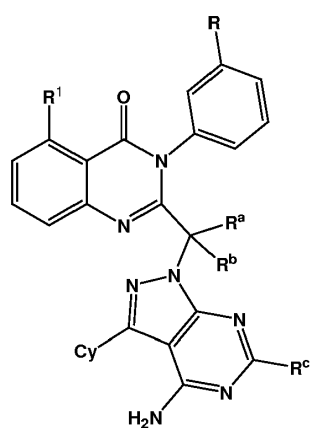
o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en las que R^1 , n , R , R^a , R^b , R^c y Cy son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto se selecciona de la fórmula (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4) o (I-B5):

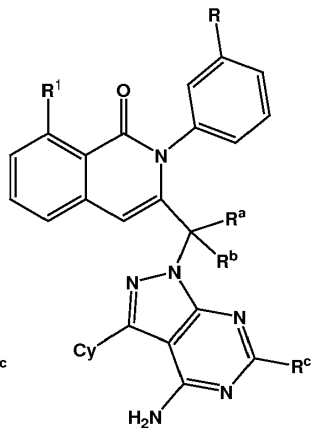


(I-A1)

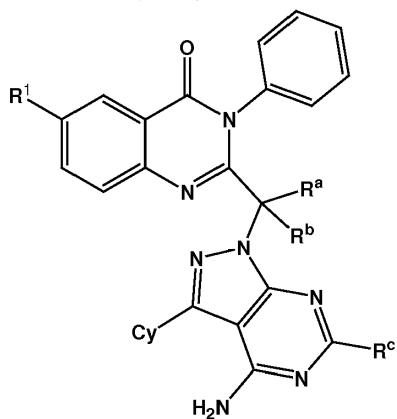
(I-B1)



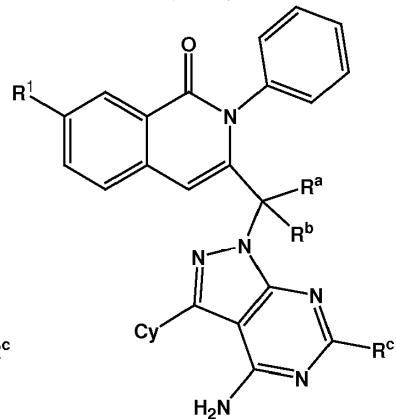
(I-A2)



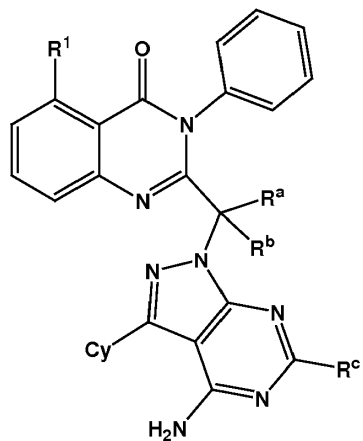
(I-B2)



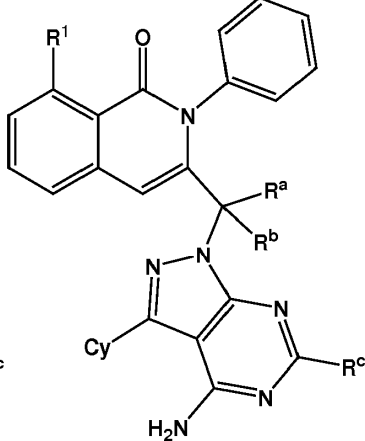
(I-A3)



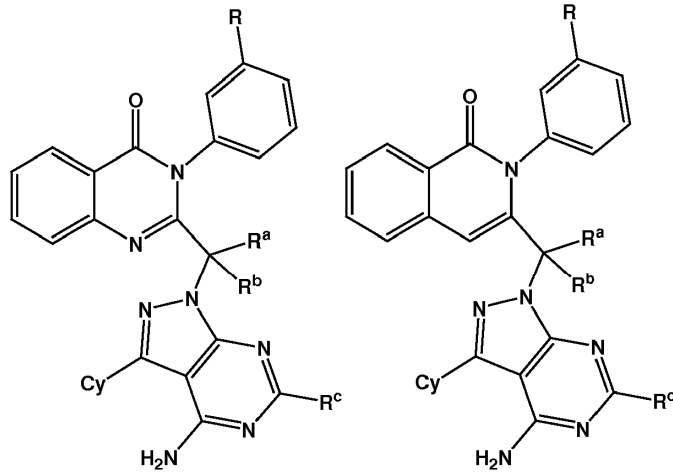
(I-B3)



(I-A4)



(I-B4)



(I-A5)

(I-B5)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹, R, R^a, R^b, R^c y Cy son como se han definido en la reivindicación 1.

5

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que

R¹ es H o halógeno;

R es H o halógeno;

R^c es H; y

10 n es 0 o 1.

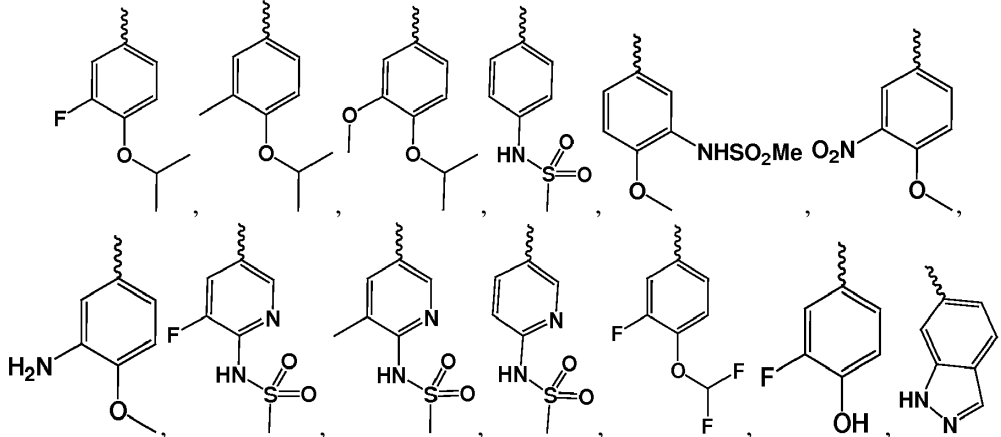
6. Un compuesto de una cualquiera de la reivindicación 1-5, en el que

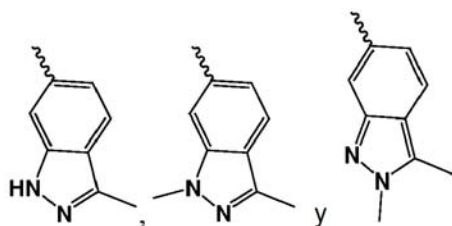
R¹ es H, F o Cl;

R es F.

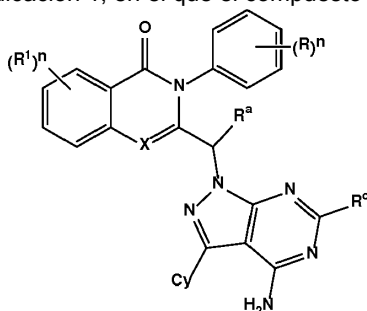
15

7. Un compuesto de una cualquiera de la reivindicación 1-6, en el que Cy se selecciona de





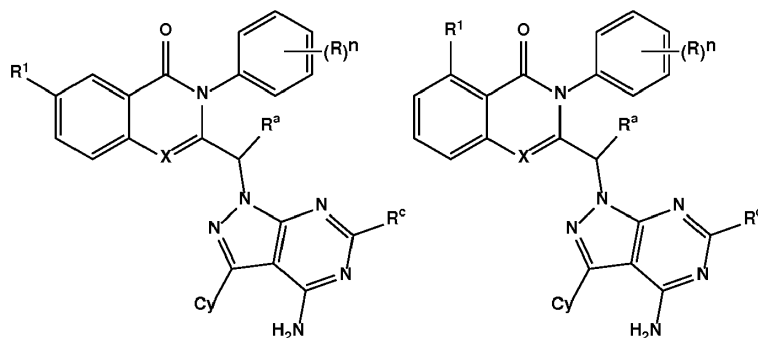
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula (III):



(III)

5 o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R , R^a , n , X , R^2 , R^3 , R^c y Cy son como se han definido en la reivindicación 1.

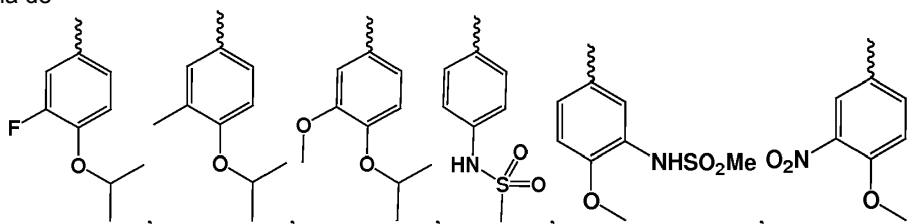
9. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto se selecciona de la fórmula (III-A) o (III-B):

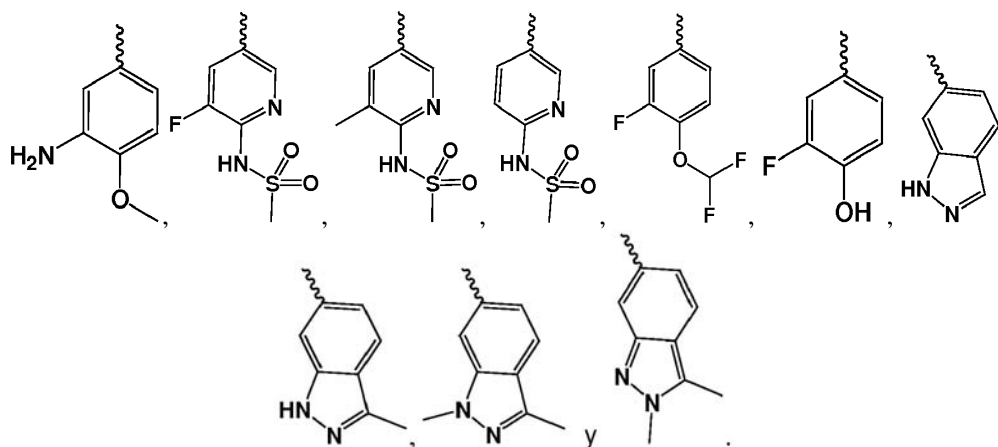


(III-A)

(III-B)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Cy se selecciona de





y

R¹, R, X, R^a, R², R³ y R^c son como se han definido en la reivindicación 1.

5

10. Un compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que

R^a es metilo o etilo;R y R¹ son independientemente H o halógeno;R^c es H;

10 X es CH o N; y

n es 0 o 1.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

- 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 15 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 20 (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- (+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 25 (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;
- 30 (+)-N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;
- (-)-N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- 35 3-(1-(4-amino-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- N-(5-(4-amino-1-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
- 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 40 (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
 (+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
 (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-
 5 ona;
 (+)-3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-
 1(2H)-ona;
 (-)-3-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-
 1(2H)-ona;
 10 3-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 N-(5-(4-amino-3-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-
 metoxifenil)metanosulfonamida;
 (+)-N-(5-(4-amino-3-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-
 15 metoxifenil)metanosulfonamida;
 (-)-N-(5-(4-amino-3-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-
 metoxifenil)metanosulfonamida;
 3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 (+)-3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 20 (-)-3-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-{1-[4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-propil}-3-fenil-3H-quinazolin-4-ona;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las
 25 reivindicaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende además uno o más agentes
 terapéuticos adicionales seleccionados de agentes anticancerosos, agentes antiinflamatorios, agentes
 30 inmunosupresores, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, analgésicos y mezclas de
 los mismos.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de
 enfermedades o trastornos asociados a PI3K.

35 15. El compuesto para su uso como en la reivindicación 14, en el que la enfermedad, trastorno o afección
 asociada a PI3K es una enfermedad relacionada con el sistema inmune, una enfermedad o trastorno que implica
 inflamación, cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático, o una enfermedad o
 trastorno renal, y se seleccionan de tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, leucemia, leucemia linfocítica aguda,
 leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin,
 40 linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, leucemias mielógenas
 agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica, carcinoma de vejiga,
 carcinoma de la mama, carcinoma del colon, carcinoma del riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón,
 cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de
 páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cuello del útero, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de piel,
 45 carcinoma de células escamosas; tumores de origen mesenquimal, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma; tumores del
 sistema nervioso central y periférico, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma; melanoma, seminoma,
 teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de
 Kaposi, inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos
 renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino,
 50 vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial,
 esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injertos, enfermedad de injerto
 contra huésped, lupus eritematoso, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica
 autoinmune, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis,
 dermatitis atópica, asma, síndrome de Sjögren, rechazo de trasplante de órganos, esclerosis múltiple, Guillain-Barre,
 55 uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis
 temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, tal como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behçet,
 psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, cirrosis biliar
 primaria, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 o mediada inmunológicamente, enfermedad de Graves,
 tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunes, trastorno autoinmune de la glándula suprarrenal, lupus

eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, rechazo de trasplante, rechazo de injertos de piel, artritis, enfermedades óseas asociadas con aumento de la resorción ósea; ileítis, síndrome de Barrett, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, oftalmítis simpática, endoftalmítis; gingivitis, periodontitis; tuberculosis; 5 lepra; complicaciones urémicas, nefrosis; esclerodermatitis, psoriasis, enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, neurodegeneración relacionada con el SIDA, enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiélitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis vírica o autoinmune; trastornos autoinmunes, vasculitis por complejo inmune, lupus sistémico y eritematoso; lupus eritematoso sistémico (SLE); cardiomiopatía, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis, 10 preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y medular, y cáncer.