

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 754**

51 Int. Cl.:

A61K 31/33 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2009** **PCT/EP2009/003400**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010** **WO10003475**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2009** **E 09776608 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018** **EP 2288351**

54 Título: **Derivados novedosos de pirrolidina como inhibidores de MetAP-2**

30 Prioridad:

10.06.2008 DE 102008027574

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HEINRICH, TIMO;
KRIER, MIREILLE;
KNOECHEL, THORSTEN;
JONCZYK, ALFRED;
ZENKE, FRANK y
ENDERLE, HOLGER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

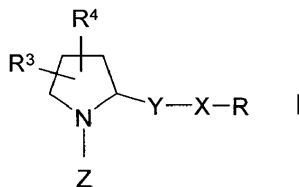
ES 2 694 754 T3

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

DESCRIPCIÓN

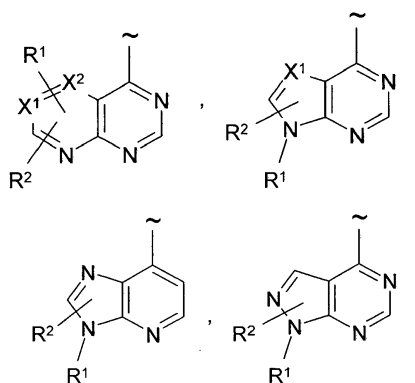
Derivados novedosos de pirrolidina como inhibidores de MetAP-2

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

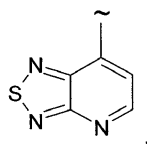


5 en la que

Z es



o



10

R¹, R² son en cada caso independientemente uno de otro H, A, Hal, NH₂, (CH₂)_mHet², (CH₂)_mCOOR⁶ o (CH₂)_mCONH₂,

X¹ es CH o N,

X² es CH o N,

15 R³, R⁴ son en cada caso independientemente uno de otro H, Hal, OH o NH₂,

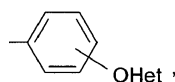
R⁶ es H o alquilo con 1-6 átomos de C,

X es O, NH, NA, OC(=O) o está ausente,

Y es CH=CH o (CH₂)_n,

R es Ar, Het o Carb¹,

20 Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por Hal, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COA, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂, S(O)_qA, SO₂OH, CH=CH-CONH(CH₂)_pOH, NHCONH-Het, NHCONHA, (CH₂)_mAr¹, O(CH₂)_mAr¹, O(CH₂)_mHet², O(CH₂)_mCOOR⁶, NHCONH-(CH₂)_m



25 (CH₂)_mHet, CH₂NH[(CH₂)₂⁹]_q[(CH₂)₂⁹]_q(CH₂)_pNH₂, CH₂N(COA)CH₂CH(OH)CH₂OH, CH₂NH(CH₂)_qHet, CH₂N(COA)(CH₂)_qHet, CH₂N(CHO)(CH₂)_qHet, COHet, NHCOCH[(CH₂)_mCOOA]NHCOO(CH₂)_mAr¹,

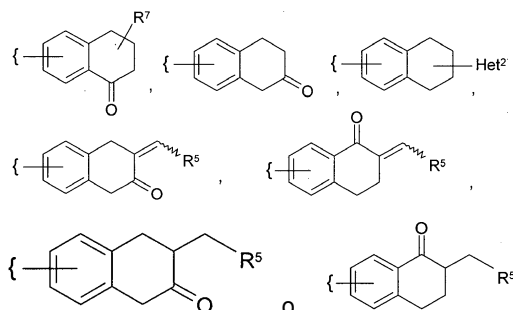
NHCOCH[(CH₂)_mCONH₂]NHCOOA, NHCOCH[(CH₂)_mCOOH]NHCOOH, NHCOCH[(CH₂)_mHet²]NHCOOA, NHCOCH[(CH₂)_mHet²]NH₂, NHCOCH[(CH₂)_mCONH₂]NH₂, CH=CH-COOR⁶ y/o CH=CH-CON(R⁶)₂,

Het es un heterociclo saturado, insaturado o aromático, mono, di o trinuclear con 1 a 4 átomos de N y/u O y/o S no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, (CH₂)_mOR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mCOOR⁶, CONH(CH₂)_mCOOH, CONH(CH₂)_mHet², CO(CH₂)_mNH(CH₂)_rCOOA, COO(CH₂)_mAr¹, (CH₂)_rCONH(CH₂)_mAr¹, COCH[(CH₂)_mCONH₂]NH₂, COCH[(CH₂)_mCONH₂]NHCOOA, COCH[(CH₂)_mHet²]NHCOOA, COCH[(CH₂)_mHet²]NH₂, COCH[(CH₂)_mNHCOOA]NHCOO(CH₂)_mAr¹, COCH[(CH₂)_mNH₂]NHCOO(CH₂)_mAr¹, CO(CH₂)_mN(R⁶)₂, NR⁶COA, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_qA, NHCONH-(CH₂)_m-Cyc-OR⁶, CONH(CH₂)_pOR⁶, O(CH₂)_pOR⁶, CHO, (CH₂)_mHet₂, COHet², (CH₂)_rNH(CH₂)_mHet², (CH₂)_mNH(CH₂)_mAr¹, NH(CH₂)_pN(R⁶)₂, (CH₂)_mAr¹, O(CH₂)_mAr¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo), y en la que un N también puede estar oxidado,

Cyc es cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

Ar¹ es fenilo no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por Hal, A, OR⁶, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COA y/o CONH(CH₂)_pHet²,

Carb¹ es



R⁵ es OR⁶, COOR⁶, CON(R⁶)₂ o Het¹,

R⁷ es (CH₂)_rCON(R⁶)₂, (CH₂)_rCON[(CH₂CH₂)OH]₂ o (CH₂)_rCONH(CH₂CH₂)OH,

Het¹ es imidazolilo, pirazolilo o 4-cloro-2-metil-pirazolilo,

Het² es un heterociclo con 1 a 2 átomos de N, y/u O y/o S mononuclear aromático o saturado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, OR⁶, NHCOA, N(R⁶)₂ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en la que 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/u OH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

n es 1 o 2,

p es 1, 2, 3 o 4,

q es 0, 1, 2, 3 o 4,

r es 0, 1 o 2,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

El objetivo del documento se refiere a la definición de las reivindicaciones; cada divulgación, que sale del alcance de las reivindicaciones, sirve sólo con propósitos de información.

La invención basó el objetivo en encontrar compuestos novedosos con propiedades valiosas, en particular aquellas que pueden ser usadas para la fabricación de fármacos.

Se encontró que los compuestos reivindicados de la fórmula I y sus sales poseen en buena compatibilidad,

propiedades farmacológicas muy valiosas.

En particular muestran un efecto regulador, modulador y/o inhibidor sobre las metaloproteasas, preferiblemente sobre la metionin-amino-peptidasa (MetAP), en particular sobre el subtipo MetAP-2.

5 Pueden ser usados como fármacos contra el cáncer pero también como fármacos que influyen positivamente en el metabolismo de las grasas, pero también como fármacos contra las inflamaciones.

En el documento WO 2007/017069 se divulgan otros derivados de purina para la lucha contra el cáncer.

En el documento WO 01/79157 se describen hidrazidas y N-alcoxiámidas sustituidas, que exhiben actividad inhibidora contra MetAP-2 y pueden ser usadas para la inhibición de la angiogénesis, en particular para el tratamiento de enfermedades, como por ejemplo cáncer, cuyo desarrollo depende de la angiogénesis.

10 En el documento WO 02/081415 se describen inhibidores de MetAP-2 que pueden ser usados para el tratamiento de cáncer, hemangioma, retinopatía proliferativa, artritis reumatoide, neovascularización aterosclerótica, psoriasis, neovascularización ocular y obesidad.

En el documento WO 2008/011114 se describen compuestos como inhibidores de angiogénesis e inhibidores de MetAP-2, que pueden ser usados para el tratamiento de leucemia linfocítica y linfoma.

15 El efecto de los compuestos de acuerdo con la invención contra el cáncer radica en particular en su efecto contra la angiogénesis. La inhibición de la angiogénesis ha sido probada como útil en más de 70 enfermedades, como por ejemplo cáncer de ovario (F. Spinella et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004, 44, S140), cáncer de mama (A. Morabito et al. Crit. Rev. Oncol./Hematol. 2004, 49, 91), cáncer de próstata (B. Nicholson et al. Cancer Metastas. Rev. 2001, 20, 297), ceguera diabética, psoriasis y degeneración macular (E. Ng et al. Can. J. Ophthalmol. 2005, 23, 3706).

20 Las proteasas regulan muchos procesos celulares diferentes, en particular la modulación de péptidos y proteínas, en particular el rendimiento de proteínas, la maduración de proteínas y el procesamiento de péptidos de señal, la degradación de proteínas anormales así como la activación/desactivación de las proteínas reguladoras. De modo particular, la modificación terminal en amino de polipéptidos nacientes representa la modulación más frecuente. Las aminoproteasas son metaloproteasas, que escinden aminoácidos del extremo N no protegido de péptidos o proteínas, lo cual puede ocurrir tanto de modo co- como también posttranslacional. La metionina aminopeptidasa (MetAP) escinde péptidos nacientes de metionina terminal, en particular cuando el penúltimo es un aminoácido pequeño y no cargado (por ejemplo Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Pro o Cys).

25 En muchos procesos de enfermedad, la angiogénesis está de modo causal en el punto medio de la enfermedad o actúa agravando el progreso de la enfermedad. Por ejemplo en eventos de cáncer, la angiogénesis conduce a que el tumor se agrande y en otros órganos puede pasar. Otras enfermedades en las cuales la angiogénesis juega un papel importante son psoriasis, artrosis, arteriosclerosis así como enfermedades de los ojos como retinopatía diabética, degeneración macular condicionada a la edad, Rubeosis iridis o glaucoma neovascular, además en inflamaciones. Los compuestos de la fórmula I que son la base de esta invención, las composiciones que contienen estos compuestos, así como los procedimientos descritos pueden ser usados con ello para el tratamiento de estas enfermedades.

30 De modo correspondiente, los compuestos de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente inobjetable de ellos, son administrados para el tratamiento del cáncer, incluyendo carcinoma sólido como por ejemplo carcinoma de pulmones, de páncreas, de la tiroides, de la vejiga urinaria, del colon, enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo adenoma vellosa del colon).

Entre los tumores se cuentan además la leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema de la linfa, de estómago, de laringe y de pulmones, entre ellos adenocarcinoma de pulmones y carcinoma de célula pequeña de pulmón, carcinoma de vientre y/o carcinoma de mama.

35 Por ello, son objetivo de la presente invención los compuestos de acuerdo con la invención, como fármacos y/o principios activos como fármacos, en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas y el uso de los compuestos de acuerdo con invención, para la fabricación de un agente farmacéutico para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, que comprende la administración de uno o varios compuestos de acuerdo con la invención, a un paciente que requiere una administración tal.

50 Se ha mostrado que los compuestos de acuerdo con la invención exhiben acción contra el cáncer. Los compuestos de acuerdo con la invención son administrados a un paciente con una enfermedad, por ejemplo para inhibir el crecimiento de un tumor o para reducir la inflamación acompañante de una enfermedad linfoproliferativa, para la

inhibición de rechazo de trasplantes o deterioro neurológico debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Como se usa aquí, el concepto “tratar” es usado como referencia tanto para impedir enfermedades, como también para el tratamiento de dolencias preexistentes. La prevención de la proliferación/ vitalidad es alcanzada mediante administración de los compuestos de acuerdo con la invención, antes del desarrollo evidente de la enfermedad, por ejemplo para la prevención del crecimiento del tumor. Como alternativa, los compuestos son usados para el tratamiento de enfermedades persistentes, mediante estabilización o mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a toda especie de mamíferos, por ejemplo una especie de primates, en particular humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, en los que ponen a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad de humanos.

La susceptibilidad de una determinada célula frente al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede ser determinada mediante pruebas *in vitro*. Típicamente, se incuba un cultivo de la célula con un compuesto de acuerdo con la invención, a diferentes concentraciones por una duración de tiempo que es suficiente para facilitar los agentes activos, inducir la muerte celular o inhibir la proliferación celular, vitalidad celular o migración, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas a partir de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células sobrevivientes después del tratamiento. La dosificación varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Típicamente es suficiente una dosificación terapéutica, para reducir notablemente la población celular indeseada en el tejido objetivo, mientras se mantiene la capacidad de vida del paciente. En general el tratamiento continúa, hasta que se presenta una reducción notable, por ejemplo por lo menos aproximadamente 50 % de reducción de la carga celular y puede continuar hasta que esencialmente ya no se detecten células indeseadas en el cuerpo.

Se encontró que los compuestos de acuerdo con la invención provocan una inhibición específica de MetAP-2. Los compuestos de acuerdo con la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa, que es detectable en las pruebas descritas aquí como ejemplo. En tales pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención muestran y causan un efecto inhibitor, el cual es documentado usualmente por los valores IC_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micromolar y más preferiblemente en el intervalo nanomolar.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser usados para alcanzar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas irradiaciones y quimioterapias existentes contra cáncer y/o para reproducir la eficacia de ciertas irradiaciones y quimioterapias existentes contra el cáncer.

Se entienden por compuestos de la fórmula I también hidratos y solvatos de estos compuestos. Son objetivo de la invención también formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se entiende por solvatos de los compuestos, acumulaciones de moléculas de solvente inerte sobre los compuestos, que se forman debido a sus fuerzas de atracción contrarias. Los solvatos son por ejemplo mono- o dihidratos o alcoholatos.

Se entienden por derivados farmacéuticamente útiles, por ejemplo las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

Se entienden por derivados de profármaco los compuestos de la fórmula I modificados con por ejemplo grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que en el organismo se escinden rápidamente hasta los compuestos eficaces de acuerdo con la invención.

A ellos pertenecen también derivados biodegradables de polímero de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describen por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión “cantidad eficaz” significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico, que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano, que es buscada o pretendida por ejemplo por un investigador o médico.

Además, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha contenido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias:

Tratamiento curativo, curación, prevención o supresión mejoradas de una enfermedad, de un cuadro de enfermedad, de un estado de enfermedad, de una dolencia, de una alteración o de efectos secundarios o también la reducción del progreso de una enfermedad, una dolencia o una alteración.

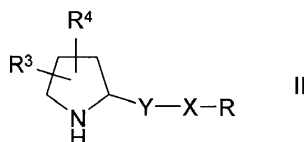
La denominación “cantidad terapéuticamente eficaz” comprende también las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

Es objetivo de la invención también el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Al respecto, de modo particular preferiblemente son mezclas de compuestos estereoisoméricos.

- 5 Son objetivos de la invención los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales así como un procedimiento para la fabricación de los compuestos de la fórmula I así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizados porque

un compuesto de la fórmula II



- 10 en la que R³, R⁴, X, Y y R tienen los significados indicados en la reivindicación 1, reacciona con un compuesto de la fórmula III



en la que Z tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o con una base o ácido de la fórmula I transformado en una de sus sales.

- 15 Antes y a continuación, los radicales R, X, Y, Z, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en la fórmula I, en tanto no se indique expresamente de otro modo.

A significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o tert.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente por ejemplo trifluorometilo.

- 20

A significa de modo muy particular preferiblemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetil o 1,1,1-trifluoretilo.

- 25 Cicloalquilo significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

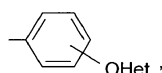
R¹ significa H, A, Hal, NH₂, (CH₂)ₘHet², (CH₂)ₘCOOR⁶ o (CH₂)ₘCONH₂. R² significa preferiblemente H.

Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-toluido, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert.-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonil-fenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenil, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo; además naftilo o bifenilo.

- 35

Ar significa además preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por Hal, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COA, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂, S(O)ₐA, SO₂OH, CH=CH-CONH(CH₂)ₚOH, NHCONH-Het, NHCONHA, (CH₂)ₘAr¹, O(CH₂)ₘAr¹, O(CH₂)ₘHet², O(CH₂)ₘCOOR⁶,

- 40 NHCONH-(CH₂)ₘ



(CH₂)ₘHet, CH₂NH[(CH₂)₂ᵒ]ᵩ[(CH₂)₂ᵒ]ᵩ(CH₂)ₚNH₂,

$\text{CH}_2\text{N}(\text{COA})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{Het}$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{COA})(\text{CH}_2)_q\text{Het}$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CHO})(\text{CH}_2)_q\text{Het}$, COHet , $\text{NHCOCH}[(\text{CH}_2)_m\text{COOA}]\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{NHCOCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NHCOOA}$, $\text{NHCOCH}[(\text{CH}_2)_m\text{COOH}]\text{NHCOOH}$, $\text{NHCOCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NHCOOA}$, $\text{NHCOCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NH}_2$, $\text{NHCOCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NH}_2$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ y/o $\text{CH}=\text{CH}-\text{CON}(\text{R}^6)_2$.

- 5 Het significa, sin considerar otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterocíclicos pueden también estar hidrogenados parcial o totalmente.

- Por consiguiente, Het no sustituido puede significar por ejemplo también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo), 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidro-benzofuranil o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

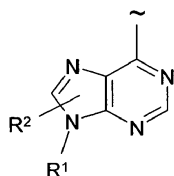
- Het significa además preferiblemente un heterociclo mono, di o trinuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, y/o O y/o S no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^6$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_r\text{COOA}$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $(\text{CH}_2)_r\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NH}_2$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NH}_2$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOA}]\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2]\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, NR^6COA , $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$, COR^6 , SO_2NR^6 , $\text{S}(\text{O})_q\text{A}$, $\text{NHCONH}-(\text{CH}_2)_m-\text{Cyc}-\text{OR}^6$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$, CHO , $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, COHet^2 , $(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^6)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$ y/u =O (oxígeno de carbonilo),

y en la que un N puede también estar oxidado,

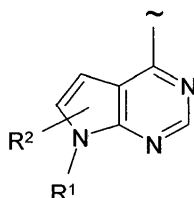
- Het significa de modo particularmente preferido piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, dihidro-benzofuranilo, piperazinilo, morfolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, naftiridinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolil, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-benzodioxolilo o benzoxazolilo, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^6$, $\text{N}(\text{R}^6)_2$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^6$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_r\text{COOA}$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $(\text{CH}_2)_r\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NH}_2$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NH}_2$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOA}]\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2]\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, NR^6COA , $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$, COR^6 , SO_2NR^6 , $\text{S}(\text{O})_q\text{A}$, $\text{NHCONH}-(\text{CH}_2)_m-\text{Cyc}-\text{OR}^6$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$, CHO , $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, COHet^2 , $(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^6)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$ y/u =O (oxígeno de carbonilo) y en la que un N puede también estar oxidado,

Cyc significa preferiblemente ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno.

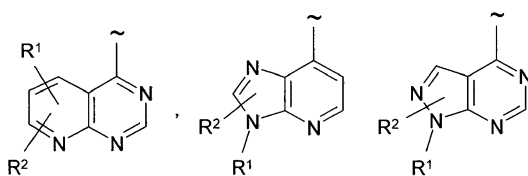
- 50 Z significa preferiblemente



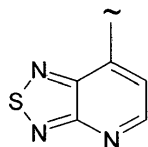
además



Z además significa preferiblemente



o



R significa Ar, Het o Carb¹, preferiblemente Het o Carb¹.

Het² significa preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, dihidrofurano o tetrahidrofurano no sustituido o sustituido una o dos veces por A, OR⁶, NHCOA y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Hal significa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de modo particular preferiblemente F o Cl.

Para la totalidad de la invención, es válido que todos y cada uno de los radicales, que ocurren varias veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes uno de otro. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden poseer uno o más centros quirales y por ello ocurren en diferentes formas de estereoisómeros. La fórmula I comprende todas estas formas.

Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su fabricación son fabricados además de acuerdo con métodos de por sí conocidos, como se describen en la literatura (por ejemplo en los trabajos estándares como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, editorial Georg-Thieme, Stuttgart), y concretamente bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Al respecto, puede hacerse uso también de variantes de por sí conocidos, no mencionadas aquí.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos preferiblemente mediante reacción de compuestos de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. Los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III son por regla general conocidos. Son novedosos, pero pueden ser fabricados sin embargo de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos.

La reacción ocurre en un solvente inerte y ocurre por general en presencia de un agente que liga ácido, preferiblemente una base orgánica, DIPEA, trietilamina, dimetilnilina, piridina o quinolina.

También puede ser conveniente la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

El tiempo de reacción está, dependiendo de las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la

temperatura de reacción está entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre 40° y 130°, de modo particular preferiblemente entre 60° y 110°C.

Como solventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como etilacetato o mezclas de los mencionados solventes.

De modo particular se prefieren glicoléteres, como etilenglicolmonometiléter, THF, diclorometano y/o DMF.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención se usan en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inobjetables, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos. Las formas salinas farmacéuticamente inobjetables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son fabricadas de manera convencional en su mayor parte. En tanto el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 contenga un grupo ácido carboxílico, se forma una de sus sales adecuadas, de modo que el compuesto reacciona con una base adecuada hasta dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo metanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Así mismo, se cuentan entre ellas las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1. Para determinados compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se forman sales de adición ácida mediante tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inobjetables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como sulfonatos de alquilo- y monoarilsulfonatos como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De modo correspondiente entre las sales de adición ácida farmacéuticamente inobjetables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se cuentan los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (también ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isotionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no representa ninguna limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención, se cuentan sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren las de amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente inobjetables, se cuentan las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaina, cafeína, clorprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, se dejan transformar en cuaternarios con agentes como halogenuros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo,

etilo, isopropilo y tert.-butilo; dialquil (C₁-C₄) sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuro de alquil-arilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de acuerdo con la invención tanto acuosolubles como también oleosolubles.

- 5 Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, que son preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.

- 10 Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son preparadas de modo que se pone en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, mediante lo cual se presenta la sal del modo corriente. Mediante la puesta en contacto de la forma salina con una base libre y aislamiento de la base libre, se regenera del modo corriente la base libre. Las formas de base libre se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas, respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por demás a sus respectivas formas de base libre.

- 15 Como se mencionó, las sales de adición básica farmacéuticamente no objetables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, son formadas con aminos o metales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminos orgánicos. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminos orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

- 20 Las sales de adición básica de los compuestos ácidos acuerdo con la invención son preparadas mediante puesta en contacto de la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, mediante lo cual se presenta la sal, de la forma corriente. Mediante la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y aislamiento del ácido libre, se regenera del modo corriente el ácido libre. Las formas de ácido libre se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas, respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por demás a sus respectivas formas de ácido libre.

- 25 Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente inobjetables, entonces la invención comprende también sales polivalentes. Entre las formas salinas polivalentes típicas se cuentan por ejemplo bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclóridrato, lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.

- 30 Respecto a lo dicho anteriormente, se ve que bajo la expresión "sal farmacéuticamente inobjetable" se entiende en la presente relación un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de una de sus sales, en particular entonces cuando esta forma salina imparte al principio activo, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina del principio activo que fue usada anteriormente, propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma salina farmacéuticamente inobjetable del principio activo puede también impartir a este principio activo primero una propiedad farmacocinética deseada de la que no disponía previamente, y puede incluso influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo, respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

- 35 Son objetivo de la invención además fármacos que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente inobjetables, incluyendo sus mezclas en todas relaciones, así como dado el caso soportes y/o sustancias auxiliares.

- 40 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad tal puede contener por ejemplo 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, de modo particular preferiblemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo del estado de enfermedad tratada, la ruta de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de unidades de dosificación, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosificación diaria o dosificación parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de ellos, de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas se fabrican con un procedimiento conocido en general en la especialidad farmacéutica.

- 45 Para la administración, las formulaciones farmacéuticas se ajustan a cualquier vía adecuada, por ejemplo a la oral (incluyendo vocal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo vocal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden ser

fabricadas con todos los procedimientos conocidos en la especialidad farmacéutica, en los cuales por ejemplo el principio activo se junta con el(los) vehículo(s) o sustancia(s) auxiliar(es).

Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración oral pueden ser suministradas como unidades separadas, como por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

De este modo por ejemplo en la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, se combinan los componentes de principio activo con un vehículo inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente inobjetable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Se fabrican polvos, en lo cual se desmenuza el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y se mezcla con un vehículo farmacéutico desmenuzado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible como por ejemplo almidón o manitol. Así mismo, puede estar presente un saborizante, agente conservante, dispersante y colorante.

Se fabrican cápsulas mediante la producción de una mezcla en polvo como se describió anteriormente y se llenan con ella envolturas moldeadas de gelatina. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes de deslizamiento y lubricantes como por ejemplo ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes del procedimiento de llenado. Así mismo, puede añadirse un agente de desintegración o promotor de disolución, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingestión de la cápsula.

Además, en caso de desearse o ser necesario, pueden incorporarse así mismo en la mezcla aglutinantes, lubricantes y agentes de dispersión así como colorantes. A los aglutinantes adecuados pertenecen almidones, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. A los lubricantes usados en estas formas de dosificación pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. A los agentes de desintegración pertenecen, sin limitarse a ello, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Los comprimidos son formulados por ejemplo fabricando una mezcla en polvo, formando gránulos o comprimiendo en seco, añadiendo un lubricante y un agente de dispersión y comprimiendo el conjunto hasta dar comprimidos. Se fabrica una mezcla en polvo mezclando el compuesto desmenuzado de manera adecuada, con un agente diluyente o una base, como se describió anteriormente, y dado el caso con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, un alginato, queratina o polivinil-pirrolidona, un agente de retardo de solución, como por ejemplo parafina, un acelerante de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se transforma en gránulos humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo melaza, pasta de almidón, mucílago de Acacia o soluciones de materiales de celulosa o polímero y se comprime a través de una criba. Como alternativa para la granulación puede dejarse pasar la mezcla en polvo a través de una máquina de formación de comprimidos, en lo cual surgen grumos formados de manera irregular, que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden ser engrasados mediante adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para impedir la adhesión al molde de compresión. La mezcla engrasada es entonces comprimida hasta dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser combinados también con un vehículo inerte que fluye libremente y entonces ser comprimidos directamente hasta dar comprimidos, sin ejecución de las etapas de granulación o compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, consistente en un sello de goma laca, una capa de azúcar o material de polímero y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, para poder diferenciar entre distintas unidades de dosificación.

Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden ser fabricados en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contiene una cantidad preestablecida del compuesto. Los jarabes son fabricados disolviendo el compuesto en la solución acuosa con un saborizante adecuado, mientras los elixires son fabricados usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Así mismo pueden añadirse promotores de disolución y emulsificantes, como por ejemplo isoestearil alcoholes etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, agentes conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, entre otros.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden ser incluidas dado el caso en microcápsulas. La formulación se fabrica de modo que se prolonga o retarda la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o incrustación de partículas de material en polímeros, ceras, entre otros.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, así como sales y solvatos de ellos se suministran también en forma de sistemas de adición de liposomas, como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden estar formados de

diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I así como las sales y solvatos de ellos pueden ser suministrados también usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los cuales están acopladas las moléculas de compuesto. Los compuestos pueden estar acoplados también con polímeros solubles, como vehículos de soporte focalizados.

- 5 Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituida con radicales palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros que pueden degradarse biológicamente, que son adecuados para alcanzar una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímero de bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración transdérmica pueden ser administradas como emplastos autónomos, para contacto íntimo más prolongado con la epidermis del receptor. De este modo por ejemplo puede suministrarse el principio activo del emplasto por medio de iontoforesis, como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

- 15 Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración tópica pueden ser formuladas como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizados, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos exteriores, por ejemplo boca y piel, las formulaciones son aplicadas preferiblemente como crema o pomada tópica. Para la formulación hasta dar una pomada, el principio activo puede ser usado bien sea con una base de crema parafínica o una miscible en agua. De modo alternativo, el principio activo puede ser formulado hasta dar una crema con una base de crema aceite en agua o una base agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la aplicación tópica en los ojos pertenecen las gotas para los ojos, en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular una solución acuosa.

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

Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración rectal pueden ser administradas en forma de supositorios o enemas.

- 30 Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que es administrado del modo y forma que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, mantenido de manera hermética en la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como atomizado nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia soporte, comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

- 35 Las formulaciones farmacéuticas ajustadas para la administración mediante inhalación comprenden polvos o neblinas de partícula fina, que pueden ser generados por medio de diferentes tipos de dosificadores con aerosoles, nebulizadores o insufladores que están a presión.

Las formulaciones farmacéuticas ajustadas para la administración vaginal pueden ser administradas como diafragmas, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en atomizado.

- 40 A las formulaciones farmacéuticas ajustadas para la administración parenteral pertenecen soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación es transformada en isotónica con la sangre del receptor que va a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que contienen agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden ser administradas en recipientes de dosificación individual o de varias dosificaciones, por ejemplo viales y frascos sellados y ser almacenadas en estado seco por congelación (liofilizados), de modo que es necesaria la adición de líquido estéril de soporte, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones para inyección y suspensiones fabricadas de acuerdo con la receta pueden ser fabricadas a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

- 45 Se entiende que las formulaciones, aparte de los componentes mencionados en particular anteriormente, pueden contener otros agentes corrientes en la especialidad, con referencia al respectivo tipo de formulación; así, por ejemplo para la administración oral de formulaciones adecuadas pueden estar presentes saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y peso del animal, el estado exacto de enfermedad, la

necesidad de tratamiento, así como su nivel de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la ruta de administración, y es determinada finalmente por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, existe una cantidad eficaz de una formulación de acuerdo con la invención, para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o de mama, en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en particular típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Con ello, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día estaría corrientemente entre 70 y 700 mg, en la que estas cantidades pueden ser dadas como dosificaciones individuales por día o de modo corriente en una serie de dosificaciones parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosificación total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal de él puede ser determinada per se como parte de las cantidades eficaces del compuesto de acuerdo con la invención. Se busca que sean adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de los otros estados de enfermedad mencionados anteriormente.

Además, son objetivo de la invención fármacos que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y por lo menos otro principio activo de fármaco.

También es objetivo de la invención un conjunto (Kit), que consiste en empaques separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y

(b) una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento.

El conjunto contiene soporte adecuado, como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las cuales está presente en cada caso una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones,

y una cantidad eficaz de otro principio activo de fármaco, disuelto o en forma liofilizada.

Uso

Los compuestos presentes son adecuados como principios activos para mamíferos, en particular para humanos, para el tratamiento y lucha contra enfermedades. Entre estas enfermedades se cuentan la proliferación de células de tumor, la nueva formación patológica de vasos (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos en los ojos (retinopatía diabética, degeneración macular condicionada por la edad y similares) así como la inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares), así como enfermedades proliferativas de las células del mesangio.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inobjetables para la fabricación de fármacos, para el tratamiento o prevención de tumores, enfermedades de tumores y/o metástasis de tumores. La enfermedad por tumor es elegida preferiblemente de entre el grupo de tumores del epitelio de placas, de la vejiga, del estómago, del riñón, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la laringe, de la próstata, de las tracto urogenital, del sistema linfático, de los pulmones, de la piel, leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmones, carcinoma de pulmón de célula pequeña, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de mama, leucemia mielótica aguda, leucemia mielótica crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin.

Asimismo, está comprendido el uso de los compuestos de acuerdo con la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inobjetables, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de osteoporosis, diabetes y obesidad.

Así mismo, está comprendido el uso de los compuestos de acuerdo con la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inobjetables, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento o prevención una enfermedad, en la cual está involucrada la angiogénesis.

Una enfermedad tal en la cual está involucrada la angiogénesis es una enfermedad de los ojos como vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular condicionada por la edad y similares.

La enfermedad angiogénica es elegida preferiblemente de entre el grupo de retinopatía diabética, artritis, cáncer, psoriasis, sarcoma de Kaposi, hemangioma, angiogénesis del miocardio, neovascularización aterosclerótica de placa, enfermedades angiogénicas de los ojos, neovascularización coroidal, fibroplasia retrolental, degeneración macular, rechazo de transplante de córnea, Rubeosis iridis, glaucoma neurovascular, síndrome de Oster Webber.

La enfermedad proliferativa de las células del mesangio es elegida preferiblemente de entre el grupo de glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante, glomerulopatía.

5 El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inobjetables para la fabricación de un fármaco para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, cae así mismo bajo el alcance de la presente invención. Entre tales enfermedades inflamatorias se cuentan por ejemplo artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de sobreesensibilidad y similares.

10 La enfermedad inflamatoria es elegida preferiblemente de entre el grupo de enfermedad intestinal, artritis, aterosclerosis, asma, alergias inflamatorias, enfermedades inflamatorias de los riñones, esclerosis múltiple, enfermedad obstructiva crónica de pulmones, enfermedades inflamatorias de la piel, enfermedades parodontales, psoriasis, enfermedad inmune mediada por células T.

La enfermedad inflamatoria intestinal es elegida preferiblemente de entre el grupo de colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, colitis indeterminada.

15 La enfermedad inmune mediada por células T es elegida preferiblemente de entre el grupo de encefalomiелitis alérgica, neuritis alérgica, rechazo de trasplantes, reacción de injerto versus huésped, miocarditis, tiroiditis, nefritis, lupus eritematoide sistémico, diabetes mellitus dependiente de insulina.

20 La enfermedad de artritis es elegida preferiblemente de entre el grupo consistente en artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de Caplan, síndrome de Felty, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still, condrocalcinosis, artritis metabólica, fiebre reumatoide, enfermedad de Reiter, síndrome de Wissler.

La enfermedad inflamatoria de riñones es elegida preferiblemente de entre el grupo de glomerulonefritis, daño glomerular, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, Lupus nefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, vasculitis de riñones, nefropatía de IgA, enfermedad idiopática glomerular.

25 La enfermedad inflamatoria de la piel es elegida preferiblemente de entre el grupo de psoriasis, dermatitis atópica, sensibilidad al contacto, acné.

30 Así mismo, está incluido el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inobjetables, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento o prevención de una enfermedad o una dolencia en un mamífero, en el que este procedimiento es administrado a un mamífero enfermo que requiere tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el experto, sin gran esfuerzo. La presente invención comprende también el uso de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inobjetables para la fabricación de un fármaco para el tratamiento o prevención de vascularización de retina.

35 Así mismo, está incluido el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inobjetables, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento y/o lucha contra una enfermedad condicionada por tumor en un mamífero, en el que este procedimiento es administrado a un mamífero enfermo que requiere tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el experto sin mayor esfuerzo.

40 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 divulgados pueden ser administrados conjuntamente con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes contra el cáncer. Como se usa aquí, el concepto "agente contra el cáncer" se refiere a todo agente que es administrado a un paciente con cáncer, con el propósito de tratar el cáncer.

45 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 puede ser administrados también conjuntamente con otros agentes terapéuticos bien conocidos, que son elegidos debido a su respectiva idoneidad para la dolencia tratada. Los compuestos presentes son adecuados también para la combinación con agentes conocidos contra el cáncer. Entre estos agentes conocidos contra el cáncer se cuentan los siguientes: moduladores de receptores estrogénicos, moduladores de receptores androgénicos, moduladores de receptores retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de HIV-proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para el uso conjunto con radioterapia. Los "moduladores de receptores estrogénicos" se refieren a los compuestos que deterioran la unión del estrógeno al receptor o la inhiben, y concretamente independientemente de ello, como ésta ocurre. Entre los moduladores de receptor estrogénico se cuentan por ejemplo Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-

dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, los cuales sin embargo no deberían representar ninguna limitación. Los "moduladores de receptor androgénico" se refieren a los compuestos que deterioran la unión de androgen al receptor, o la inhiben, y concretamente independientemente de ello, como ésta ocurre. Entre los

5 moduladores de receptor de andrógeno se cuentan por ejemplo Finasterid y otros inhibidores de 5a-reductasa, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol y Abirateron-acetato.

Los "moduladores de receptor de retinoide" se refieren a los compuestos que deterioran la unión de retinoides al receptor o la inhiben, y concretamente independientemente de ello, como ella ocurre. Entre tales moduladores de receptor de retinoide se cuentan por ejemplo Bexaroten, Tretinoin, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida. "Citotóxicos" se refiere a los compuestos que en primera línea conducen a la muerte celular, mediante influencia directa sobre la función celular o que inhiben la miosis celular o la deterioran, entre ellos agentes de alquilación, factores de necrosis de tumor, agentes de intercalación, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa.

10 Entre los citotóxicos se cuentan por ejemplo Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosilato, Trofosfamid, Nimustin, cloruro de dibrospidio, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Proflomycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, Bencilguanin, Glufosfamid, GPX100, tetracoloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin(chlor)platino(II)], Diarizidinilsperrin, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase WO 00/50032), lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.

25 Entre los inhibidores de microtubulina se cuentan por ejemplo Paclitaxel, Vindesin-sulfato, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isotionato, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, Anhidrovinblastin, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

30 Son inhibidores de topoisomerasa por ejemplo Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]-pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, Lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposid-fosfato, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etoposido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 35 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropil-amino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y Dimesna.

40 Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan oligonucleótidos ARN y ADN antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos como Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxilfluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabincfosfat, Fosteabin-Natriumhidrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil) urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, Aplidin, 45 Ecteinascladin, Troxacitabine, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidin[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, Aminopterín, 5-fluorouracilo, Alanosin, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" comprenden también otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento, como ya se citó bajo los "inhibidores de angiogénesis", como Trastuzumab, así como genes supresores de tumor, como p53, que pueden ser generados mediante transferencia de gen mediada por virus recombinante (véase por ejemplo documento de EEUU Nr. 6,069,134).

Verificación del efecto de inhibidores farmacológicos sobre la proliferación/vitalidad de células de tumor, *in vitro*

1.0 Base

55 En la presente descripción de ensayo se describe la inhibición de la proliferación de células de tumor/vitalidad de células de tumor, por los principios activos.

Se siembran las células con una densidad celular adecuada en microplacas de titulación (formato de 96 pozos) y se añaden las sustancias de prueba, en forma de una serie de concentración. Después de cuatro días adicionales de cultivo en medio que contiene suero, puede determinarse la proliferación de células de tumor/vitalidad de células de tumor, por medio de un sistema de prueba de azul Alamar.

5 2.0 Ejecución del ensayo

2.1 Cultivo celular

Por ejemplo líneas de células de carcinoma de colon, líneas de células de ovario, líneas de célula de próstata o líneas de célula de mama, etc., obtenibles comercialmente.

10 Se cultivan las células en el medio. En intervalos de varios días se disuelven las células con ayuda de solución de tripsina de las tazas de cultivo y se siembran en una dilución adecuada en medio fresco. Se cultivan las células a 37° Celsius y 10% de CO₂.

2.2. Siembra de las células

15 Con una pipeta de varios canales se siembra un número definido de células (por ejemplo 2000 células) por cultivo/pozo en un volumen de 180µl de medio de cultivo en microplacas de titulación (placas de cultivo celular de 96 pozos). A continuación se cultivan las células en una incubadora de CO₂ (37°C y 10% de CO₂).

2.3. Adición de las sustancias de prueba

20 Las sustancias de prueba son disueltas por ejemplo en DMSO y usadas a continuación en la concentración correspondiente (dado el caso una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Las etapas de dilución pueden ser ajustadas dependiendo de la eficiencia del principio activo y la dispersión deseada de concentraciones. Las sustancias de prueba son añadidas en las correspondientes concentraciones al medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede ocurrir el mismo día de la siembra de las células. Para ello se añade desde la placa de dilución previa en cada caso 20µl de solución de sustancia en los cultivos/pozos. Las células son cultivadas por otros 4 días a 37°Celsius y 10% de CO₂.

2.4. Medición de la reacción de color

25 Por cada pozo se añaden en cada caso 20µl de reactivo azul Alamar y se incuban las microplacas de titulación por ejemplo por otras siete horas en una incubadora de CO₂ (a 37°C y 10% de CO₂). Se miden las placas en un lector con un filtro de fluorescencia a una longitud de onda de 540nm. Las placas pueden ser agitadas ligeramente justo antes de la medición.

3. Evaluación

30 El valor de extinción del medio de control (sin uso de células y sustancias de prueba) es sustraído de todos los otros valores de extinción. A los controles (células sin sustancia de prueba) se les da un 100 por ciento y todos los otros valores de extinción son expresados en referencia a ellos (por ejemplo en % de los controles):

Cálculo: $100 * (\text{valor con células y sustancia de prueba} - \text{valor del medio de control}) / (\text{valor con células} - \text{valor del medio de control})$

35 La determinación de los valores IC₅₀ (inhibición del 50%) ocurre con ayuda de programas estadísticos como por ejemplo RS1.

En la tabla 1 se indican los datos de IC₅₀ de compuestos de acuerdo con la invención.

Material	Det. Nr.	Fabricante	
Micro placas de titulación para el cultivo celular (placa Nunclon Surface de 96 pozos)		167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech	
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco	
Placas de 96 pozos (polipropileno)		267334	Nunc

Material	Det. Nr.	Fabricante	
AlamarBlue ^{MR}	BUF012B	Serotec	
FCS	1302	Pan Biotech GmbH	
Solución de tripsina/EDTA 10x	L 2153	Biochrom AG	
Frascos de cultivo de 75cm ²	353136	BD Falcon	
A2780	93112519	ECACC	
Colo205	CCL222	ATCC	
MCF7	HTB22	ATCC	
PC3	CRL-1435	ATCC	

Determinación de la inhibición de proliferación mediante inhibidores de la metioninaminopeptidasa 2 en la prueba de proliferación BrdU (ensayo celular).

La inhibición de la proliferación es determinada mediante la incorporación de Bromodesoxiuridina (BrdU) en células de endotelio humano de cordón umbilical (HUVEC, PromoCell, C-12200). Se cultivan las HUVEC a 37°C y 5% de CO₂ en medio basal (PromoCell, C-22200) con mezcla de suplemento (PromoCell, C-39225). Después de la disolución de las células por medio de tripsina/EDTA se determina el número de células vivas y se siembran las células con una densidad de 1000 células por cavidad en un volumen total de 175 µl (las cavidades son recubiertas previamente bien sea con medio de cultivo suplementado, por 1-2 horas a 37°C o con 1,5% de gelatina por 0,5 - 2 horas a 37°C). Después de cultivar durante 24 horas se añaden las sustancias de prueba en diferentes concentraciones (por ejemplo concentraciones finales de 30 µM a 0,03 nM en etapas de dilución de 10 veces) y un volumen de 25 µl. La concentración de DMSO es mantenida constante en 0,3%. Después de un total de 48 o 72 horas de cultivo, se añaden 20 µl de Bromdesoxiuridina (Roche, # 11647229001 1:1000 diluida en medio de cultivo, concentración final de 10µM) y se cultiva por otras 20 a 24 horas. Después de un total de 72 o 96 horas de incubación con sustancias de prueba, se elimina el medio de cultivo y se ejecuta una detección inmunohistoquímica para la detección de la incorporación de BrdU (BrdU ELISA, Roche, # 11647229001). Para ello se tratan las células por 30 min a temperatura ambiente con un agente de fijación y a continuación se incuban con un anticuerpo anti-BrdU marcado con peroxidasa (diluido 1:100 en amortiguador de dilución de anticuerpo) por 60 min a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con amortiguador DPBS concentrado 1 vez (Gibco, # 14200) se inicia la reacción enzimática en solución de sustrato-TMB. El desarrollo de color es detenido después de 15 min mediante adición de 25 µl de una solución de ácido sulfúrico 1M. Una determinación de la densidad óptica ocurre en un periodo de 5 min mediante medición a una longitud de onda de 450 nm. Como controles sirven cavidades con células tratadas con DMSO (controles de 100%) o cavidades vacías (valor vacío). La sensibilidad de esta prueba frente a los inhibidores de la metioninaminopeptidasa es verificada y confirmada mediante uso del inhibidor Fumagillin.

Medición de actividad de MetAP-2

La actividad de MetAP-2 es detectada mediante un acoplamiento de reacciones enzimáticas. Como sustrato se usa el tripéptido Met-Arg-Ser (MAS). La metionina liberada reacciona primero mediante la L-aminooxidasa (AAO) hasta Metox y H₂O₂. En la segunda etapa, la peroxidasa (POD) con ayuda de H₂O₂ cataliza la oxidación del colorante leuco Dianisidin hasta Dianisidin_{ox}, cuyo incremento es detectado fotométricamente a 450 nm.

La actividad de MetAP-2 puede ser registrada de manera continua como cinética. El esquema de reacción aclara que por mol de Methionen se forma un mol de Dianisidin_{ox}. Por ello, la actividad enzimática de MetAP-2 se calcula directamente como el Δ de absorción por unidad de tiempo. Es posible una calificación de la actividad de MetAP-2 (mol de Met/unidad de tiempo) con ayuda del coeficiente de extinción de Dianisidin_{ox}.

El cambio de extinción por unidad de tiempo es representado gráficamente y se realiza un cálculo del aumento en la

zona visualmente lineal de la reacción.

Medición de la solubilidad

Determinación de acuerdo con "medición de solubilidad con agitación de frasco"

Preparación del eluyente:

Eluyente A:	2 ml de dietilamina, para síntesis + 1000 ml de metanol, LiChrosolv
Eluyente B:	5 g de acetato de amonio, para análisis + 5 ml de metanol, LiChrosolv + 995 ml de agua de la máxima pureza

5

Disolvente de muestras:

Amortiguador: se ajusta el valor de pH de 3,954 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio + 6,024 g de cloruro de sodio + 950 ml de agua con máxima pureza, con NaOH 0,1 M o HCl 0,1 M.

Preparación de muestras:

10 Se agitan las muestras a 37°C y 450 rpm por 24 h.

Después de aproximadamente 7h se comprueba el valor de pH de las muestras y dado el caso se ajusta de nuevo.

Se controla también si la muestra está presente aún en exceso.

Justo antes del final del tiempo de agitación de 24h, se comprueba una vez más el valor de pH y la existencia de un precipitado.

15 Instalación para agua de máxima pureza: MilliQ Gradient, Millipore, aparato: F3PN37462D

Agitador: TiMix control, Bühler

Cabina de incubación: TH 15 Bühler

Medidor de pH: 766 Calimatic Knick aparato: pH 1

Electrodo de pH: InLab 423 Mettler

20 Resultados:

El compuesto (2-morfolin-4-il-etil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-amina muestra una buena solubilidad (283 g/ml) en el sistema de amortiguador a pH 7, lo cual influye de modo particularmente positivo en su uso en una formulación administrada por vía oral.

Otros resultados:

25 Morfolin-4-il-(4-{2-[(S)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il]-etil}-naftaleno-1-il)-metanona: 108 µg/ml;

4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(2-hidroxi-propil)-amida: 325 µg/ml;

N-metil-2-[1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-(2Z)-ilidene]-acetamida: 29 µg/ml;

Acido [1-Oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-(2Z)-iliden]-acético: > 3.8 mg/ml.

30 El compuesto 6-[(R)-2-(2,3-diclorofenoximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina divulgado en el documento WO 2007/017069 muestra una solubilidad de < 1 µg/ml.

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

* Información del método:

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6mm

35 Solvente A: agua + 0,1% de TFA

Solvente B: Acetonitrilo + 0,1% de TFA

Flujo: 2.4 mL/min

Gradiente: 0,0min 4% B

2,6 min 100% B

5 **HPLC: equipo La Chrom

Chromolite Performance RP18-e 100-4,6mm

Gradiente: ACN/H₂O con 0,01% de ácido fórmico

Método: Chromolith/Chromolith (extendido)

Flujo: 3mL/min

10 \$ equipo Agilent

Chromolite Performance RP18-e 50-4,6mm

Gradiente: ACN/H₂O con 0,04/0,05% de ácido fórmico

Método: Polar

Flujo: 2,4mL/min

15 La toma de los registros RMN ocurre en DMSO-d₆ y en DMSO-d₆ + TFA-d₁. Los datos indicados se refieren a los espectros DMSO-d₆ + TFA-d₁.

Antes y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes "procesamiento corriente" significa: en caso de ser necesario se añade agua, en caso de ser necesario dependiendo de la constitución del producto final se ajusta el valor de pH entre 2 y 10, se realiza extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y /o mediante cristalización.

20

F.: punto de fusión

Espectrometría de masas (MS): EI (y/o adición por colisión de electrones) M⁺

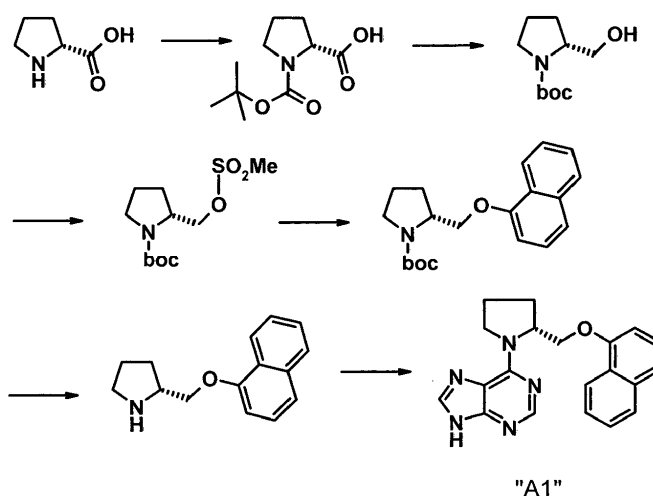
FAB (bombardeo rápido con átomos) (M+H)⁺

25 ESI (ionización por electroatomización) (M+H)⁺

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

Ejemplo 1

La preparación de 6-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A1") ocurre de acuerdo con el siguiente esquema



1.1 Se disuelven 83.7 g de D-prolina en 900 mL de tert.-butanol y se añaden 151 mL de trietilamina. Se disuelve di-tert.-butildicarbonato en 300 mL de tert.-butanol y se añade gota a gota a la primera solución. Después de 21 horas de agitación a temperatura ambiente, se separa por filtración el precipitado y se lava con tert.-butanol caliente. Los filtrados purificados son recibidos en aproximadamente 700 mL de dietiléter y se lavan con 500 mL de solución 1N de HCl, 500 mL de solución saturada de carbonato de sodio y 500 mL de solución de cloruro de sodio. Se procesan como es corriente nuevamente y se obtienen 86.7 g de un aceite incoloro (corresponde a J. Org. Chem. 1988, 53 (3), 485).

1.2 Se disuelven 12.3 g de cloruro de litio en 140 mL de etanol hasta que está claro y se enfría a -20°C. Así mismo, se suspenden 11g de NaBH₄ en 140 mL de etanol y se añaden a la solución fría de cloruro de litio. Después de 10 minutos se añade a la temperatura indicada una solución de 29.7 g de 1-tert.-butiléster de ácido D-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en 140 mL de THF y se deja calentar hasta temperatura ambiente por 19 horas. Para el procesamiento se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se añaden cuidadosamente 300 mL de ácido cítrico saturado. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta tener residuo. Se obtienen 12.95 g de un aceite amarillo claro (corresponde a J. Org. Chem. 1993, 58 (5), 1213).

1.3 Se disuelven 100 mg de tert.-butiléster de ácido 2-hidroxiometil-pirrolidin-1-carboxílico en 2 mL de diclorometano, se les añaden 140 mL de trietilamina y a continuación se añaden gota a gota 45 mL de cloruro de metanosulfonilo. Después de 45 minutos de agitación a temperatura ambiente se diluye la solución de reacción con otros 2 mL de diclorometano y se lava sucesivamente con 4 mL de agua, 4 mL de ácido cítrico al 10% y 4 mL de solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y los 140 mg de producto crudo obtenidos, Tr.: 1.904 min, reaccionan igual nuevamente en la siguiente etapa.

1.4 Se suspenden 2 g de tert.-butiléster de ácido 2-metanosulfoniloximetil-pirrolidin-1-carboxílico junto con 1.1 g de 1-naftol y 3 g de carbonato de cesio, en 50 mL de DMF y se calienta por 12 horas a 80°C. (En March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure," 4^a ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 1992, pp 430-431, y las referencias aquí citadas, se encuentran estas y condiciones alternativas.) Para el procesamiento se coloca la mezcla de reacción en 50 mL de diclorometano y 50 mL de agua. Se seca la fase orgánica y después de eliminar el solvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 1.25 g de un aceite marrón, el cual reacciona de nuevo directamente; *Tr.: 2.96 min.

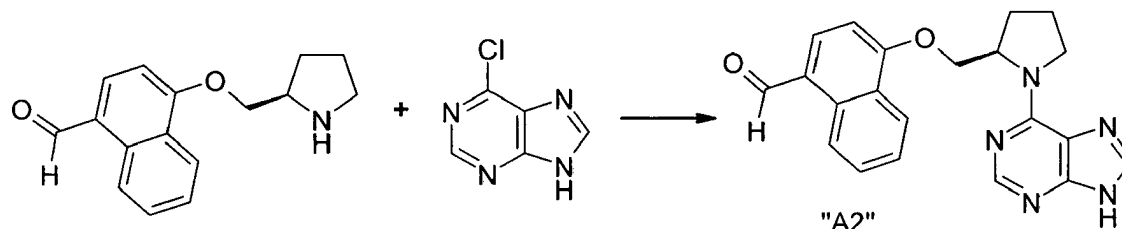
1.5 Se disuelven 1.25 g de tert.-butiléster de ácido 2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico en 10 mL de THF y se añaden 5 mL de ácido clorhídrico etanólico. Se agita la mezcla de reacción por 6 h a 80°C y se aspira el residuo resultante, se lava con THF y en la siguiente reacción se transforma de nuevo directamente; Tr.: 1.633 min; [M+H]⁺ 228.

1.6 Se disuelven 235 mg de 6-cloropurina, 400 mg de 2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidina y 0.8 mL de trietilamina en 30 mL de 1-butanol y se someten a irradiación por 6 h a 120°C en el microondas. Después de eliminar al vacío el solvente, se recibe el residuo en 10 mL de metanol, se aspiran los cristales que precipitan al respecto y se lavan con metanol. Se obtienen 340 mg de cristales incoloros de 6-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A1"); Tr.: 1.806 min; [M+H]⁺ 346; F. 207-208°;

¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.87 (dd, 1H, J = 2.0Hz, J = 7.1 Hz), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.92 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, J = 9.1 Hz), 4.27 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 2.25 - 2.07 (m, 4H).

Ejemplo 2

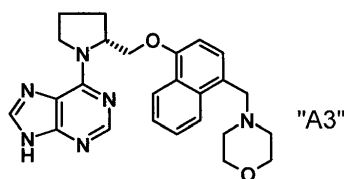
La fabricación de 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-carbaldehído ("A2") ocurre de manera análoga al siguiente esquema



- 5 Se calientan 296 mg de 6-Cl-purina y 560 mg de 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-carbaldehído junto con 1.0 mL de N-etildisopropilamina en 30 mL de 1-butanol por 6 h en el microondas a 120°C. Después del procesamiento acuoso corriente y cromatografía sobre gel de sílice, se obtienen 100 mg de 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-carbaldehído ("A2") como cristales incoloros; Tr: 1.729 Min; [M+H]⁺ 374.2; F.167-168°;
- 10 ¹H-RMN (500MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 12.98 (br. s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.22 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.25 (m, 2H), 8.13 (m, 2H), 7.76 (ddd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.3 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.37 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, J = 9.3 Hz), 4.42 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.00 (m, 3H), 2.25 (m, 3H), 2.08 (m, 1H).

Ejemplo 3

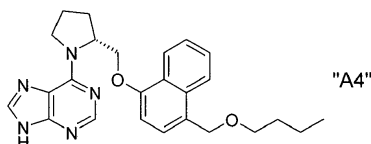
Preparación de 6-[(R)-2-(4-morfolin-4-ilmetil-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A3")



- 15 Se calientan 155 mg de 6-Cl-purina y 320 mg de 4-[4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil]-morfolina junto con 0.5 mL de N-etildisopropilamina en 20 mL de 1-butanol por 6 h a 120°C en el microondas. Después del protocolo de procesamiento corriente y purificación se obtienen 4 mg de 6-[(R)-2-(4-morfolin-4-ilmetil-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina como cristales incoloros; * Tr.: 2.14 Min; F. 134 - 138°;
- 20 ¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.51 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.09 (m, 1).

Ejemplo 4

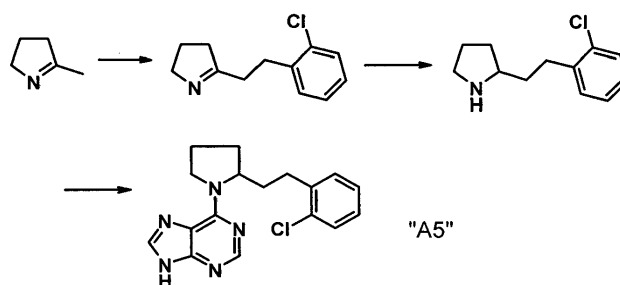
La preparación de 6-[(R)-2-(4-butoximetil-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A4") ocurre de manera análoga al Ejemplo 1



- 30 Tr.: 2.349 Min; [M+H]⁺ 432.2; F. 214-216°; ¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 12.95 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.57 (dt, 1H, J = 1.5 Hz, J = 6.8 Hz), 7.52 (dt, 1H, J = 0.9 Hz, J = 8.2 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.46 (br. m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.51 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, J = 9.2 Hz), 4.25 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.84 (br. m, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.23 (br. m, 3H), 2.06 (br. m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 5 (ejemplo de comparación)

Preparación de 6-{2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-1-il}-9H-purina ("A5")



5.1 Se disuelven 3 mL de 1-metil-pirrolina en 25 mL de THF y se desprotonan a -78°C con 22.6 mL de BuLi (1 M en hexano) por 30 minutos. Se disuelven 6.5 g de bromuro de 2-clorobencilo en 25 mL de THF y se añaden gota a gota a la temperatura indicada. Después de 30 minutos se deja calentar por 12 horas hasta temperatura ambiente. Para el procesamiento se añaden 50 mL de agua y se realiza extracción de manera exhaustiva con diclorometano. Se secan sobre sulfato de sodio las fases orgánicas combinadas, se evapora y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 4,5 g de 5-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-3,4-dihidro-2H-pirrol como un aceite incoloro, el cual es usado en la siguiente reacción; Tr.: 1.303 min; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 208.

5.2 Se disuelven 4.5 g de 5-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-3,4-dihidro-2H-pirrol en 150 mL de metanol y de les añade 1.5 g de cianoborohidruro de sodio. A 0°C se añade ácido clorhídrico etanólico hasta que se ajusta un valor de pH de 2. A continuación se deja transcurrir la reacción por 6 h a temperatura ambiente, antes de colocar la mezcla de reacción sobre 10 mL de ácido clorhídrico concentrado y diluir con agua. Después se neutraliza con soda cáustica concentrada se realiza extracción a la fase acuosa con éster acético. Después del secado sobre sulfato de sodio y evaporación se obtiene 1 g de aceite incoloro, el cual reacciona igualmente de modo adicional; Tr.: 1.486 min; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 210.

5.3 Se disuelven 500 mg de 2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidina, 367 mg de 6-cloropurina y 0.6 mL de trietilamina en 40 mL de 1-butanol y se hacen reaccionar por 6 h a 120°C en el microondas. Después de eliminar el solvente al vacío se recibe el residuo en 50 mL de éster acético y 50 mL de agua, se seca la fase orgánica, se evapora y se cristaliza a partir de éter. Se obtienen 500 mg de cristales beige de 6-{2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-1-il}-9H-purina racémica ("A5"); Tr.: 1.793 min; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 328;

^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ [ppm] 12.91 (br. s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.12 (m, 6H), 1.70 (m, 1H).

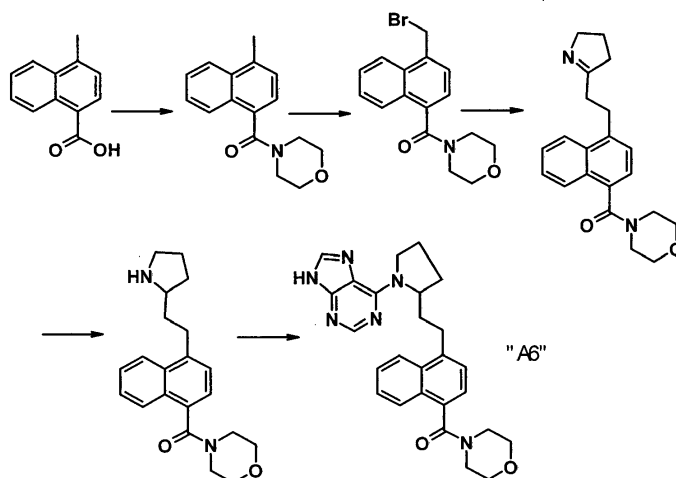
Se disuelven 110 mg del racemato 6-{2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-1-il}-9H-purina en 7 mL de metanol y 2 mL de dietilamina y se distribuyen en 9 viales. Las soluciones son separadas por medio de CO_2 supercrítico (SFC) sobre Chiralcel OD-H con 5mL/min de CO_2 + 40% de MOH0, 5 DEA.s

Se obtienen 46,6 mg de 6-{(R)-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-1-il}-9H-purina ("A5b") con una relación de enantiómeros de 98,8%:1,2%.

Y 45,3 mg de 6-{(S)-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-1-il}-9H-purina ("A5a") con una relación de enantiómeros de 0,4%:99,6%.

Ejemplo 6

Preparación de morfolin-4-il-(4-{2-[1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il]-etil}-naftaleno-1-il)-metanona ("A6")



- 6.1 Se hacen reaccionar 5 g de ácido 4-metil-1-naftaloico disponible comercialmente con 4.7 mL de morfolina, 5.2 g de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 3.6 g de 1-hidroxibenzotriazol por 12 h a temperatura ambiente. Después del procesamiento y purificación se obtienen 5.4 g de aceite marrón (4-metil-naftaleno-1-il)-morfolin-4-il-metanona; Tr.: 1.924 Min; $[M+H]^+$ 256.2.
- 6.2 Se hacen reaccionar 5.4 g de (4-metil-naftaleno-1-il)-morfolin-4-il-metanona con 4.3 g de N-bromosuccinimida y 100 mg de α,α -azobisisobutironitrilo en 100 mL de dicloroetano a 80°C por 10 h. Después del procesamiento acuoso y cromatografía sobre gel de sílice, se obtienen 4.5 g de un aceite incoloro (4-bromometil-naftaleno-1-il)-morfolin-4-il-metanona; Tr.: 2.028 Min; $[M+H]^+$ 334.0/336.0.
- 6.3 Se disuelven 1.4 mL de 2-metil-1-pirrolina en 50 mL de THF y se enfrían a -78°C. Entonces se añaden gota a gota 11.3 mL de n-butilitio (al 15% en n-hexano). Después de agitación por 30 minutos se añade la (4-bromometil-naftaleno-1-il)-morfolin-4-il-metanona disuelta en 25 mL de THF y se deja calentar por 8 h hasta temperatura ambiente. Después del procesamiento y purificación corrientes se obtienen 2 g de aceite amarillo {4-[2-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-etil]-naftaleno-1-il}-morfolin-4-il-metanona; Tr: 1.407 Min; $[M+H]^+$ 337.2.
- 6.4 Se disuelve 1 g de {4-[2-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-etil]-naftaleno-1-il}-morfolin-4-il-metanona en 50 mL de metanol y se añade 0.26 g de cianoborhidruro de sodio. A 0°C se ajusta con HCl metanólico un pH de 2. A continuación se agita adicionalmente por 6 h a temperatura ambiente y se realiza procesamiento acuoso. Con NaOH acuoso se ajusta un valor de pH de 9 y se realiza extracción con éster acético. Se purifica por cromatografía la fase orgánica seca y concentrada. Se obtienen 460 mg de morfolin-4-il-[4-(2-pirrolidin-2-il-etil)-naftaleno-1-il]-metanona; Tr.: 1.420 Min; $[M+H]^+$ 339.2.
- 6.5 Se hacen reaccionar en el microondas como se describió, 231 mg de 6-Cl-purina con 460 mg de morfolin-4-il-[4-(2-pirrolidin-2-il-etil)-naftaleno-1-il]-metanona en N-etildiisopropilamina y 1-butanol. Después del procesamiento y purificación corrientes se obtienen 210 mg de "A6" como cristales incoloros; Tr.: 1.606 Min; $[M+H]^+$ 457.2; F. 158 - 160°;
- $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ [ppm] 12.89 (br. s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.78 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.59 (m, 3H), 7.47 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.44 (m, 1H), 5.07 (br. m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.76 (m, 2H).
- 6.6 Se separan 220 mg de la mezcla racémica de morfolin-4-il-(4-[2-[1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il]-etil]-naftaleno-1-il)-metanona ("A6") en el SFC sobre columna de 1cm de Chiralcel OD-H.
- La separación ocurre con un flujo de 5 mL/min. La fase líquida consiste en hasta 60% de CO₂ líquido y hasta 40% de una mezcla de 99.5% de metanol con 0.5% de dietilamina.
- Fracción 1: m=120 mg con relación de enantiómeros:
- Ena 1 90,9%:9,1% Ena2;
- Fracción 2: m=123mg con relación de enantiómeros:
- Ena1 12%:88% Ena2.
- Ambas fracciones fueron separadas posteriormente; en cada caso se disolvieron en metanol y se separaron sobre

columna de Chiralcel OD-H 1cm.

La separación ocurre con un flujo de 5 mL/min. La fase líquida consiste en hasta 60% de CO₂ líquido y hasta 40% de una mezcla de 99.5% de metanol con 0.5% de dietilamina.

Fracción 1: m= 64mg de enantiómero puro:

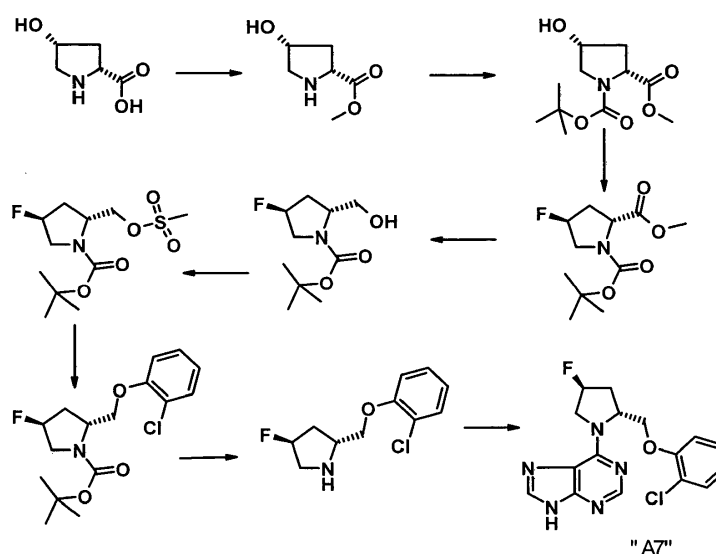
- 5 Morfolin-4-il-(4-{2-[(S)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il]-etil}-naftaleno-1-il)-metanona ("A6a");

Fracción 2: m= 73mg de enantiómero puro:

Morfolin-4-il-(4-{2-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il]-etil}-naftaleno-1-il)-metanona ("A6b").

Ejemplo 7 (ejemplo de comparación)

Preparación de 6-[(2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A7")



"A7"

7.1 Se suspenden 30 g de ácido (2R, 4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico en 200 mL de metanol y se enfría a 0°C. A continuación se añade gota a gota distribuido durante una hora a la misma temperatura, el cloruro de tionilo (18.1 mL). Se calienta la mezcla de reacción (RG) durante 12 h hasta temperatura ambiente (RT), en lo cual se forma una solución clara. Se elimina al vacío el solvente y desde éter se cristaliza el residuo obtenido. Se obtienen 50 g de metiléster de ácido (2R, 4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico; Tr.: 0.386 min; [M+H]⁺ 146.2.

7.2 Se disuelven 50 g de metiléster de ácido (2R, 4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, 64.2 mL de di-tert.-butildicarbonato, 116.4 mL de trietilamina y 2.4 g de 4-(dimetilamino)piridina en 500 mL de diclorometano y se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Se lava con agua la mezcla de reacción y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y se la concentra. Se realiza cromatografía al residuo, sobre una columna de gel de sílice. Se obtienen 37 g de cristales incoloros de 1-tert.-butilester-2-metiléster de ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-carboxílico.

7.3 Se disuelven 5 g de 1-tert.-butilester-2-metiléster de ácido (2R, 4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-carboxílico, bajo atmósfera de N₂ en 100 mL de CH₂Cl₂ y se enfría a -78°C. A continuación se añaden gota a gota lentamente 3 mL de sulfurotrifluoruro de dietilamino. Se calienta la mezcla de reacción durante 12 h hasta temperatura ambiente. Después del procesamiento acuoso, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentra al vacío y sin más purificación, en la siguiente reacción se transforman los 5.3 g obtenidos de 1-tert.-butilester-2-metiléster de ácido (2R, 4S)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-carboxílico oleoso.

7.4 Se disuelven 5.3 g de 1-tert.-butilester-2-metiléster de ácido (2R, 4S)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-carboxílico en 100 mL de THF y se enfría a -20°C. A continuación se añaden 1.2 g de LiBH₄. La mezcla de reacción es entonces agitada adicionalmente por 6 h a temperatura ambiente. Se realiza procesamiento acuoso a la mezcla y los 3.2 g obtenidos de tert.-butiléster de ácido (2R,4S)-4-fluoro-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico reaccionan de nuevo directamente.

7.5 Se disuelven 3.2 g de tert.-butiléster de ácido (2R,4S)-4-fluoro-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico bajo agitación en 50 mL de CH₂Cl₂, se añaden 3.1 mL de trietilamina, se enfría a 0-5°C y a continuación se añade gota a gota una solución de 1.4 mL de cloruro de metanosulfonilo en 10 mL de CH₂Cl₂. A continuación se agita la mezcla

por 4 h a temperatura ambiente. Después del procesamiento acuoso, los 4.1 g obtenidos de tert.-butiléster de ácido (2R,4S)-4-fluoro-2-metansulfonil-oximetil-pirrolidin-1-carboxílico reaccionan de nuevo directamente.

7.6 Se suspenden 2 g de tert.-butiléster de ácido (2R,4S)-4-fluoro-2-metanosulfoniloximetil-pirrolidin-1-carboxílico, 0.9 mL de 2-clorofenol y 3.6 g de carbonato de cesio en 60 mL de DMF y se agita durante 12 h a 80°C. Después del procesamiento acuoso, los 2.5 g obtenidos de tert.-butiléster de ácido (2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico reaccionan de nuevo directamente.

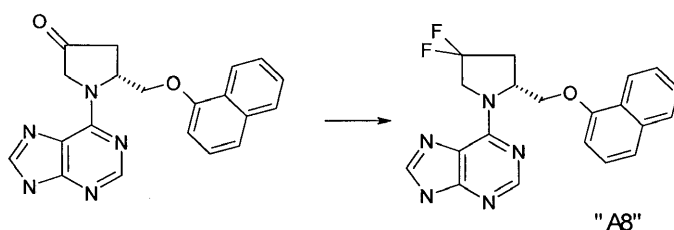
7.7 Se disuelven 2.5 g de tert.-butiléster de ácido (2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico en 20 mL de THF y se agitan con 5 mL de ácido clorhídrico etanólico por 2 h a 80°C. Después del procesamiento básico con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se procesa como es corriente la fase orgánica y se purifica por cromatografía el residuo obtenido. Se obtienen 780 mg de (2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-fluoro-pirrolidina como aceite marrón; Tr.: 0.700 min; [M+H]⁺ 230.2.

7.8 Se irradian 780 mg de (2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-fluoro-pirrolidina y 525 mg de 6-cloropurina junto con 1.2 mL de N-etildiisopropilamina y 40 mL de 1-butanol por 6 h en el microondas a 120°C, con lo cual surge una presión de 10 bar. Después del procesamiento acuoso corriente se cristaliza desde éter el residuo obtenido. Se obtienen 350 mg de 6-[(2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A7") como cristales beige; Tr.: 1.790 Min; [M+H]⁺ 348.2; F. 143 - 144°;

¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 13.07 (br. s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 7.9 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 1.2 Hz, J = 7.9 Hz), 7.14 (m, 1H), 6.93 (dt, 1H, J = 1.4 Hz, J = 7.7 Hz), 5.62 (dd, 1H, J = 3.16 Hz, J = 54.1 Hz), 4.99 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, J = 9.5 Hz), 4.02 - 4.08 (m, 4H).

Ejemplo 8

Preparación de 6-[(R)-4,4-difluoro-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A8")

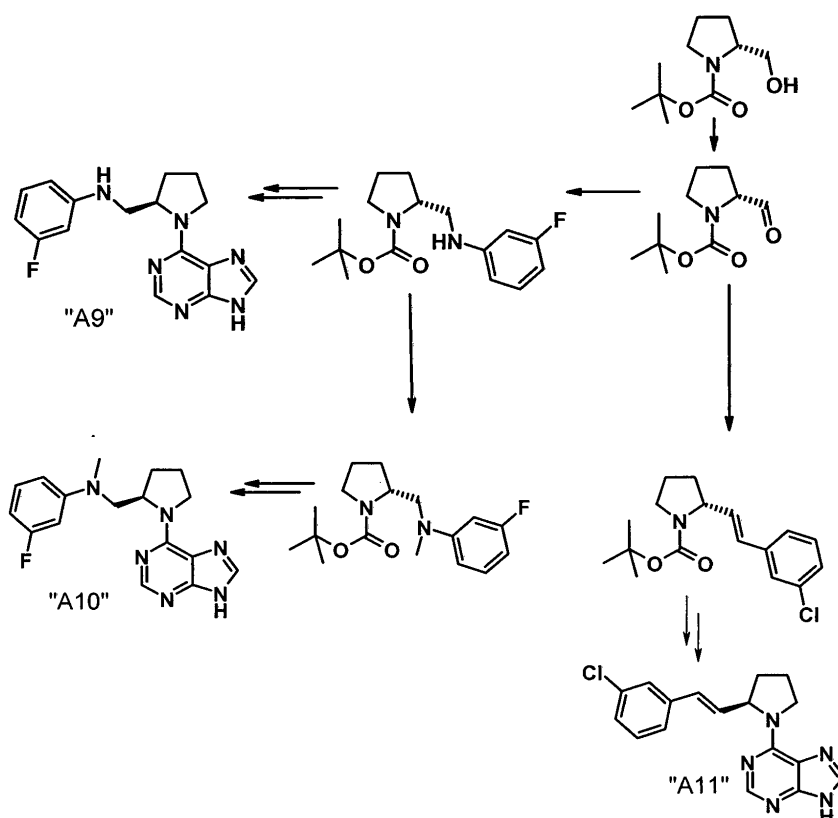


Se disuelven 200 mg de (R)-5-(naftaleno-1-iloximetil)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-3-ona en 20 mL de diclorometano y se enfría a -78°C. Entonces se añaden gota a gota 0.18 mL de sulfurofluoruro de dietilamino y se deja calentar por 8 h a temperatura ambiente. Después del procesamiento y purificación corrientes se obtienen 3 mg de "A8"; Tr.: 2.056;

$-\text{[M+H]}^+$ 382.2.

Ejemplo 9 (ejemplo de comparación)

La preparación de (3-fluoro-fenil)-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetil]-amina ("A9"), (3-fluoro-fenil)-metil-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetil]-amina ("A10") y 6-[(R)-2-[(E)-2-(3-cloro-fenil)-vinil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A11") ocurre de manera análoga al siguiente esquema



Se enfría una solución de 3 mL de DMSO en 100 mL de diclorometano bajo gas protector, hasta -78°C y se le añaden gota a gota 2.8 mL de cloruro de oxalilo. Después de 10 min se añaden gota a gota 5 g de tert.-butiléster de ácido 2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico disueltos en 5 mL de diclorometano. Después de 2 h se añaden lentamente a la temperatura indicada 10 mL de trietilamina y no se enfría la carga nuevamente. Después de aproximadamente 2 h ha alcanzado la temperatura ambiente la mezcla de reacción y se añaden 10 mL de agua. Después de 30 min se separan las fases, se lava nuevamente la fase orgánica con agua y después de secar sobre sulfato de magnesio y eliminar al vacío el solvente, se realiza cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 3.8 g de un aceite incoloro de tert.-butiléster de ácido (R)-2-formil-pirrolidin-1-carboxílico.

Preparación de "A9":

Se disuelven 2 g de tert.-butiléster de ácido (R)-2-formil-pirrolidin-1-carboxílico y 1.1 mL de 3-fluoroanilina en 50 mL de 1,2-dicloroetano y se enfría bajo atmósfera de gas protector a 0°C . Después se incorporan en porciones 3.3 g de acetoxiborohidruro de sodio (al 95 %). Después de un tiempo de reacción de 12 h a temperatura ambiente se acondiciona en modo acuoso la carga bajo condiciones estándar y se usan 3.7 g de un aceite incoloro de tert.-butiléster de ácido (R)-2-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico en la siguiente etapa, sin purificación adicional.

Se disuelven 1.7 g de tert.-butiléster de ácido (R)-2-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico en 10 mL de THF y se le añaden 5 mL de ácido clorhídrico etanólico. Se agita la mezcla por 4 h a 80°C y para el procesamiento es distribuida a temperatura ambiente entre 50 mL de agua y 50 mL de éster acético. Después del procesamiento y purificación corrientes mediante cromatografía sobre gel de sílice, se obtienen 400 mg de un aceite marrón claro de (3-fluoro-fenil)-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-amina; Tr.: 1.291 Min; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 195.2.

Se disuelven 155 mg de 6-cloropurina y 200 mg de (3-fluoro-fenil)-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-amin en 40 mL de 1-butanol y se añaden 0.3 mL de N-etildiisopropilamina. La mezcla de reacción es irradiada por 6 h en el microondas a 120°C , con lo cual se registra una elevación de presión (~ 4 bar). Una vez terminada la reacción, al vacío se liberan los componentes volátiles de la carga y se realiza cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 120 mg "A9"; Tr.: 1.825 Min; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 420.2;

^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ [ppm] 12.94 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.05 (q, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 6.59 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 6.29 (dt, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 4.57 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.96 (m, 2H).

Preparación de "A10":

Se realiza desprotonación de 2 g de tert.-butiléster de ácido (R)-2-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico con 360 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) en 50 mL de THF por 30 min. A continuación se añaden 0.9 mL de yodometano y se agita por 12 h a temperatura ambiente. Se añade una vez más 0.9 g de bicarbonato de potasio y 7.9 mL de yodometano. Después de 12 h a 50°C se procesa en modo acuoso la carga y se obtienen 920 mg de tert.-butiléster de ácido (R)-2-[(3-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil-pirrolidin-1-carboxílico, los cuales son usados directamente sin purificación adicional; Tr.: 2.499 Min; $[M+H]^+$ 309.2.

Se disuelven 920 mg de tert.-butiléster de ácido (R)-2-[(3-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil-pirrolidin-1-carboxílico en 10 mL de THF y se añaden 5 mL de ácido clorhídrico etanólico. Se agita la mezcla por 4 h a 80°C y para el procesamiento es distribuida a temperatura ambiente entre 50 mL de agua y 50 mL de éster acético. Después del procesamiento y purificación corrientes mediante cromatografía sobre gel de sílice, se obtienen 300 mg de (3-fluoro-fenil)-metil-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-amina; Tr.: 1.377 Min; $[M+H]^+$ 209.2.

Se disuelven 232 mg de 6-cloropurina y 300 mg de (3-fluoro-fenil)-metil-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-amina en 40 mL de 1-butanol y se añaden 0.3 mL de N-etildiisopropilamina. Se irradia la mezcla de reacción por 6 h en el microondas a 120°C, en lo cual se registra una elevación de presión (~4 bar). Una vez terminada la reacción, al vacío se liberan los componentes volátiles de la carga y se realiza cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 250 mg "A10" (cristales amarillos);

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.19 (q, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (m, 1H), 6.82 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 6.38 (dt, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 5.31 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91 (m, 2H).

Preparación de "A11":

Se disuelven 775 mg de dietil-3-cloro-bencilfosfonato obtenible comercialmente en 20 mL de THF y bajo gas protector a -78°C se añaden 3 mL de hexametildisilazano de litio. Después de 1 h se agrega a la temperatura indicada una solución de 500 mg de tert.-butiléster de ácido (R)-2-formil-pirrolidin-1-carboxílico en 5 mL de THF. Se agita la carga por 3 h a temperatura ambiente y a continuación se procesa de modo acuoso. Se obtiene 1 g de tert.-butiléster de ácido (R)-2-[(E)-2-(3-clorofenil)-vinil]-pirrolidin-1-carboxílico como aceite incoloro, el cual reacciona de nuevo igualmente.

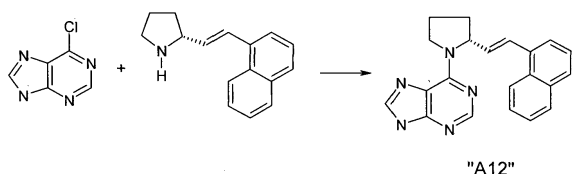
Se disuelve 1 g de tert.-butiléster de ácido (R)-2-[(E)-2-(3-cloro-fenil)-vinil]-pirrolidin-1-carboxílico en 10 mL de THF y se añaden 5 mL de ácido clorhídrico etanólico. Se agita la mezcla por 4 h a 80°C y para el procesamiento se distribuye a temperatura ambiente entre 50 mL de agua y 50 mL de éster acético. Después del procesamiento y purificación corrientes mediante cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 750 mg de (R)-2-[(E)-2-(3-cloro-fenil)-vinil]-pirrolidina; Tr.: 1.554 Min; $[M+H]^+$ 208.2.

Se disuelven 695 mg de 6-cloro-purina y 850 mg (R)-2-[(E)-2-(3-cloro-fenil)-vinil]-pirrolidina en 20 mL de 1-butanol y se calientan con 3.1 mL de trietilamina por 6 h en el microondas a 130°C. Para el procesamiento se distribuye la carga entre éster acético y agua, se seca sobre sulfato de sodio la fase orgánica, se separa por filtración y se concentra al vacío. El residuo es purificado por cromatografía. Se obtienen 220 mg de 6-[(R)-2-[(E)-2-(3-clorofenil)-vinil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A11"); Tr: 1.778 Min; $[M+H]^+$ 326.2; F. 194 - 196°;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ [ppm] 12.89 (br. S, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.54 (dd, 1H, $J = 4.9$ Hz, $J = 15.9$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 5.49 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.17 - 1.95, (m 4H).

Ejemplo 10

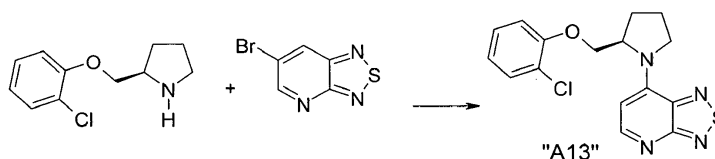
Preparación de 6-[(R)-2-[(E)-2-Naftaleno-1-il-vinil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A12")



Se calientan 3.1 g de 6-Cl-purina y 3.6 g de (R)-2-[(E)-2-naftaleno-1-il-vinil]-pirrolidina con 6.8 mL de N-etildiisopropilamina en 50 mL de 1-butanol por 6h en el microondas a 120°C. Después del procesamiento acuoso y purificación cromatográfica corrientes se obtienen 1.8 g de 6-[(R)-2-[(E)-2-naftaleno-1-il-vinil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina ("A12") como cristales incoloros; Tr.: 1.848 Min; $[M+H]^+$ 342.2.

Ejemplo 11 (ejemplo de comparación)

Preparación de 7-[(R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]piridin ("A13")

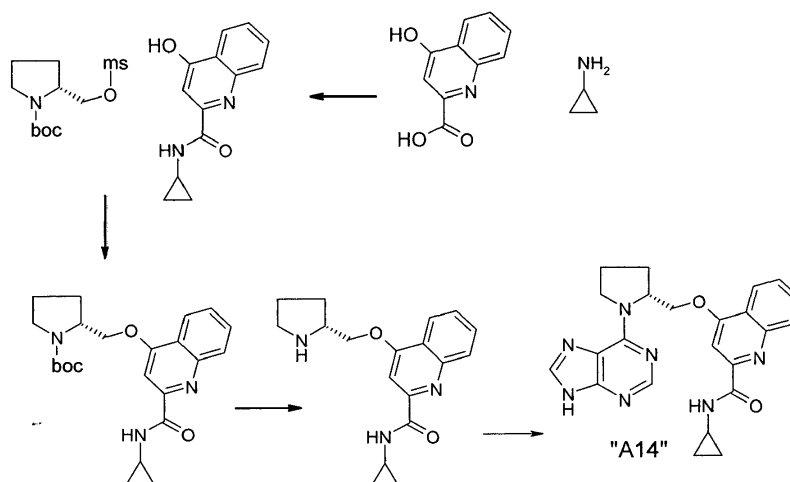


Se calientan 100 mg de 6-bromo-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]pirimidina junto con 402 mg de (R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina por 12h a 100 °C. Una vez terminada la reacción, se recibe la mezcla en metanol y se purifica por cromatografía. Se obtienen 20 mg de 7-[(R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]piridin (cristales amarillos); Tr: 1.830 Min; [M+H]⁺ 347.0;

¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 8.51 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.37 (d, 1H, J = Hz); 7.22 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.47 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.41 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, J = 9.6 Hz), 4.18 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, J = 9.6 Hz), 3.90 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.10 (m, 1H).

Ejemplo 12

- 10 La preparación de 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-ciclopropilamida ("A14") ocurre de manera análoga al siguiente esquema



12.1 Se hacen reaccionar 1 g de ácido 4-hidroxiquinolin-2-carboxílico obtenible comercialmente y 0.37 mL de ciclopropilamina obtenible comercialmente en 50 mL de DMF junto con 1.7 mL de N-metilmorfolina, 1 g de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 0.7 g de 1-hidroxibenzotriazol, por 12 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se coloca la carga sobre 50 mL de éster acético y 50 mL de agua. Se realiza extracción a la fase orgánica con solución saturada de KHSO₄, se seca sobre sulfato de magnesio y después de eliminar el solvente se realiza cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 440 mg de cristales incoloros; Tr.: 1.324 Min; [M+H]⁺ 229.2.

12.2 Se hacen reaccionar como se describió, 440 mg de 4-hidroxi-quinolin-2-carboxiciclopropilamida y 539 mg de tert.-butiléster de ácido (R)-2-metansulfoniloximetil-pirrolidin-1-carboxílico, con carbonato de cesio en DMF, y se purifica. Se obtienen 500 mg de un aceite amarillo claro de tert.-butiléster de ácido (R)-2-(2-ciclopropil-carbamoil-quinolin-4-iloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico; Tr.: 2.274 Min; [M+H]⁺ 412.2.

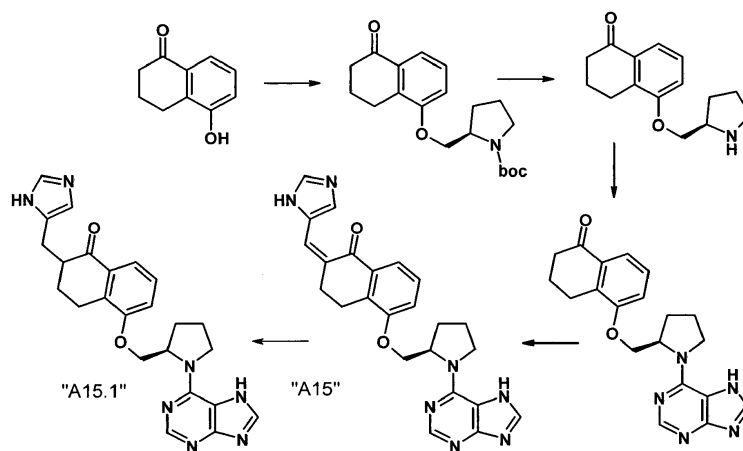
12.3 Se hacen reaccionar 500 mg de tert.-butiléster de ácido (R)-2-(2-ciclopropilcarbamoil-quinolin-4-iloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico con ácido trifluoracético en diclorometano y se procesa. Se obtienen 80 mg de un aceite marrón 4-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxiciclopropilamida, los cuales son usados directamente sin purificación adicional.

12.4 Se hacen reaccionar como se describió, 77 mg de 6-Cl-purina y 70 mg de 4-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxiciclopropilamida en 1-butanol y diisopropiletilamina. Después del procesamiento corriente se obtienen 25 mg de clorhidrato de 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxiciclo-propilamida ("A14"); Rt.:1.919 Min; [M+H]⁺ 458.2; F. 80-82°C.

Ejemplo 13

La preparación de 2-[1-(1H-imidazol-4-il)-met-(Z)-iliden]-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-

naftaleno-1-ona ("A15") y 2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona ("A15.1") ocurre de manera análoga al siguiente esquema



13.1 Se hacen reaccionar como se describió, 3.75 g de 5-hidroxi-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona obtenible comercialmente con 10 g de tert.-butiléster de ácido (R)-2-metanosulfoniloximetil-pirrolidin-1-carboxílico, en DMF con carbonato de cesio. Se aíslan 6.5 g de tert.-butiléster de ácido (R)-2-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico; Tr.: 2.472 Min; $[M+H]^+$ 346.2 (se detecta sólo en trazas, son particularmente notables los picos de los productos de degradación con $[M+H]^+ = 290.2$ y 246.2).

13.2 Se hacen reaccionar como se describió 6.5 g de tert.-butiléster de ácido (R)-2-(5-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico en dicloroetano con ácido trifluoroacético y se procesa. Se obtienen 4.1 g de 5-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona; Tr.: 1.325 Min; $[M+H]^+$ 246.2.

13.3 Se hacen reaccionar como se describió 5.2 g de 6-Cl-purina y 4.1 g de 5-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona en 1-butanol en el microondas y se procesa de modo correspondiente, y después de purificación por cromatografía se aíslan 4.7 g de 5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona; F. 205 - 206°; Tr.: 1.593 Min; $[M+H]^+$ 364.2;

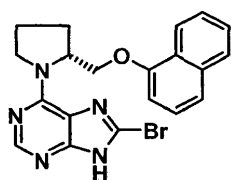
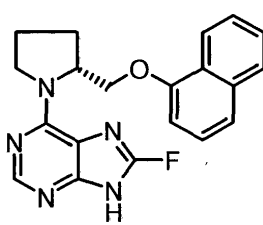
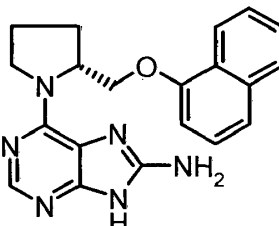
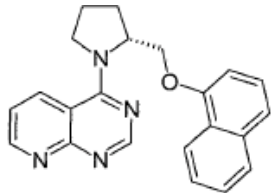
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.30 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 4.13 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz, $J = 8.5$ Hz), 3.78 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.56 (dd, 2H, $J = 5.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 2.17 (m, 3H), 2.02 (m, 3H).

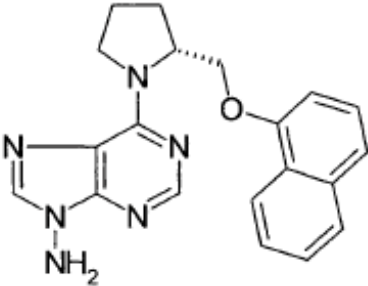
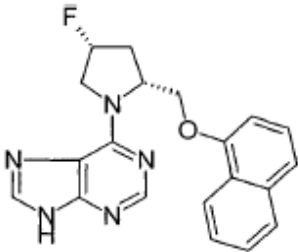
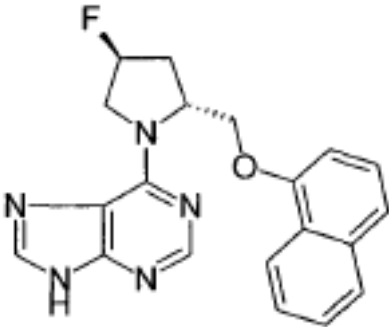
13.4 Se calientan bajo reflujo 500 mg de 5-[(R)-1-(7H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona y 520 mg de 3H-imidazol-4-carbaldehído con 270 mg de hidróxido de sodio en 10 mL de agua y 3 mL de etanol, por 3 h. Después del enfriamiento se ajusta con HCl acuoso concentrado a 3 el valor de pH y se agita por 30 minutos. Después de eliminar al vacío el alcohol, se neutraliza con NaOH acuoso y se evapora hasta obtener un residuo. El residuo es sometido a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 180 mg de cristales incoloros de 2-[1-(1H-imidazol-4-il)-met-(Z)-iliden]-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona ("A15"); F. 195 - 196.5°; Tr.: 1.403 Min; $[M+H]^+$ 442.2;

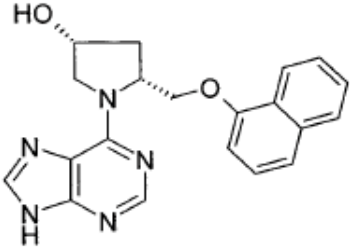
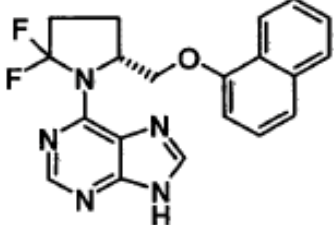
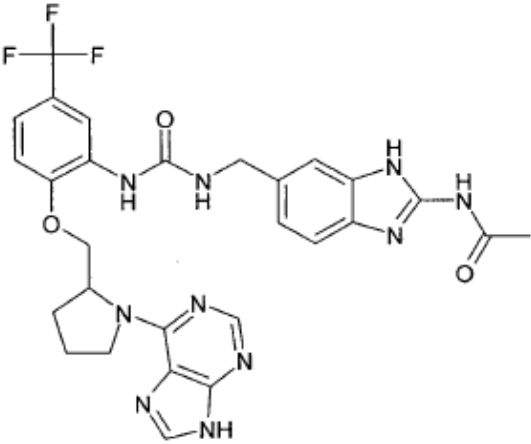
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ [ppm] 13.00 (br. s, 1H), 12.54 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 5.38 (br. m, 1H), 4.83 (br. m, 1H), 4.39 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 9.2$ Hz), 4.15 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 3.79 (br. m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.04 (m, 2H).

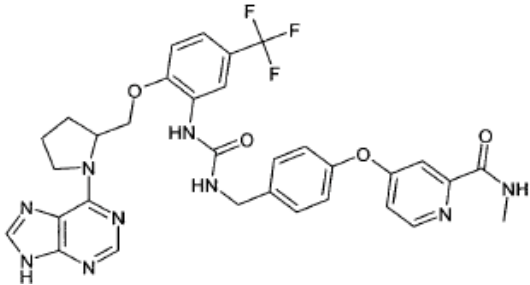
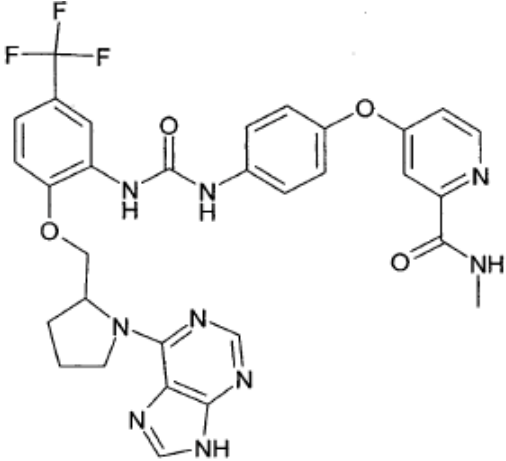
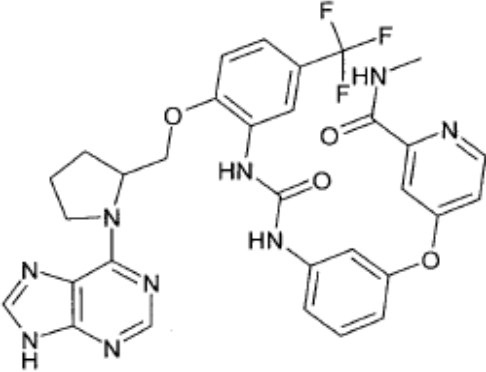
13.5 Se calientan a 80 °C 100 mg de 2-[1-(1H-imidazol-4-il)-met-(Z)-iliden]-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona junto con 50 mg de zinc en polvo en 10 mL de ácido acético concentrado y 5 mL de agua por 30 min. Con ello, el color cambia de verdoso a amarillento. Se ajusta a 7 el valor de la carga con solución de NaOH concentrado y se realiza extracción exhaustiva con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y al vacío se libera de solvente. Se obtienen 50 mg de 2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona ("A15.1") como aceite incoloro. Tr.: 1.405 Min; $[M+H]^+$ 444.2.

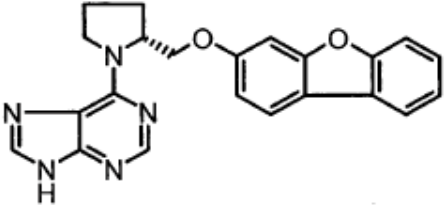
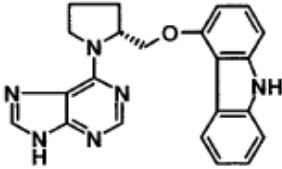
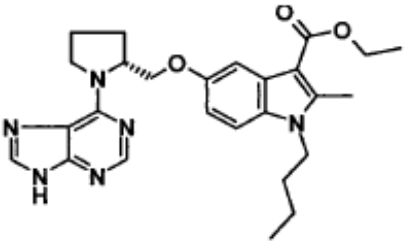
De manera análoga a los Ejemplos 1-13 se obtienen los siguientes compuestos.

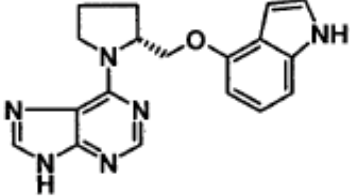
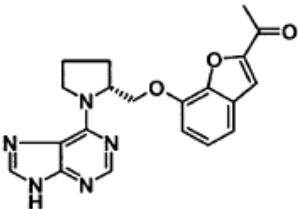
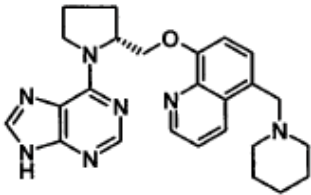
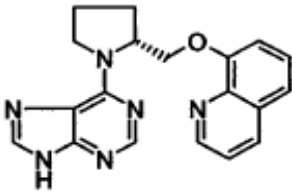
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺] [*]
"A18"	 8-bromo-6-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina		2.025 min [424.0; 426.0]
"A19"			
"A20"			
"A23"	 4-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-pirido[2,3-d]pirimidin		
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.96 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J = 4.1 Hz), 8.70 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J = 8.4 Hz), 8.66 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.14 (m, 1H), 4.56 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.6 Hz), 4.37 (dd, 1H, J = 6.5 Hz, J = 9.6 Hz), 4.24 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.01 (m, 1H)			

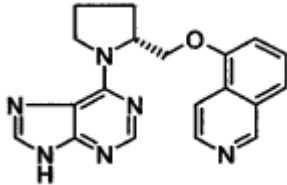
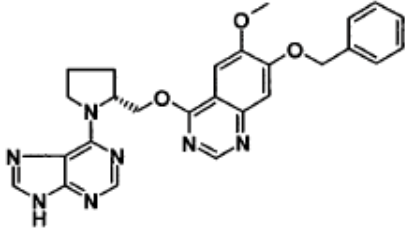
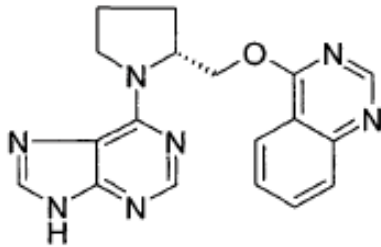
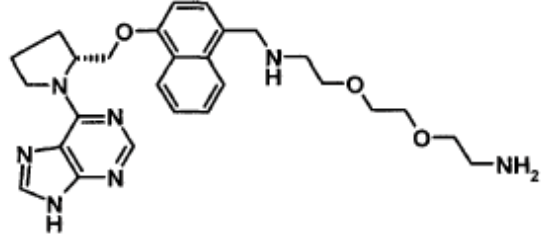
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A25"	 6-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-ilamin		3.95** Min
"A26"	 6-[(2R,4R)-4-fluor-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	166-169	1.983 Min [364.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.08 (br. s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 5.59 (d, 1H, J = 54.2 Hz), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.10 (t, 1H, J = 9.4 Hz)			
"A28"	 6-[(2R,4S)-4-fluor-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	168-172	1.949 Min [364.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 7.84 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 6.4 Hz), 7.50 (m, 5H), 7.36 (t, 1H, J = 8.0Hz), 5.63 (d, 1H, J = 54.0 Hz), 4.50 - 4.55 (m, 7H)			

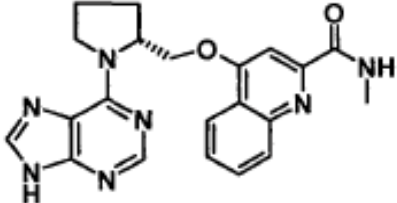
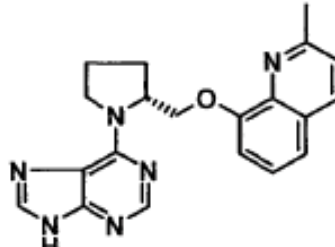
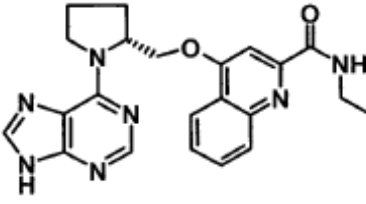
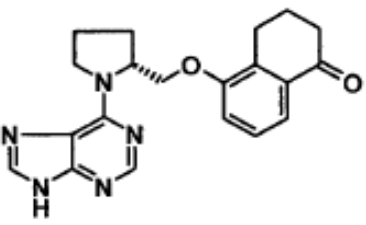
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A30"	 (3R,5R)-5-(naftaleno-1-iloximetil)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-3-ol	132-134	1.640 Min [362.2]
"A31"	 6-[(R)-2,2-difluor-5-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina		
"A33"	 N-[6-(3-{2-[1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-trifluormetil-fenil}-ureidometil)-1H-bencimidazol-2-il]-acetamida	190-192	1.733 Min [609.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 11.95 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 11.46 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.59 (br. s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.52 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, J = 9.4 Hz), 4.38 (m, 2H), 3.99 (t, 1H, 9.8 Hz), 3.74 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (m, 4)			

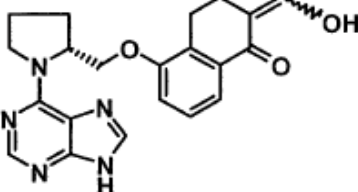
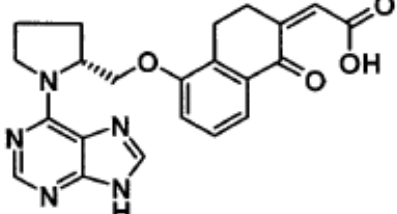
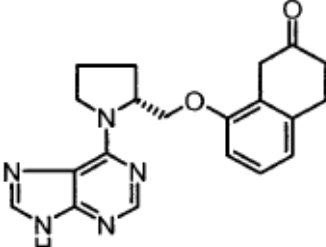
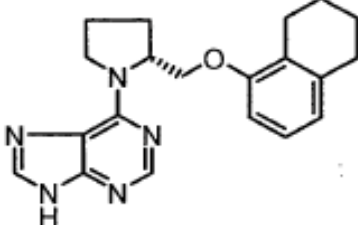
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A34"	 4-[4-(3-{2-[1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl]metoxi}-5-trifluormetil-fenil)-ureidometil]-fenoxi]-piridin-2-carboxílico-metilamida	180-183	1.975 Min [662.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.99 (br. s, 1H), 8.74 (br. q, 1H, J = 4.9 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.27 (br. s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.69 (br. s, 1H), 7.48 (d, 3H, J = 8.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.26 (br. s, 1H), 7.23 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, J = 5.5 Hz), 5.36 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.57 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 9.6 Hz), 4.39 (m, 2H), 4.01 (t, 1H, J = 9.7 Hz), 3.73 (m, 1H), 2.78 (d, 3H, J = 4.9 Hz), 2.07 (m, 4H)			
"A35"	 4-[4-(3-{2-[1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl]metoxi}-5-trifluormetil-fenil)-ureido)-fenoxi]-piridin-2-carboxílico-metilamida		
"A36"	 4-[3-(3-{2-[1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl]metoxi}-5-trifluormetil-fenil)-ureido)-fenoxi]-piridin-2-carboxi-metilamida		

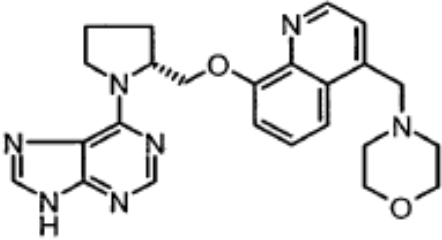
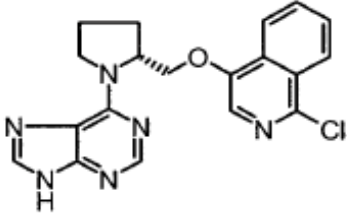
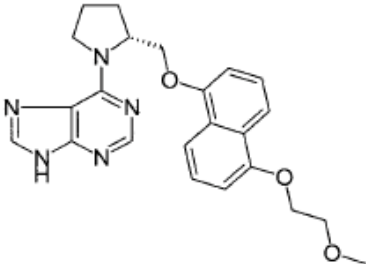
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A37"	 6-[(R)-2-(dibenzofuran-3-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	237-238	2.069 min [386.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.98 (br. s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.80 (br. s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, J = 7.3 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.17 (br. dd, J = 1.4 Hz, J = 8.8 Hz), 5.36 (br. m, 1H), 4.82 (br. m, 1H), 4.46 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 9.1 Hz), 4.12 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 3.80 (br. m, 1H), 2.20 (br. m, 1H), 2.15 (br. m, 2H), 2.04 (br. m, 1H)			
"A38"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-9H-carbazol	165-167	1.862 min [385.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.99 (br. s, 1H), 11.26 (br. s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (br. m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 0.8 Hz, J = 7.1 Hz), 7.26 (br. t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.14 (br. t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.79 (br. m, 1H), 5.52 (br. m, 1H), 4.97 (br. m, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, J = 8.9 Hz), 4.22 (m, 1H), 3.83 (br. m, 1H), 2.24 (m, 3H), 2.06 (m, 1H)			
"A39"	 etiléster de ácido 1-butil-2-metil-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1 H-indol-3-carboxílico	110-111	2.107 min [477.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.94 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.88 (br. d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.28 (br. m, 1H), 4.78 (br. m, 1H), 4.34 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz), 4.24 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 4.06 (br. t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.80 (br. m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.01 (1H), 1.62 (quint., 2H, J = 7.3 Hz), 1.29 (m, 7H), 0.88 (t, 3H, J = 7.0 Hz)			

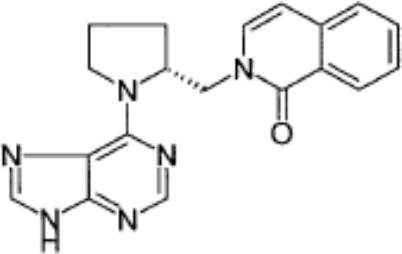
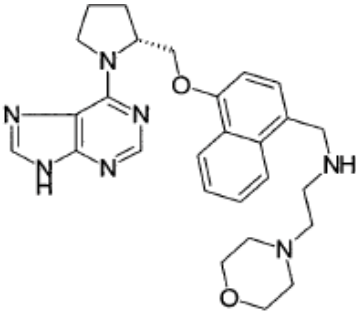
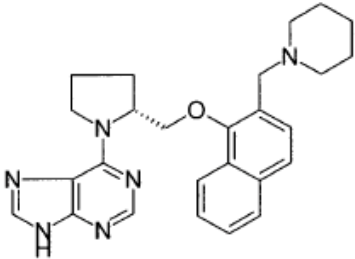
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A40"	 6-[(R)-2-(1H-Indol-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	214-216	1.554 min [335.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.94 (br. s, 1H), 11.03 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.53 (br. m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.36 (br. m, 1H), 4.84 (br. m, 1H), 4.39 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, J = 9.0 Hz), 4.19 (dd, 1H, J = 7.0 Hz, J = 9.0 Hz), 4.04 (br. m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.1 5 (m, 2H), 2.04 (m, 1H).			
"A41"	 1-{7-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-y)metoxi]-benzofuran-2-y))-etanona	210-212	1.599 min [378.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.26 (br. m, 2H), 5.38 (br. m, 1H), 4.84 (br. m, 1H), 4.53 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 9.2 Hz), 4.27 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 9.2 Hz), 3.79 (br. m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 2H)			
"A42"	 Formiato de 5-piperidin-1-ilmetil-8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina		1.226 Min. [444.2]
"A43"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina	222-223	1.229 min [347.2]

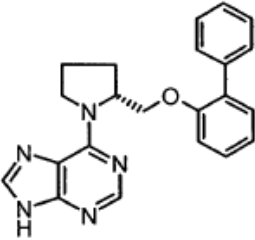
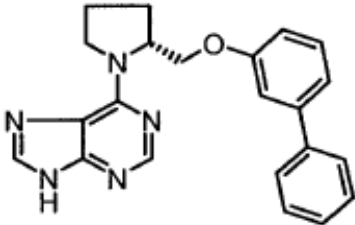
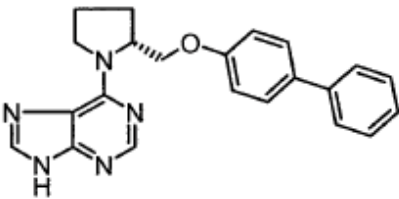
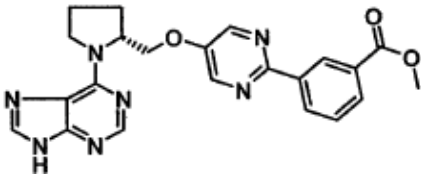
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A44"	 5-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-isoquinolina	154-155	1.390 min [347.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.04 (br. s, 1H) 9.26 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (br. s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.36 (br. s, 1H), 5.34 (br. m, 1H), 4.93 (br. m, 1H), 4.54 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, J = 9.2 Hz), 4.29 (br. t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.84 (br. m, 1H), 2.23 (br. m, 3H), 2.07 (br. m, 1H).			
"A45"	 7-benzyloxy-6-metoxi-4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinazolina	161-163	1.951**
"A46"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinazolina		1.456 min [348.2]
"A47"	 2-{2-[2-((4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil)-amino)-etoxi]-etoxi}-etilamina		1.403 min [506.2]

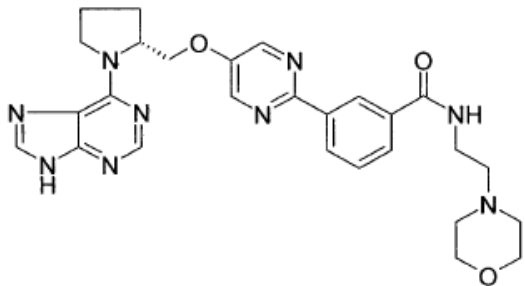
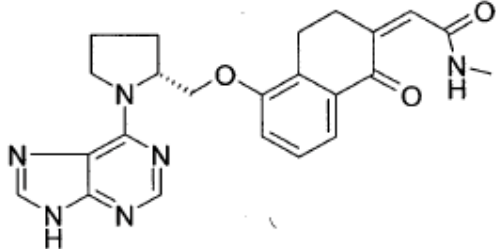
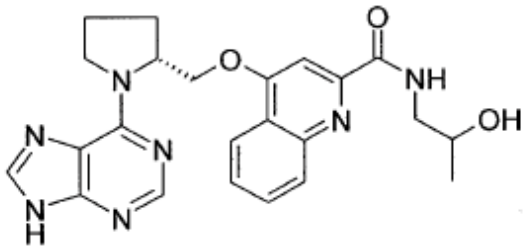
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A48"	 Formiato de 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-metilamida		1.555 min [404.2]
"A49"	 2-metil-8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina	130-131	1.214**
"A50"	 Formiato de 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-etilamida		1.626 min [418.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.99 (br. s, 1H), 8.85 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.34 (br. s, 2H), 8.14 (br. m, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.84 (ddd, 1H, J = 1,1 Hz, J = 7.0 Hz, J = 8.3 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.44 (br. m, 1H), 4.88 (br. m, 1H), 4.74 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.6 Hz), 4.46 (br. t, 1H), 3.98 (br. m, 1H), 3.38 (q, 2H, J = 6.7 Hz), 2.25 (br. m, 2H), 2.19 (br. m, 1H), 2.07 (br. m, 1H), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz)			
"A51"	 5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona	205-206	1.593 min [364.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 9.4 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, J = 8.5 Hz), 3.78 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.56 (dd, 2H, J = 5.5 Hz, J = 7.8 Hz), 2.17 (m, 3H), 2.02 (m, 3H)			

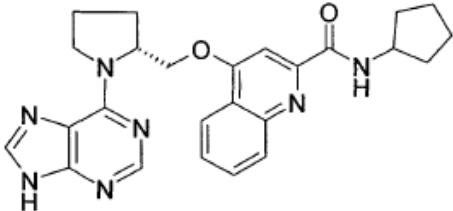
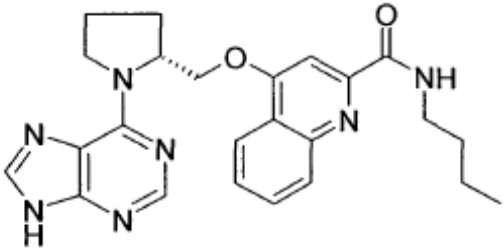
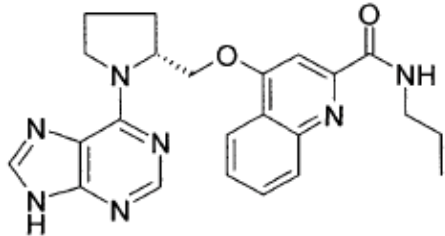
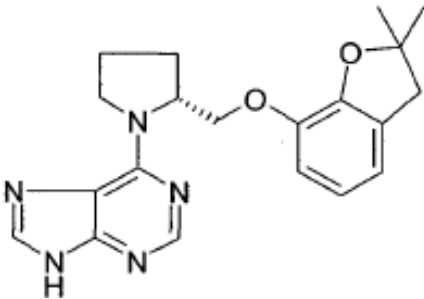
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A52"	 2-hidroxi metilen-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona		
"A53"	 Acido [1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-(2Z)-iliden]-acético	256-257	1.582 min [420.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.33 (br. m, 1H), 4.85 (br. m, 1H), 4.37 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 9.3 Hz), 4.12 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.84 (br. m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 2.02 (m, 1H)			
"A54"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-2-ona		
"A55"	 6-[(R)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	138-140	1.902 min [350.2]

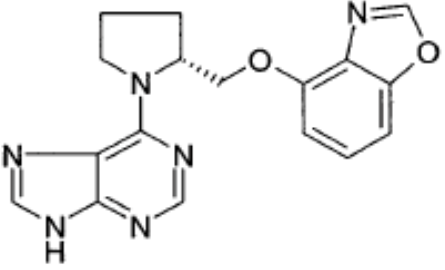
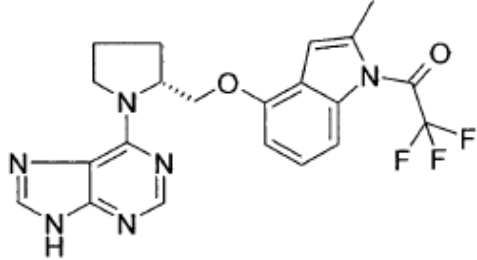
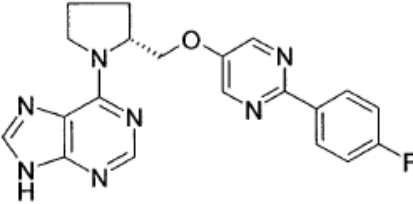
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.98 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.75 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.36 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 9.3 Hz), 4.07 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, J = 9.3 Hz), 3.79 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.20 - 2.00 (m, 4H), 1.68 (m, 4H)			
"A56"	 4-morfolin-4-ilmetil-8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina	112-114	1.090**
"A57"	 1-cloro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina	102-104	1.761 min [381.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.99 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 4.62 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 9.2 Hz), 4.45 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 8.8 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 8.8 Hz), 4.16 (dd, J = 3.5 Hz, J = 8.8 Hz), 3.88 (m, 1H), 2.23 (m, 4H)			
"A58"	 6-[(R)-2-[5-(2-metoxi-etoxi)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina	206-207	1.589 min [313.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.95 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 5.43 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, J = 9.1 Hz), 4.27 (m, 4H), 3.81 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.25 (m, 3H), 2.07 (m, 1H)			

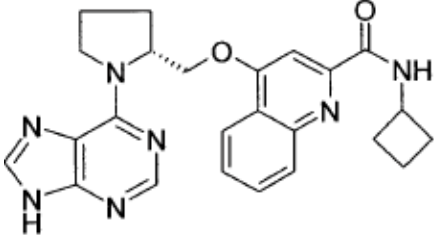
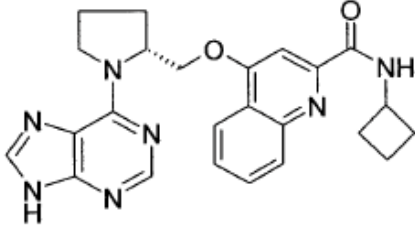
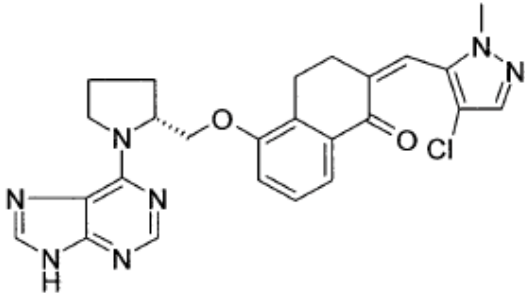
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A59"	 2-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-2H-isoquinolin-1-one	134-136	1.615 min [347.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm]			
"A60"	 (2-morpholin-4-yl-ethyl)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-naphthalen-1-ylmethyl}-amina	106-108	1.331 min [488.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.93 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.00 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, J = 9.2 Hz), 4.25 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H)			
"A61"	 6-[(R)-2-(2-piperidin-1-ylmethyl-naphthalen-1-ylmethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-9H-purina		1.544 min [443.2]

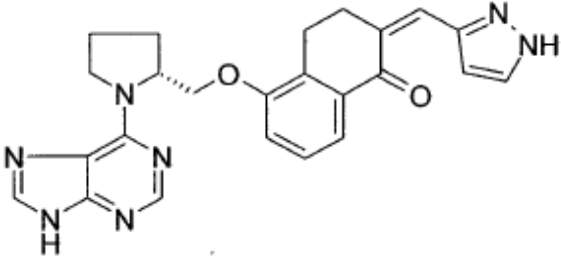
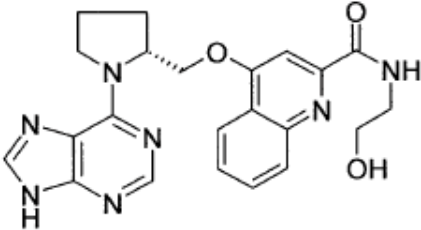
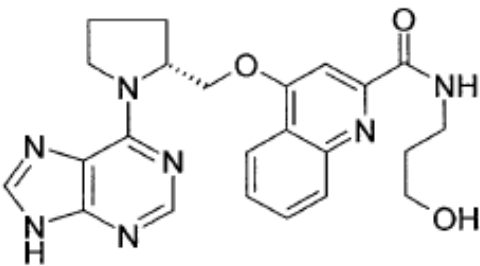
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A62"	 6-[(R)-2-(bifenil-2-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	154-156	1.849 min [372.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.95 (br. S, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.41 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 7.01 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 5.20 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 4H)			
"A63"	 6-[(R)-2-(bifenil-3-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	152-153	1.930 min [372.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. S, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.44 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.35 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 5.30 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.43 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.6 Hz), 4.11 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 9.6 Hz), 3.78 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 4H)			
"A64"	 6-[(R)-2-(bifenil-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	255-256	1.970 min [372.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.00 (m, 1H), 4.39 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, J = 9.1 Hz), 4.06 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 9.1 Hz), 3.90 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 4H)			
"A65"	 metiléster de ácido 3-[5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-pirimidin-2-il]-benzoico	210-211	1.764 min [432.2]

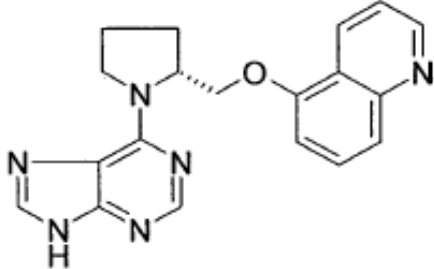
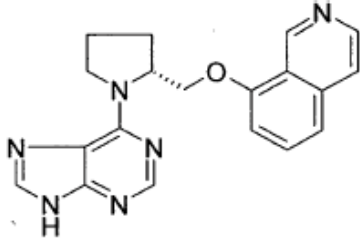
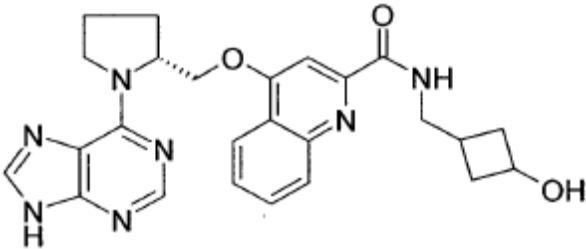
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.99 (br. s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.54 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 5.33 (br. m, 1H), 4.80 (br. m, 1H), 4.56 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.27 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.06 (br. m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.15 (br. m, 3H), 2.03 (br. m, 1H)			
"A66"	 N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-{5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il-metoxi]-pirimidin-2-il}-benzamida	144-145	1.410 min [530.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.75 (s, 3H), 8.54 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 8.41 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 5.04 (br. m, 1H), 4.57 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.1 Hz), 4.26 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.90 (br. m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.41 (m, 2), 3.29 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.43 (m, 4H).			
"A67"	 N-metil-2-[1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il-metoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-(2Z)-iliden]-acetamida	138-140	1.559 min [433.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 8.24 Hz), 7.35 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 9.3 Hz), 4.15 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.81 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.70 (d, 3H, 4.7 Hz), 2.18 (m, 3H), 2.04 (m, 1H).			
"A68"	 Clorhidrato de 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il-metoxi]-quinolin-2-carboxílico-(2-hidroxipropil)-amida	125-127	1.546 min [482]

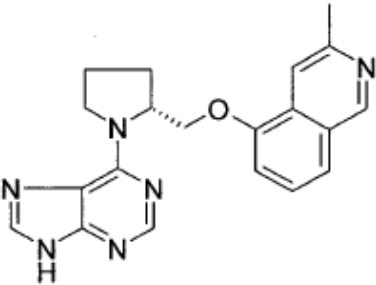
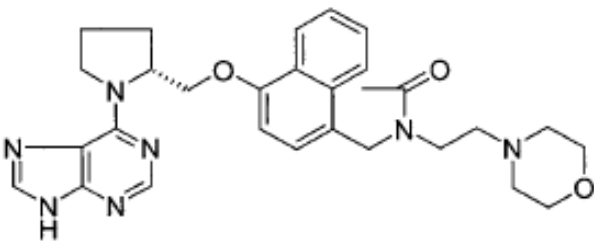
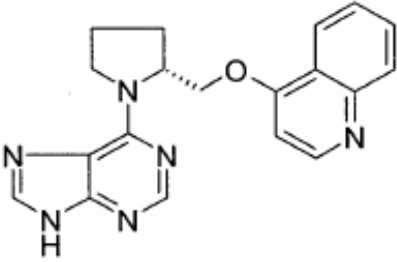
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm]			
"A69"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-quinolin-2-carboxi-ciclopentilamida		1.724 min [430.2]
"A70"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-quinolin-2-carboxi-butilamida		1.920 min [446.2]
"A71"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-quinolin-2-carboxi-propilamida		1.793 min [432.2]
"A72"	 6-[(R)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	184-185	1.873 min [366.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.89 (br. s, 1H), 6.75 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.24 (br. m, 1H), 4.70 (br. m, 1H), 4.30 (dd, 1H, J = 2.7 Hz, J = 8.9 Hz), 3.98 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.71 (br. m 1H), 3.33 (s, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).			

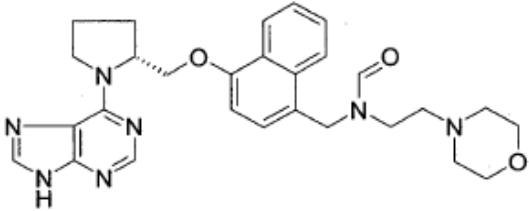
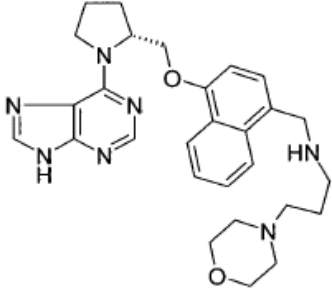
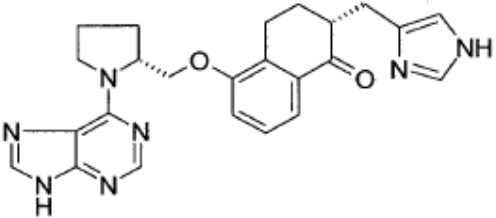
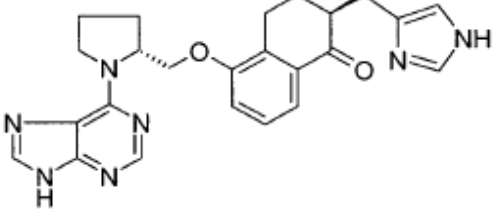
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺]*
"A73"	 6-[(R)-2-(benzoxazol-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	215-216	1.597 min [337.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.95 (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.06 (br. m, 1H), 5.29 - 4.81 (br. m, 1H), 4.57 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 8.7 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 9.3 Hz), 3.76 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.02 (m, 1H).			
"A75"	 2,2,2-trifluoro-1-{2-metil-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-indol-1-il}-etanona	142-144	1.869 min [445.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.33 (br. m, 1H), 4.79 (br. m, 1H), 4.48 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.3 Hz), 4.26 (br. m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.14 - 2.10 (m, 4H).			
"A77"	 6-[(R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina	194-196	1.815 min [392.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.00 (br. s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.33 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.31d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 5.29 (br. m, 1H), 4.77 (br. m, 1H), 4.53 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, J = 9.4 Hz), 4.24 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 3.76 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 2.01 (m, 1H).			

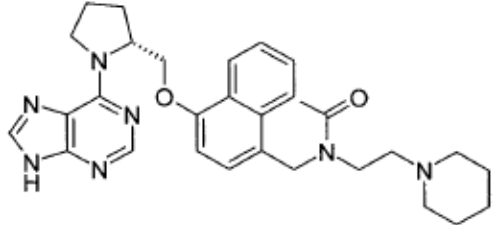
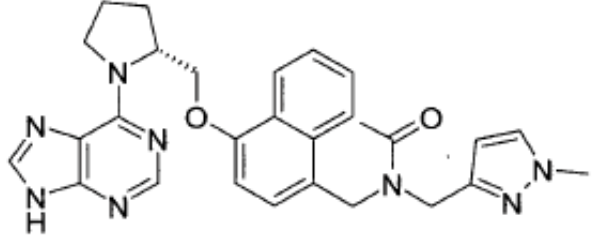
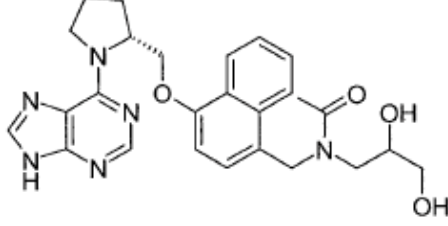
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A80"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-ciclobutilamida	160-161	
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.99 (br. s, 1H), 8.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.39 (br. m, 1H), 8.14 (br. m, 2H), 8.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.84 (ddd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.3 Hz), 7.66 (m, 1H), 5.46 - 4.91 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, J = 9.8 Hz), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.22 (m, 7H), 2.07 (m, 1H), 1.70 (m, 2H).			
"A81"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-pentilamida	150-152	
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.00 (br. s, 1H), 8.84 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 8.39 (br. m, 1H), 8.14 (br. s, 2H), 8.06 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.84 (ddd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.3 Hz), 7.66 (m, 1H), 5.47 - 4.90 (m, 1H), 4.74 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.6 Hz), 4.46 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.88 (m, 3H).			
"A82"	 [1-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-met-(Z)-iliden]-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona	150.5-152	1.865 min [490.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, J = 9.4 Hz), 4.16 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 3.8 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 2.02 (m, 2H).			

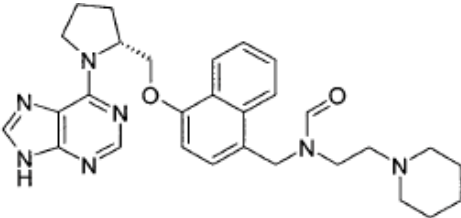
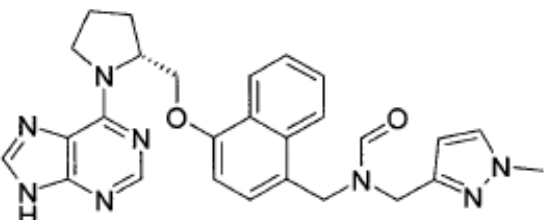
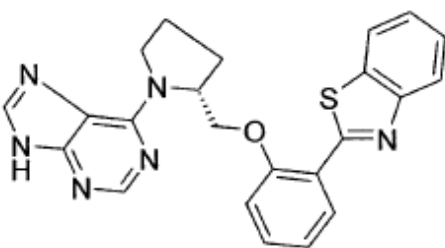
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺] [*]
"A83"	 5-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-[1-(1H-pirazol-3-il)-met-(Z)-iliden]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona	174-176	1.658 min [442.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.29 (br. s, 1H), 12.97 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (br. s, 1H), 7.65 (br. m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.84 (br. m, 1H), 3.81 (br. m, 2H), 4.40 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, J = 8.8 Hz), 4.15 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.08 (br. m, 1H), 2.91 (br. m, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.04 (m, 1H).			
"A84"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(2-hidroxi-etil)-amida	>299	1.177 Min
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.06 (br. s, 1H), 8.77 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 8.41 (br. m, 1H), 8.16 (br. s, 2H), 8.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.84 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, J = 7.0 Hz, J = 8.2 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 5.48 - 4.90 (m, 1H), 4.75 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 9.7 Hz), 4.30 - 4.08 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.57 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.44 (q, 2H, J = 5.9 Hz), 2.26 - 2.19 (m, 3H), 2.08 (m, 1H).			
"A85"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(3-hidroxi-propil)-amida	>299	1.510 min [448.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.08 (br. s, 1H), 8.89 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.39 (br. m, 1H), 8.16 (br. s, 2H), 8.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.84 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, J = 7.0 Hz, J = 8.3 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 5.47 - 4.90 (m, 1H), 4.74 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 9.7 Hz), 4.58 - 4.29 (m, 1H), 4.07 - 3.89 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.42 (q, 3H, J = 6.5 Hz), 2.26 - 2.20 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.72 (quint., 2H, J = 6.4 Hz).			

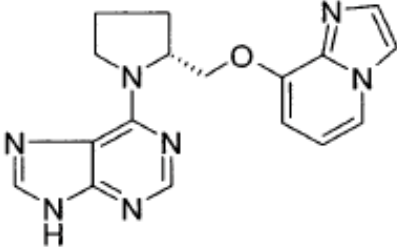
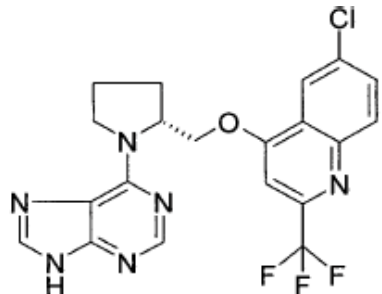
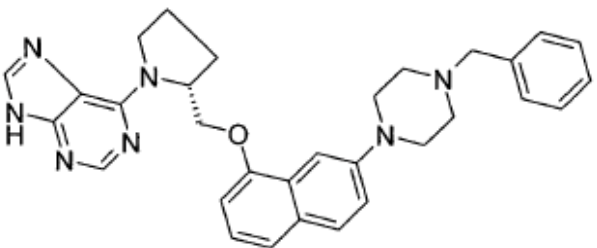
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A86"	 5-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-quinolina	93-94	1.216 min [347.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.89 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 4.1 Hz), 8.48 (br. d, 1H, J = 6.5 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 4.2 Hz, J = 8.4 Hz), 7.17 (br. d, J = 6.5 Hz), 5.22 (br. m, 1H), 4.54 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 9.3 Hz), 4.29 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 9.3 Hz), 4.00 (br. m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.06 (m, 1H).			
"A87"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-isoquinolina	134-136	1.222 min [347.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.98 (br. s, 1H), 9.45 (br. s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.24 (br. s, 1H), 5.42 - 4.95 (m, 1H), 4.57 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.2 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.87 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 2.08 (m, 1H).			
"A88"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(3-hidroxi-ciclobutilmetil)-amida	116-117	1.557 min [474.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.00 (br. s, 1H), 8.82 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.39 (br. m, 1H), 8.15 (br. s, 2H), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.85 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.67 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 5.47 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.76 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.8 Hz), 4.47 (m, 1H), 3.89 (quint. 1H, J = 7.4 Hz), 3.37 (m, 3H), 2.26 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).			

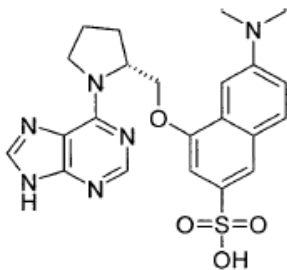
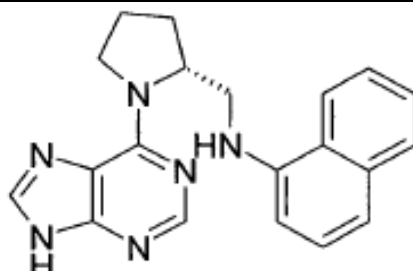
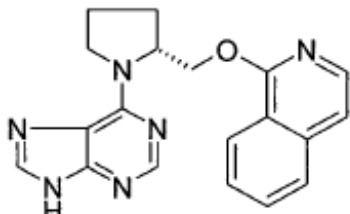
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A89"	 3-metil-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina	137-138	1.258 min [361.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.99 (br. s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 8.12 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.29 (br. s, 1H), 5.53 (br. m, 1H), 4.95 (br. m, 1H), 4.50 (dd, 1H, J = 4.0 Hz, J = 9.1 Hz), 4.25 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.84 (br. m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.21 (m, 3H), 2.07 (m, 1H).			
"A92"	 N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-acetamida	150-151	1.441 min [530.2]
"A93"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina	130-131,5	1.240 min [347.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.71 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.75 (ddd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.3 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.17 (br. s, 1H), 5.47 - 4.98 (br. m, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, J = 9.5 Hz), 4.38 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 4.11 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.11 (m, 1H).			

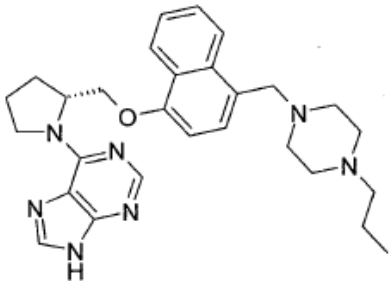
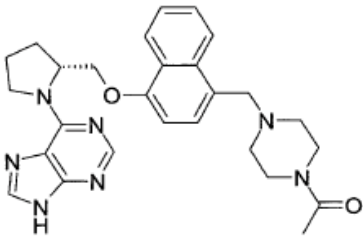
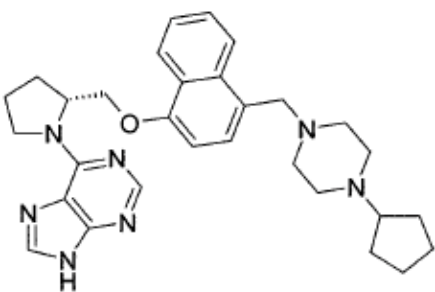
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A94"	 N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-formamida	184-187	1.444 min [516.3]
"A95"	 (3-morfolin-4-il-propil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-amina	148-150	
"A96"	 (R)-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona		
"A97"	 (S)-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona		

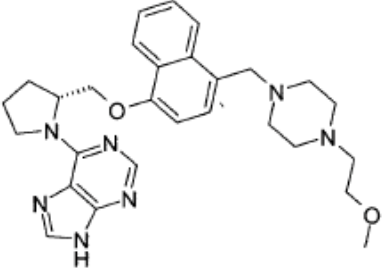
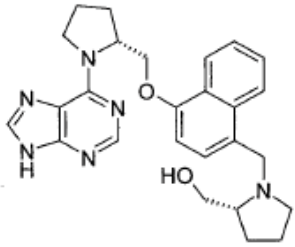
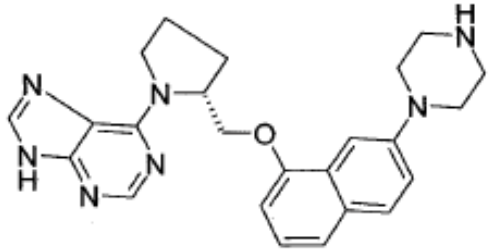
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A98"	 N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-naphthalen-1-yl}-acetamida		
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.23 (s, 1H), 8.18 (br. m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.03 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.52 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.1 Hz), 3.20 (m, 3H), 2.24 (m, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.41 (m, 4H), 1.32 (m, 2H).			
"A99"	 N-(1-metil-1H-pirazol-3-ylmethyl)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-acetamida	117-119	1.466 min [511.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (br. m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.28 (br. d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.07 (br. m, 1H), 7.03 (br. m, 1H), 6.04 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 5.48 (br. m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.53 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 9.1 Hz), 4.27 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.24 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (m, 1H).			
"A100"	 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-acetamida	Descomposición desde 145°	1.652 min [491.2]

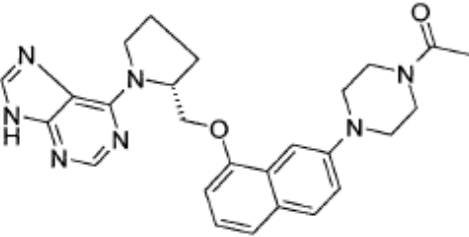
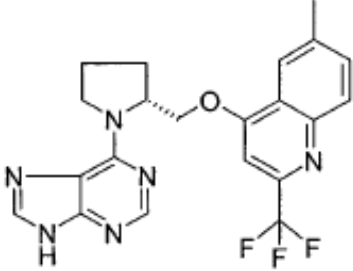
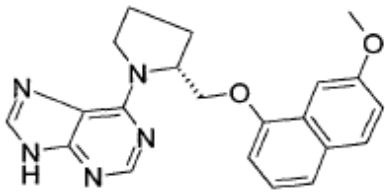
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A101"	 N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-formamida	Descomposición desde 190°	1.511 min [514.2]
"A102"	 N-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-formamida	206-207	1.568 min [497.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.00 (br. s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (br. s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (br. d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.54 - 7.49 (m, 3H), 7.23 (br. s, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 6.03 (br. s, 1H), 5.36 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.49 (dd, 1H, J = 2.9 Hz, J = 9.0 Hz), 4.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (m, 3H), 2.07 (m, 1H).			
"A103"	 6-[(R)-2-(2-benzotiazol-2-il-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	165-166	1.903 min [429.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.98 (br. s, 1H), 8.44 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz), 8.27 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.55 (ddd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 7.3 Hz, J = 9.3 Hz), 7.52 (m 2H), 7.45 (ddd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 7.3 Hz, J = (8.0 Hz)), 7.17 (ddd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 6.6 Hz, J = 7.9 Hz), 5.51 (br. m, 1H), 4.95 (br. m, 1H), 4.68 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, J = 9.1 Hz), 4.25 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 3.84 (br. m 1H), 2.21 (m, 3H), 2.05 (m, 1H).			

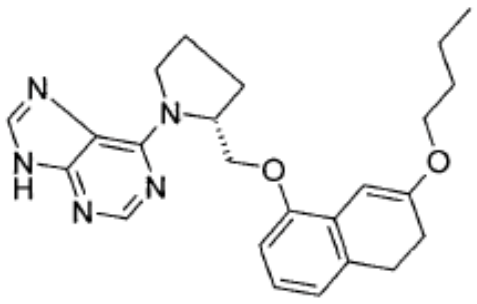
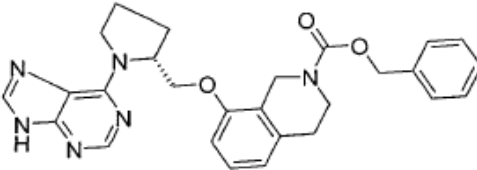
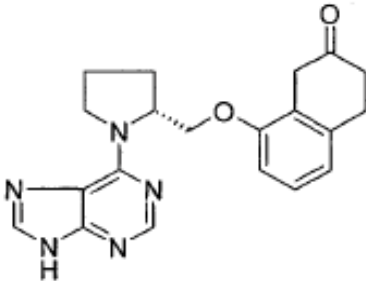
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A104"	 6-[(R)-2-(Imidazo[1,2-a]piridin-8-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	115-117	1.105 min [336.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (m, 2H), 5.36 (br. m, 1H), 4.82 (br. m, 1H), 4.47 (br. d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 9.1 Hz), 3.76 (br. m, 1H), 2.31 (m 1H), 2.14 (m, 2H), 2.02 (m, 1H).			
"A105"	 6-cloro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-trifluormetil-quinolina	230-231	1.955 min [449.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.02 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (m, 3H), 7.98 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 9.0 Hz), 7.81 (m, 1H), 5.53 (br. m, 1H), 4.94 (br. m, 1H), 4.75 (dd, 1H, J = 4.4 Hz, J = 10.1 Hz), 4.47 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 10.1 Hz), 3.99 (m, 1H), 2.19 (m 3H), 2.07 (m, 1H).			
"A106"	 6-[(R)-2-[7-(4-bencil-piperazin-1-il)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina	78-80	1.687 min [520.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.94 (br. s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (br. s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.37 - 7.29 (m, 8H), 7.15 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.95 (br. s, 1H), 5.47 (br. m, 1H), 4.89 (m 1H), 4.43 (br. dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 9.3 Hz), 4.20 (br. m, 1H), 3.84 (br. m, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.25 (br. m, 3H), 2.06 (br. m, 1H).			

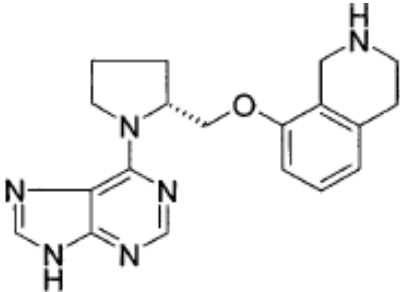
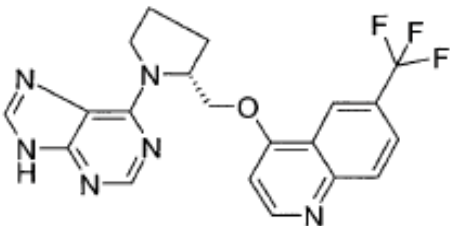
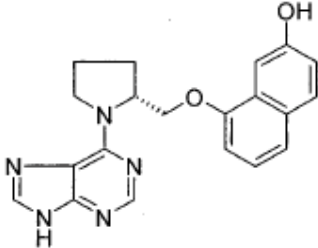
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺]*
"A107"	 Acido 6-dimetilamino-4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-sulfónico		1.173 min [469.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.93 (br. s, 1H), 8.63 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.47 (s, 1H), 5.69 -5.03 (br. m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.85 (br. m, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.6 (br. m, 4H).			
"A108"	 Naftaleno-1-il-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetil]-amina		1.721 min [345.2]
"A109"	 1-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina	201-202	1.656 min [347.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.94 (br. s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.88 (d, 1H, 8.1 Hz), 7.76 (ddd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 7.1 Hz, J = 8.1 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 5.21 (br. m, 1H), 4.72 (dd, 1H, J = 3.8 Hz, J = 10.5 Hz), 4.67 (dd, 1H, J = 6.3 Hz, J = 10.5 Hz), 3.97 (br. m, 2H), 2.22 (br. m, 3H), 2.05 (br. m, 1H).			

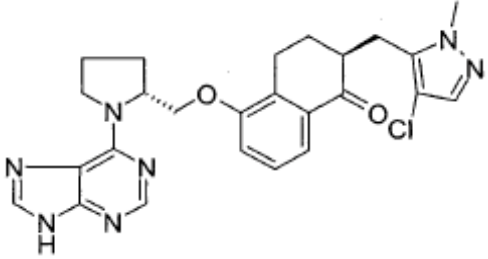
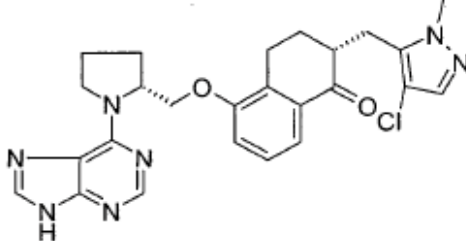
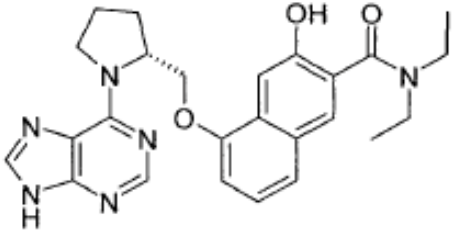
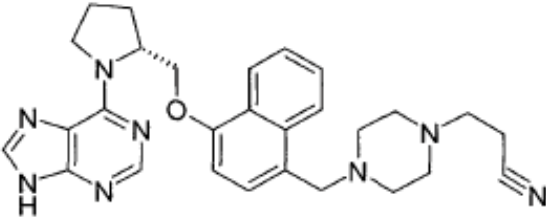
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺]*
"A110"	 6-((R)-2-[4-(4-Propil-piperazin-1-ilmetil)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il)-9H-purina	145-147	1.370 min [486.4]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.13 (br. m, 1H), 4.49 (dd, 1H, J = 2.9 Hz, J = 8.9 Hz), 4.25 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.98 (br. m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.39 (br. m, 4H), 2.26 (br. m, 6H), 2.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.07 (br. m, 1H), 1.39 (hex, 2H, J = 7.3 Hz), 1.10 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 0.83 (t, 3H, J = 7.3 Hz).			
"A111"	 1-(4-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona	150-152	1.370 min [486.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.16 (br. s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, J = 7.0 Hz, J = 8.0 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.99 (br. s, 1H), 5.19 (br. m, 1H), 4.50 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, J = 9.3 Hz), 4.26 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 4.16 (br. m, 1H), 3.78 (d, 2H, J = 2.1 Hz), 3.61 (m, 3H), 3.36 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.24 (br. m, 3H), 2.08 (br. m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (m, 3H).			
"A112"	 6-((R)-2-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il)-9H-purina	170-172	1.381 min [512.4]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.98 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.14 (br. s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.97 (br. s, 1H), 4.91 (br. m, 1H), 4.49 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, J = 9.2 Hz), 4.25 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.99 (br. m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.39 (m, 8H), 2.24 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).			

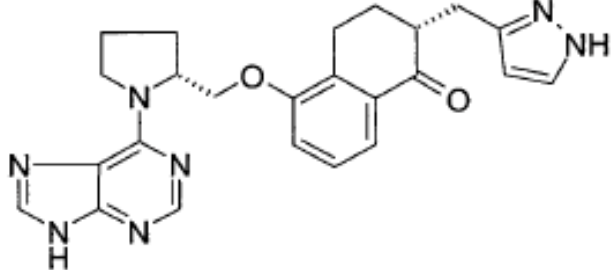
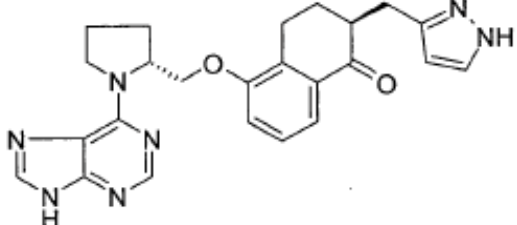
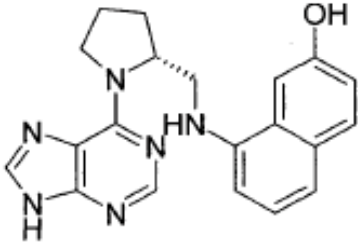
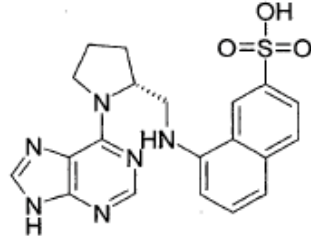
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A113"	 6-((R)-2-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-naftaleno-1-iloximetil}-pirrolidin-1-il)-9H-purina	210-212	1.363 min [502.2]
"A114"	 ((R)-1-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-pirrolidin-2-il)-metanol	137-139	1.378 min [459.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 8.30 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, J = 8.3 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.14 (br. m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, 8.3 Hz), 6.96 (br. m, 1H), 5.19 (br. m, 1H), 4.48 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.83 (br. m, 1H), 3.54 (d, 1H, J = 12.5 hz), 3.49 (dd, 1H, J = 4.3 Hz, J = 9.9 Hz), 3.18 (s, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.56 (m, 3H).			
"A115"	 6-[(R)-2-(7-piperazin-1-il-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	100-101	1.485 min [430.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 9.0 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.13 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.94 (br. s, 1H), 5.21 (br. m, 1H), 4.43 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.3 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 6.4 Hz, J = 9.3 Hz), 4.06 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (m, 1H).			

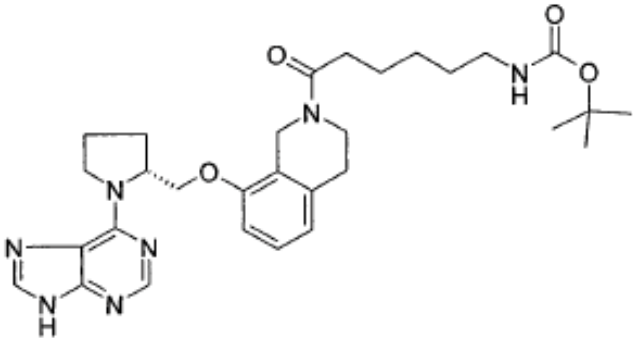
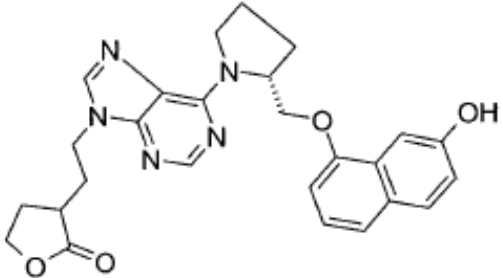
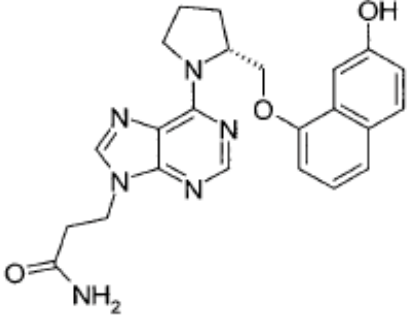
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A116"	 1-(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ylmetoxi]-naftaleno-2-yl}-piperazin-1-yl)-etanona	131.5-133	1.685 min [472.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.38 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.21 (br. m, 1H), 4.44 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, J = 9.1 Hz), 4.31 (m, 1H), 3.87 (br. m, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).			
"A117"	 6-metil-4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ylmetoxi]-2-trifluormetil-quinolina	245-246	1.869 min [429.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 13.02 (br. s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.87 (br. s, 1H), 7.72 (dd, 2H, J = 1.5 Hz, J = 8.5 Hz), 5.26 (br. m, 1H), 4.72 (dd, 1H, J = 4.1 Hz, J = 10.0 Hz), 4.45 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 10.0 Hz), 4.26 (br. m, 1H), 3.82 (br. m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (br. m, 3H), 2.07 (br. m, 1H).			
"A118"	 6-[(R)-2-(7-metoxi-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	140-141.5	1.830 min [376.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.42 (br. s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.23 (br. t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, J = 8.9 Hz), 7.04 (br. s, 1H), 5.21 (br. m, 1H), 4.49 (dd, 1H, J = 2.9 Hz, J = 9.2 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, J = 9.2 Hz), 4.19 (br. m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.26 (br. m, 3H), 2.08 (br. m, 1H).			

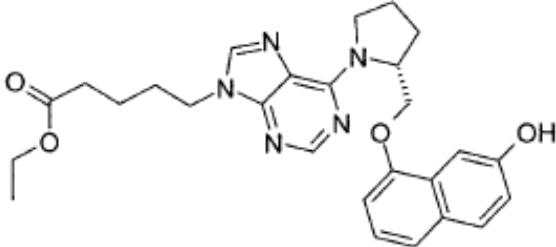
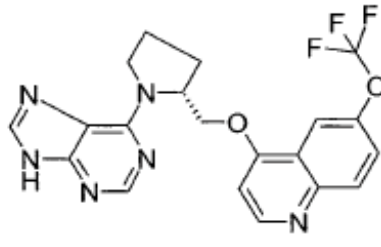
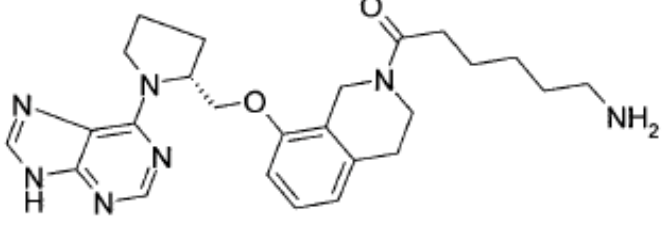
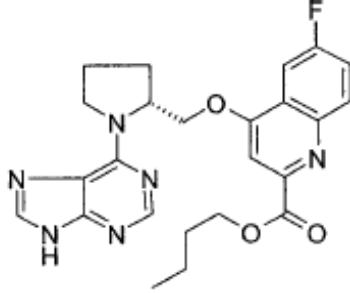
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A119"	 6-[(R)-2-(7-butoxy-5,6-dihidro-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	92-94	2.207 min [420.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.94 (br. s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.80 (br. m, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.74 (s, 1H), 5.03 (br. m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.16 (br. m, 3H), 2.02 (br. m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz).			
"A120"	 benciléster de ácido 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	88-90	1.957 min [485.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.59 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.11 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.91 (br. m, 1H), 6.74 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.14 (s, 2H), 4.74 (br. m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.11 (br. m, 3H), 1.91 (br. m, 1H).			
"A121"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-2-ona	140.5-142	1.590 min [364.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.93 (br. m, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.05 (br. m, 1H), 4.30 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 9.3 Hz), 4.08 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, J = 9.3 Hz), 3.76 (br. m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.46 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 7.7 Hz), 2.15 (br. m, 3H), 2.03 (br. m, 1H).			

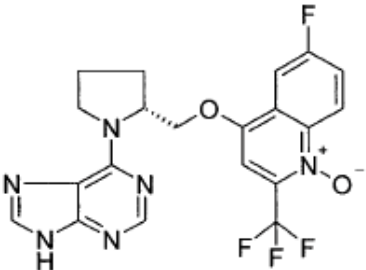
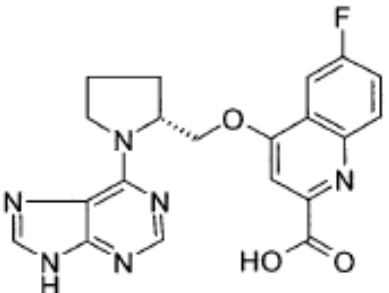
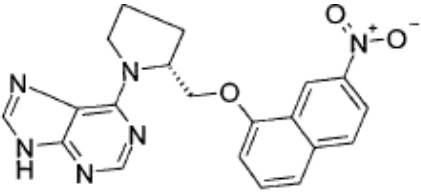
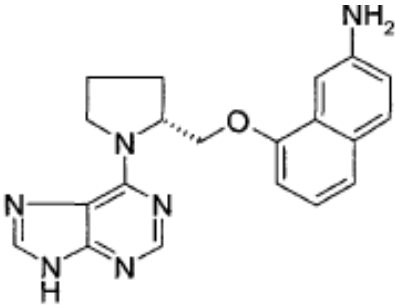
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A122"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	85-87	1.231 min [351.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.01 (br. t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.78 (br. m, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 5.02 (br. m, 1H), 4.27 (dd, 1H, J = 2.8, J = 9.1 Hz), 4.09 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, J = 9.1 Hz), 3.67 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.15 (br. m, 3H), 2.02 (br. m, 1H).			
"A123"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-6-trifluormetil-quinolina	139-140	1.380 min [415.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.98 (br. s, 1H), 8.88 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.36 (br. s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.8 Hz), 7.39 (br. s, 1H), 5.26 (br. m, 1H), 4.65 (dd, 1H, J = 4.2 Hz, J = 9.7 Hz), 4.42 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, J = 9.7 Hz), 3.93 (br. m, 2H), 2.21 (br. m, 3H), 2.08 (br. m, 1H).			
"A124"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ol	146.5-148	1.648 min [362.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ⁶ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 9.74 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.12 (br. t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz), 6.93 (br. s, 1H), 5.15 (br. m, 1H), 4.46 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, J = 9.1 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, J = 9.1 Hz), 3.85 (br. m, 2H), 2.25 (br. m, 3H), 2.08 (br. m, 1H).			

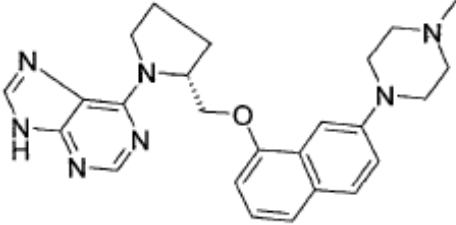
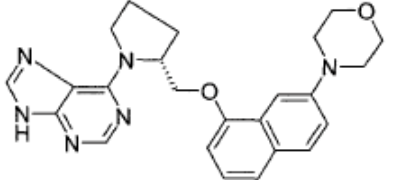
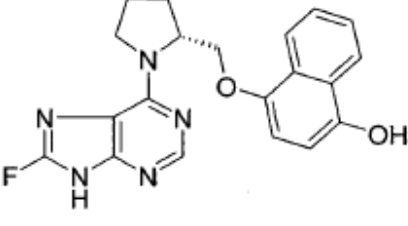
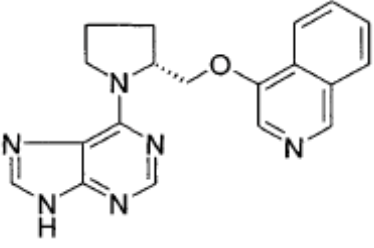
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A125"	 (S)-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona		
"A126"	 (R)-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona		
"A127"	 3-hidroxi-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-carboxílico-dietilamida		1.643 min [461.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.96 (br. s, 1H), 10.04 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.17 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.03 (br. m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.20 (m, 4), 1.00 (m, 2H).			
"A128"	 3-(4-{[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-piperazin-1-il)-propionitrilo		1.399 min [497.2]

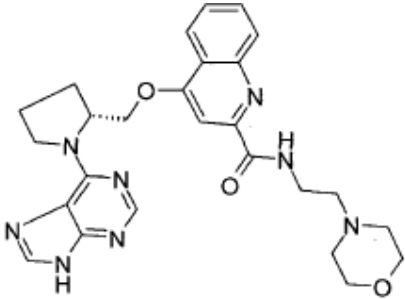
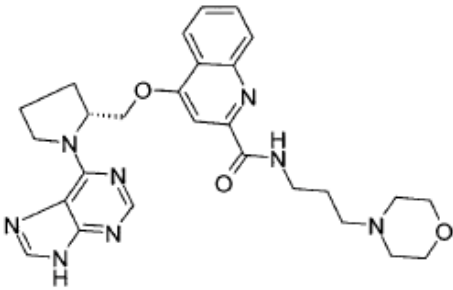
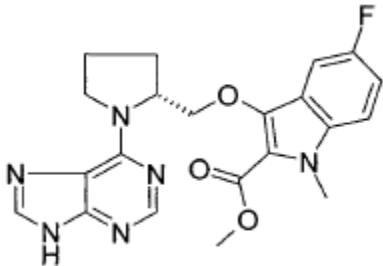
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A129"	 (R)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-(1H-pirazol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona		
"A130"	 (S)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-(1H-pirazol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona		
"A131"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino-naftaleno-2-ol		
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.97 (br. s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.37 (br. s, 1H), 8.13 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.29 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 7.9 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 8.7 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.33 (br. m, 1H), 4.86 (br. m, 1H), 4.18 (br. m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).			
"A132"	 Ácido 8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino-naftaleno-2-sulfónico		

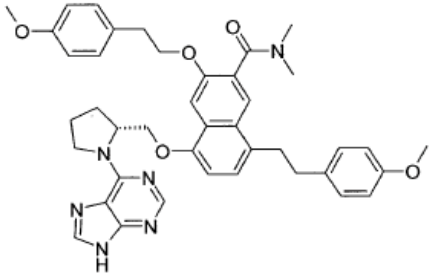
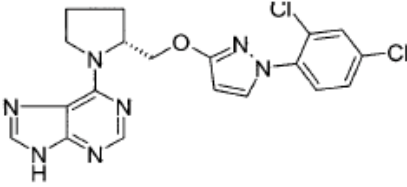
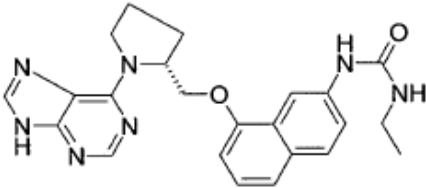
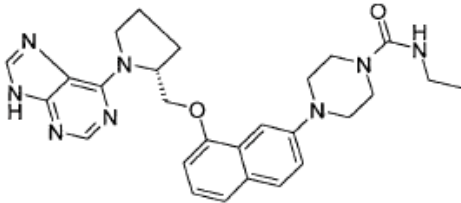
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
	¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8.58 (br. s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, J = 8.5Hz), 7.30 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.15 (br. s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.86 (br. m, 1H), 4.19 (br. m, 1H), 3.77 (br. m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.01 (m, 2H).		
"A133"	 tert-butilester de ácido (6-oxo-6-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-hexil)-carbámico	82-83.5	2.039 min [564.3] [§]
"A134"	 3-(2-{6-[(R)-2-(7-hidroxi-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-etil)-dihidro-furan-2-ona		2.012 min [474.2] [§]
"A135"	 3-{6-[(R)-2-(7-hidroxi-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-propionamida		1.737 min [433.2] [§]

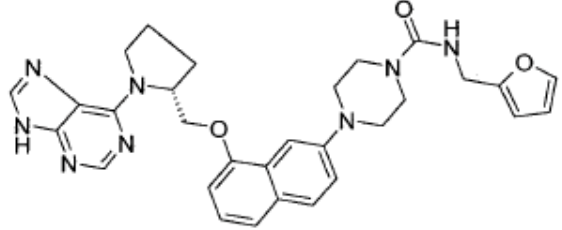
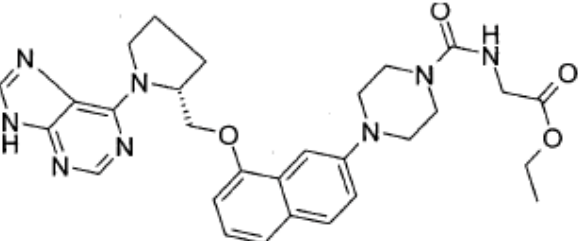
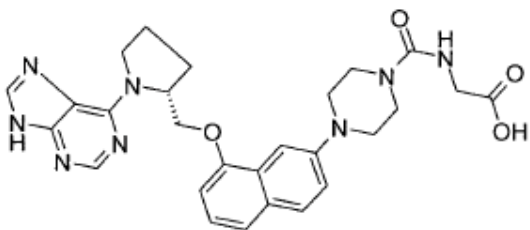
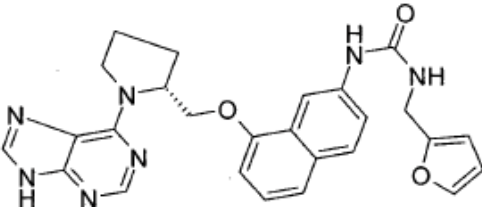
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺] [*]
"A136"	 etiléster de ácido 5-{6-[(R)-2-(7-hidroxi-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-pentanoico		2.190 min 490.2] [§]
"A137"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-6-trifluormetoxi-quinolina	111-112	1.443 min [431.2]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.98 (br. s, 1H), 8.77 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.89 (br. m, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, J = 9.1 Hz), 7.29 (br. m, 1H), 5.16 (br. m, 1H), 4.62 (dd, 1H, J = 3.8 Hz, J = 9.7 Hz), 4.41 (dd, 1H, J = 7.4 Hz, J = 9.7 Hz), 3.93 (br. m, 2H), 2.20 (br. m, 3H), 2.07 (br. m, 1H).			
"A138"	 6-amino-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-hexan-1-ona	76-78	1.372 min [464.3] [§]
"A139"	 Butiléster de ácido 6-fluoro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxílico	108-109	2.154 min [465.2] [§]

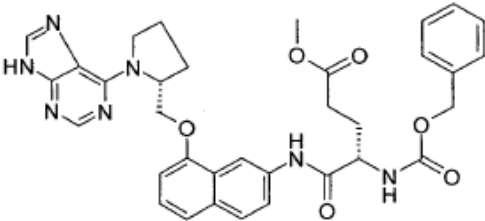
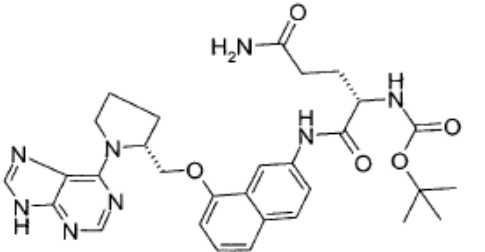
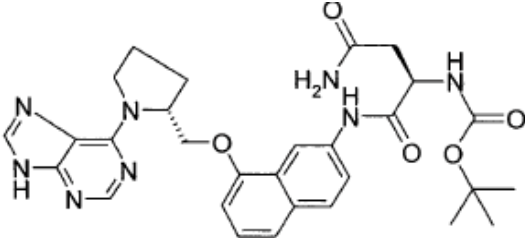
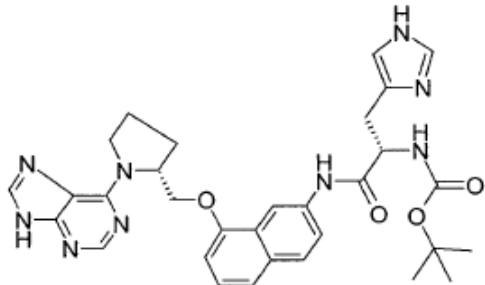
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺] [§]
"A140"	 1-óxido de 6-fluoro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-trifluormetil-quinolina	232-233	2.303 min [449.1] [§]
"A141"	 Ácido 6-fluoro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxílico	197-198	1.382 min [409.1] [§]
"A142"	 6-[(R)-2-(7-nitro-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina		2.020 min [391.1] [§]
"A144"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilamina		

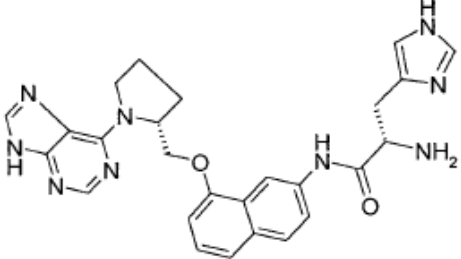
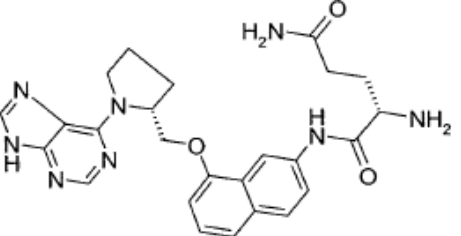
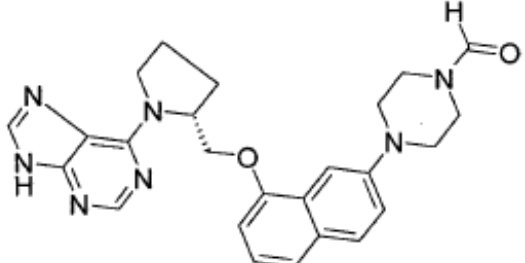
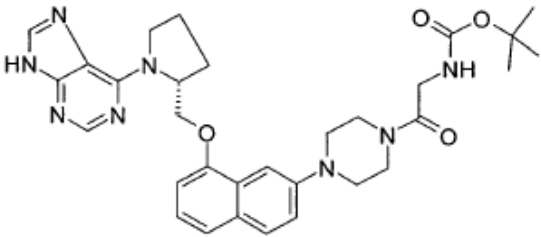
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺] [*]
"A145"	 6-[(R)-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina	108-110	1.439 Min ^s [444.2]
"A146"	 6-[(R)-2-(7-morfolin-4-il-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina	210-211	1.917 Min ^s [431.2]
"A147"	 4-[(R)-1-(8-fluoro-9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ol	110-112	2.434 Min ^s [380.1]
"A148"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina	157-158.5	1.318 Min ^s [347.1]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.86 (br. s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.09 (m, 3H), 7.78 (ddd, 1H, J = 0.9 Hz, J = 7.0 Hz, J = 8.0 Hz), 5.12 (br. m, 1H), 4.60 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, J = 9.3 Hz), 2.55 (br. m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.06 (m, 1H).			

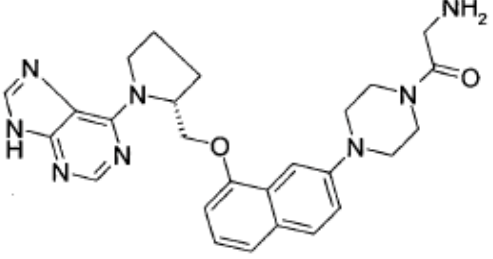
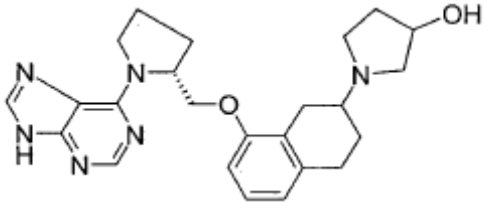
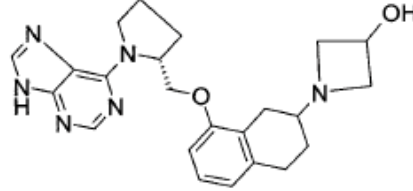
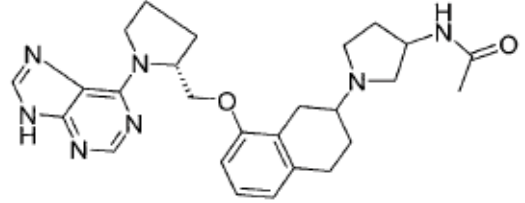
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A149"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(2-morfolin-4-il-etil)-amida	136-138	2.32** 1.299 min ^{\$} [503.3]
"A150"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(3-morfolin-4-il-propil)-amida	173-174	2.37** 1.356 min ^{\$} [517.3]
"A151"	 metiléster de 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico	170-171	1.975 Min ^{\$} [425.1]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.94 (br. s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 4.3 Hz, J = 9.2 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, J = 9.2 Hz), 7.22 (dt, 1H, J = 2.5 Hz, J = 9.2 Hz), 5.13 (br. m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.20 (br. m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.16 (m, 3H), 1.97 (br. m, 1H).			

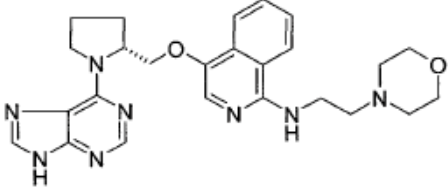
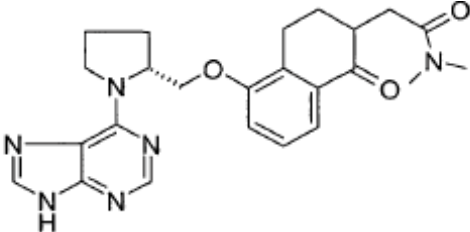
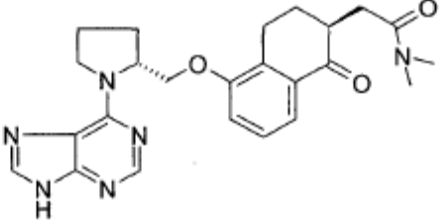
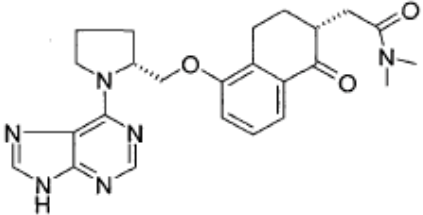
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A152"	 3-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-8-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-carboxi-dimetilamida		
"A153"	 6-[(R)-2-[1-(2,4-dichloro-fenil)-1H-pirazol-3-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina	147-149	1.988 min ^s [430.1]
¹ H RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 12.95 (br. s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (br. s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.73 (br. m, 1H), 4.26 (br. m, 1H), 3.99 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.67 (br. m, 2H), 2.10 (br. m, 3H), 1.99 (br. m, 1H).			
"A154"	 1-etil-3-[8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il]-urea	160-162	1.702 min ^s [432.2]
"A155"	 4-[8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il]-piperazin-1-carboxi-etilamida	141.5-143	1.840 min ^s [501.3]

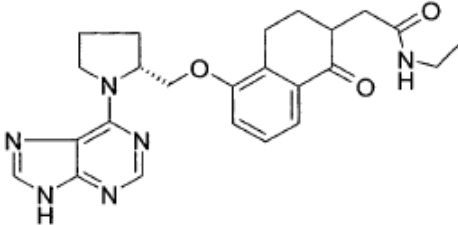
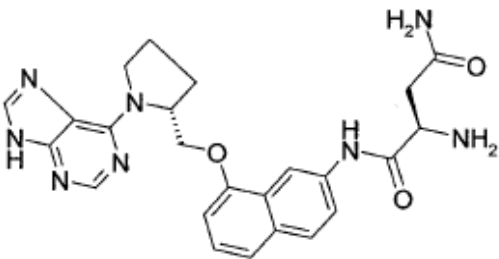
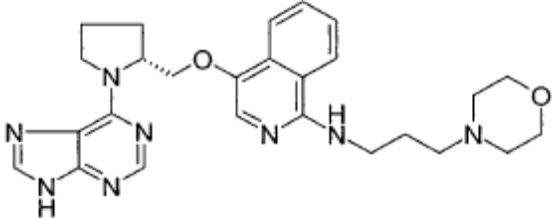
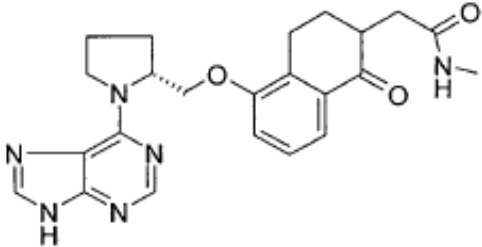
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺]*
"A156"	 4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carboxi-(furan-2-ilmetil)-amida	136-137	1.974 min ^s [553.3]
"A157"	 etiléster de ácido [(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carbonil)-amino]-acético	130-131	1.881 min ^s [559.3]
"A158"	 Acido [(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carbonil)-amino]-acético	210	1.748 min ^s [531.3]
"A159"	 1-furan-2-ilmetil-3-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-urea	141-143	1.981 min ^s [484.2]

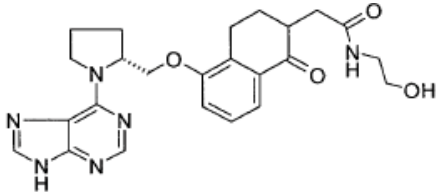
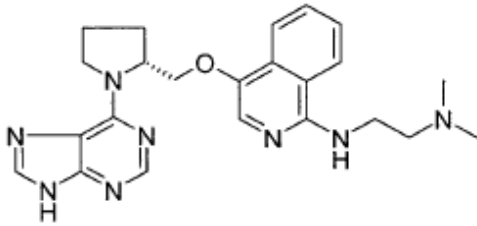
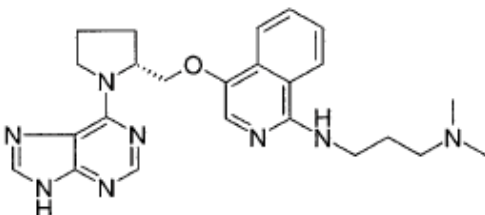
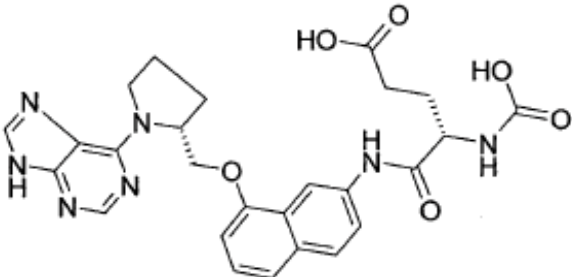
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A160"	 metiléster de ácido (S)-4-benciloxycarbonilamino-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoil}-butírico	122-124	
"A161"	 tert.-butiléster de ácido ((S)-3-Carbamoil-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoil}-propil)-carbámico	146-148	1.867 min ^s [589.3]
"A162"	 tert.-butiléster de ácido ((R)-2-Carbamoil-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoil}-etil)-carbámico	157-160	1.864 min ^s [575.3]
"A163"	 tert.-butil éster de ácido ((S)-2-(1H-imidazol-4-il)-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoil}-etil)-carbámico	181-182	1.793 min ^s [598.3]

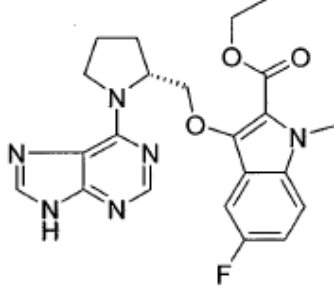
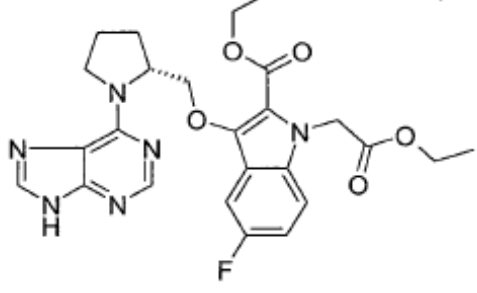
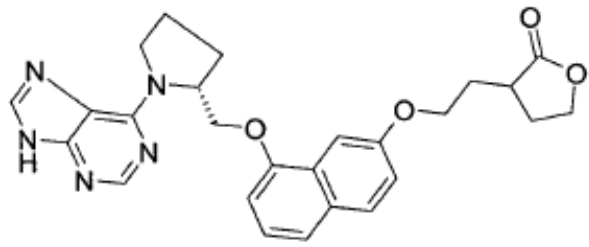
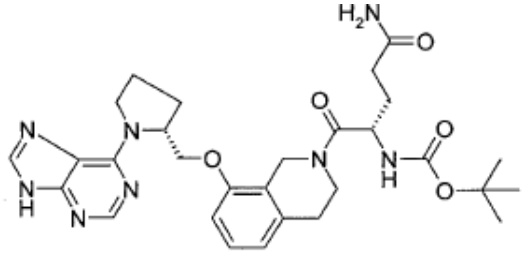
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A164"	 (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-propionamida * HCl	210 (Desc.)	1.333 min [498.2]
"A165"	 (S)-2-amino-pentan-5-amida-1-({8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-amida) * HCl	210-212	1.441 min ^s [489.2]
"A166"	 4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carbaldehído	134-135	1.829 min ^s [458.2]
"A167"	 tert.-butiléster de ácido [2-oxo-2-(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-il)-etil]-carbámico	140-141	2.150 min ^s [587.3]

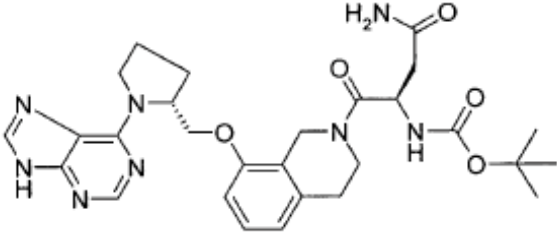
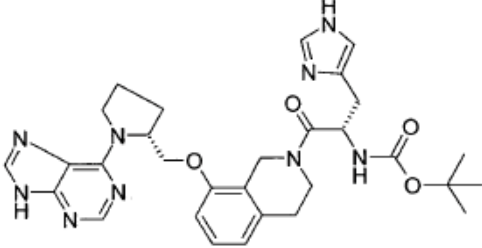
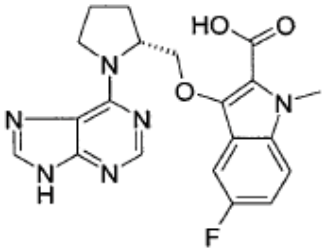
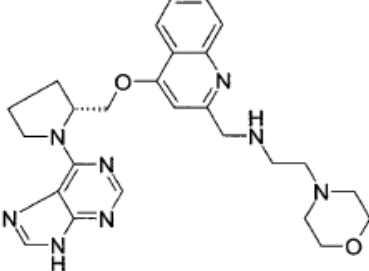
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺]*
"A168"	 2-amino-1-(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-il)-etanolona	247-249	1.546 min ^s [487.3]
"A169"	 1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-pirrolidin-3-ol	73-75	1.370 min ^s [435.3]
"A170"	 1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-azetidin-3-ol	295-297	1.359 min ^s [421.2]
"A171"	 N-(1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-pirrolidin-3-il)-acetamida	163-164.5	1.398 min ^s [476.3]

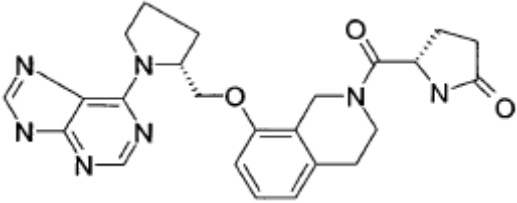
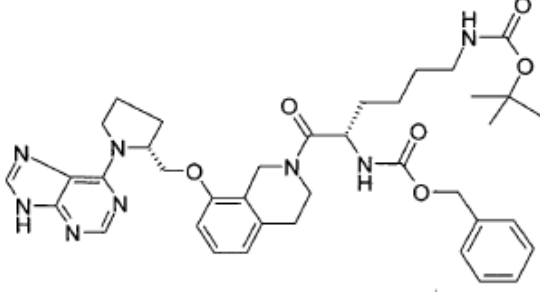
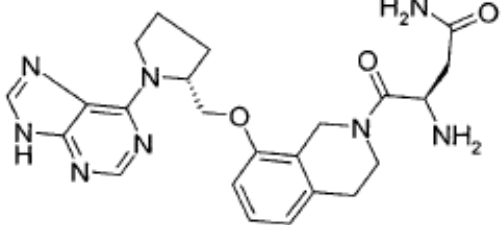
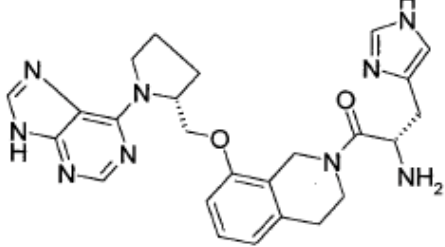
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A172"	 (2-morfolin-4-il-etil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolin-1-il}-amina	87-88	1.295 min ^s [475.2]
"A173"	 N,N-dimetil-2-{1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida	79-81.5	1.657 min ^s [449.2]
"A174"	 N,N-dimetil-2-{(S)-1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida		
"A175"	 N,N-dimetil-2-{(R)-1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida		

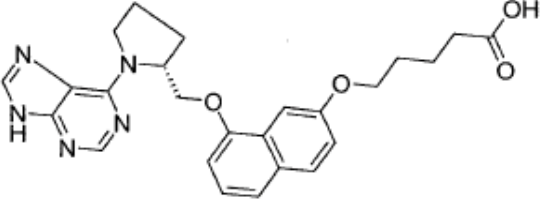
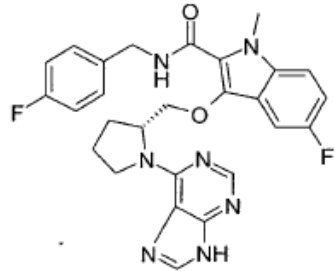
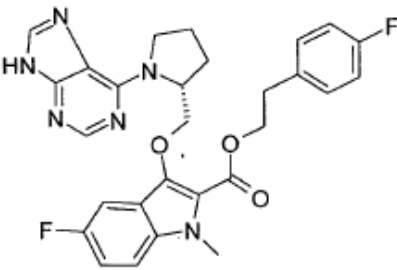
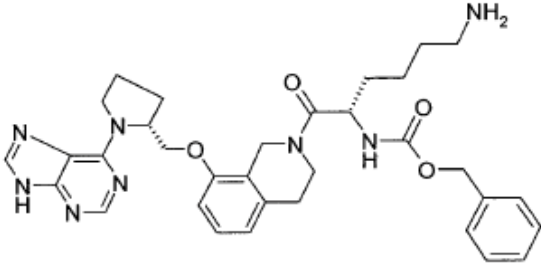
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A176"	 N-etil-2-{1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-il}-acetamida	93-95	1.613 min ^s [449.2]
"A177"	 (R)-2-amino-N1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-succinamida		
"A178"	 (3-morfolin-4-il-propil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolin-1-il}-amina	73-75	1.222 min ^s [489.3]
"A179"	 N-metil-2-{1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida	97-98	1.551 min ^s [435.2]

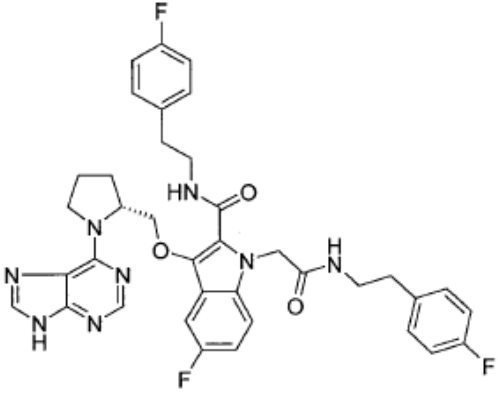
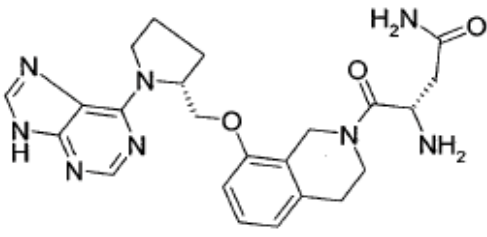
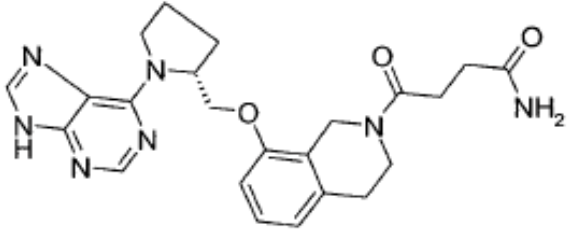
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A180"	 N-(2-hidroxi-etil)-2-{1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida	101-103	1.474 min ^s [465.2]
"A181"	 N,N-dimetil-N'-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolin-1-il}-etan-1,2-diamina	63-65	1.261 min ^s [433.2]
"A182"	 N,N-dimetil-N'-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolin-1-il}-propano-1,3-diamina	74-75	1.255 min ^s [447.2]
"A183"	 Acido (S)-4-carboxiamino-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoyl}-butírico	176-178	1.653 min ^s [534.2]

No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A184"	 Etiléster de ácido 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico	132-134	2.095 min ^s [439.2]
"A185"	 Etiléster de ácido 1-etoxicarbonilmetil-5-fluoro-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico	178-180	2.110 min ^s [511.2]
"A186"	 3-(2-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-iloxi}-etil)-dihidro-furan-2-ona		2.075 Min ^s [474.2]
"A187"	 Tert.-butilester de ácido((S)-3-Carbamoil-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil}-propil)-carbámico	78-80	1.737 min ^s [579.3]

No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A188"	 Tert.-butiléster de ácido ((R)-1-carbamoylmetil-2-oxo-2-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbámico	82-83.5	1.738 min ^s [565.3]
"A189"	 Tert.-butilester de ácido ((S)-1-(1H-imidazo-4-ilmetil)-2-oxo-2-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbámico	93-95	1.587 min ^s [588.3]
"A190"	 Acido 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico		1.750 min ^s [411.1]
"A191"	 (2-morfolin-4-il-etil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-ilmetil}-amina		1.339 min ^s [489.2]

No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A192"	 (S)-5-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-propan-1-one	112-113	1.565 min ^s [462.2]
"A193"	 Tert.-butilester de ácido ((S)-5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-6-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-hexil)-carbámico	94-96	2.305 min ^s [713.4]
"A194"	 (R)-3-amino-4-oxo-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-butanamide	123-124	1.295 min ^s [465.3]
"A195"	 (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-propan-1-one	93-94	1.194 min ^s [488.2]

No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺]*
"A196"	 Acido 5-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-iloxi}-pentanoico	>299	2.024 min ^s [462.2]
"A197"	 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxi-4-fluoro-bencilamida	135-137	2.274 min [518.2]
"A198"	 2-(4-fluoro-fenil)-etiléster de ácido 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico	197-199	2.339 min ^s [532.2]
"A199"	 Benciléster de ácido ((S)-5-amino-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil}-pentil)-carbámico	104-106	1.667 min ^s [613.3]

No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H] ⁺ *
"A200"	 5-fluoro-1-[[2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-metil]-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida		2.403 min ^{\$} [697.3]
"A201"	 (S)-3-amino-4-oxo-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-butiramida	103-104.5	1.290 min ^{\$} [465.2]
"A202"	 4-oxo-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-butiramida	102-104	1.527 min ^{\$} [450.2]

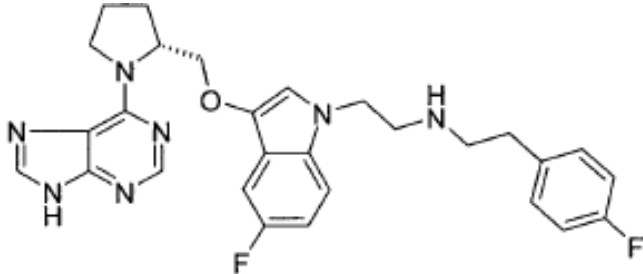
No. de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; tr; [M+H ⁺]*
"A203"	 [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-(2-{5-fluoro-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-indol-1-il}-etil)-amina	89-91	2.155 min ^s [518.2]

Tabla 1

Inhibición de MetAP-2			
IC ₅₀ de compuestos de acuerdo con la invención			
No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A1"	A	"A31"	
"A2"	A		
"A3"	A	"A33"	C
"A4"	A	"A34"	C
		"A35"	
"A6"		"A36"	
		"A37"	B
"A8"	B	"A38"	A
		"A39"	B
		"A40"	B
		"A41"	A
"A12"	B	"A42"	B
		"A43"	B

Inhibición de MetAP-2			
IC ₅₀ de compuestos de acuerdo con la invención			
No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A14"	B	"A44"	A
"A15"	A	"A45"	C
		"A46"	C
		"A47"	B
"A18"	C	"A48"	A
"A19"		"A49"	B
"A20"		"A50"	A
		"A51"	A
		"A52"	
"A23"	C	"A53"	A
		"A54"	
"A25"	B	"A55"	A
"A26"	C	"A56"	B
		"A57"	A
"A28"	B	"A58"	A
		"A59"	C
"A30"	C	"A60"	A
No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A61"	C	"A81"	A
"A62"	B	"A82"	A
"A63"	B	"A83"	A

Inhibición de MetAP-2			
IC ₅₀ de compuestos de acuerdo con la invención			
No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A64"	C	"A84"	A
"A65"	A	"A85"	A
"A66"	A	"A86"	A
"A67"	A	"A87"	A
"A68"	A	"A88"	A
"A69"	B	"A89"	A
"A70"	A		
"A71"	A		
"A72"	B	"A92"	A
"A73"	B	"A93"	A
		"A94"	A
"A75"	B	"A95"	A
		"A96"	A
"A77"	B	"A97"	A
		"A98"	A
		"A99"	A
"A80"	A	"A100"	A
"A101"	A	"A121"	B
"A102"	A	"A122"	A
"A103"	B	"A123"	A
"A104"	B	"A124"	B
"A105"	A	"A125"	A

Inhibición de MetAP-2			
IC ₅₀ de compuestos de acuerdo con la invención			
No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A106"	C	"A126"	A
"A107"	B	"A127"	A
"A108"	C	"A128"	A
"A109"	A	"A129"	A
"A110"	A	"A130"	A
"A111"	A	"A131"	C
"A112"	A	"A132"	C
"A113"	A	"A133"	B
"A114"	A	"A134"	B
"A115"	A	"A135"	C
"A116"	A	"A136"	C
"A117"	A	"A137"	A
"A118"	A	"A138"	A
"A119"	B	"A139"	A
"A120"	B	"A140"	A

No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A141"	A	"A161"	B
"A142"	A	"A162"	B
		"A163"	B
"A144"	A	"A164"	B
"A145"	B	"A165"	B

ES 2 694 754 T3

No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A146"	A	"A166"	A
"A147"	B	"A167"	B
"A148"	A	"A168"	B
"A149"	C	"A169"	B
"A150"	A	"A170"	A
"A151"	A	"A171"	B
"A152"	C	"A172"	B
"A153"	A	"A173"	A
"A154"	B	"A174"	A
"A155"	B	"A175"	A
"A156"	B	"A176"	A
"A157"	B	"A177"	B
"A158"	C	"A178"	B
"A159"	B	"A179"	A
"A160"	C	"A180"	A
No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A181"	A	"A191"	A
"A182"	A	"A192"	A
"A183"	C	"A193"	C
"A184"	C	"A194"	A
"A185"	C	"A195"	A
"A186"	B	"A196"	C
"A187"	B	"A197"	C

No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀	No. de compuesto	Enzima de IC ₅₀
"A188"	B	"A198"	C
"A189"	B	"A199"	B
"A190"	C	"A200"	C
		"A201"	B
		"A202"	B
		"A203"	C
IC ₅₀ : 10 nM - 1 µM = A 1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C			

Los siguientes ejemplos se refieren a los fármacos:

Ejemplo A: frascos para inyección

- 5 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de disodio, en 3 l de agua destilada dos veces a la que se ajustó el pH a 6,5 con ácido clorhídrico 2 N, es filtrada en condiciones de esterilidad, empacada en frascos para inyección, liofilizada bajo condiciones de esterilidad y cerrada en condiciones de esterilidad. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se coloca en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta el pH a 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza bajo radiación. Esta solución puede ser usada en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: pomada

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, de la forma corriente hasta dar comprimidos, de modo que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: grageas

- 25 De manera análoga al Ejemplo E se preparan comprimidos, se recubren a continuación de manera corriente con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: cápsulas

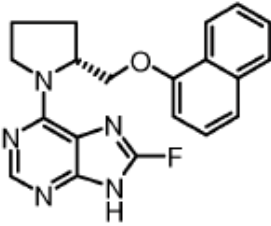
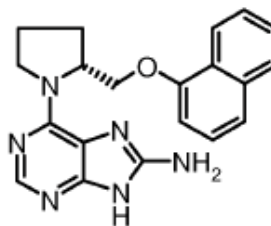
Se empacan de la manera corriente 2 kg de principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: ampollas

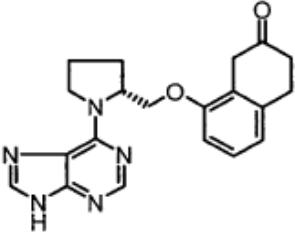
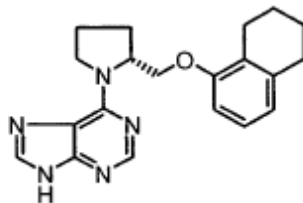
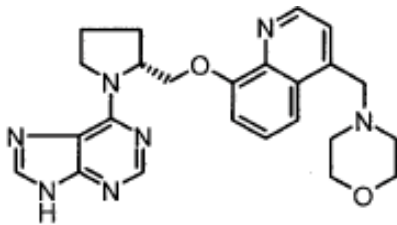
- 5 Se filtra en condiciones estériles una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en 60 l de agua destilada dos veces, se empaca en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

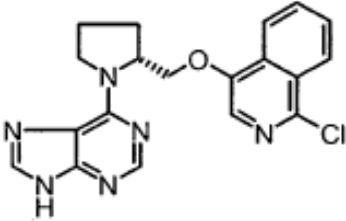
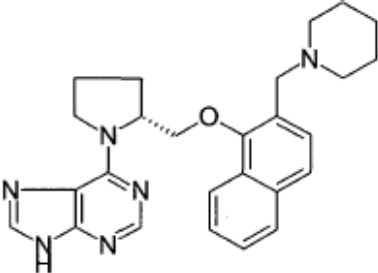
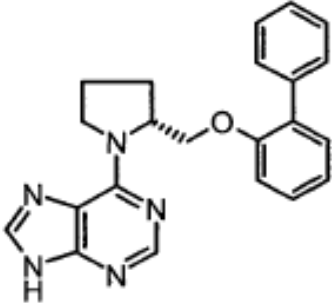
REIVINDICACIONES

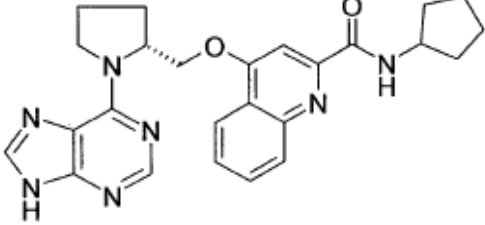
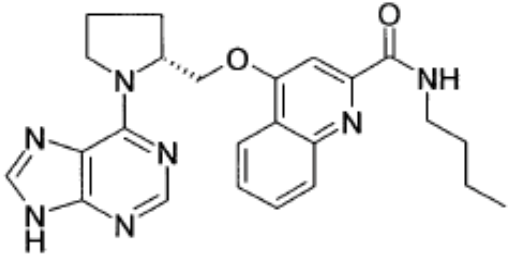
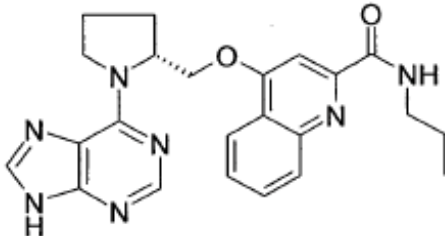
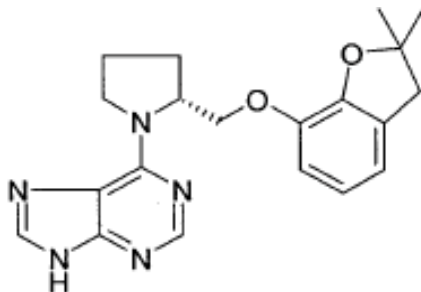
1. Compuestos elegidos de entre el grupo de

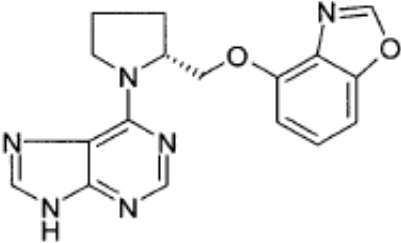
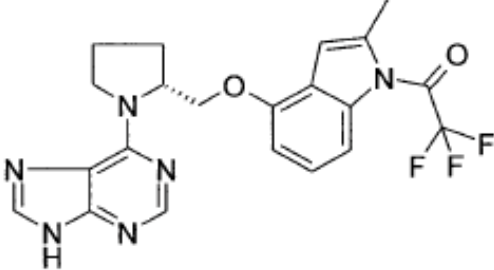
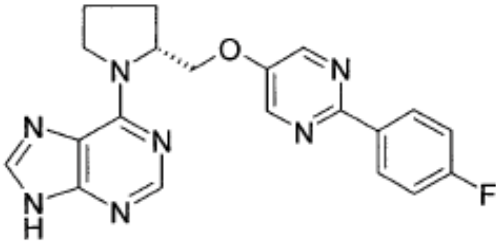
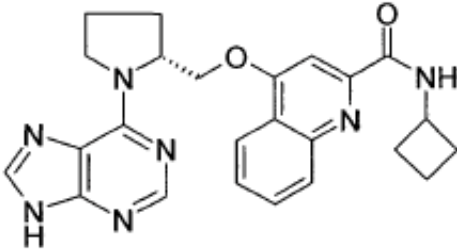
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A1"	6-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A2"	4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-carbaldehído
"A3"	6-[(R)-2-(4-morfolin-4-ilmetil-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A4"	6-[(R)-2-(4-butoximetil-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A6"	Morfolin-4-il-(4-{2-[-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-il]-etil}-naftaleno-1-il)-metanona
"A8"	6-[(R)-4,4-difluoro-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A12"	6-[(R)-2-((E)-2-Naftaleno-1-il-vinil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A14"	4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-ciclopropilamida
"A15"	2-[1-(1H-imidazol-4-il)-met-(Z)-iliden]-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A15.1"	2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A18"	8-bromo-6-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A19"	
"A20"	
"A23"	4-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-pirido[2,3-d]pirimidina

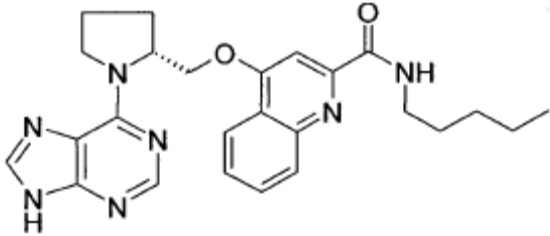
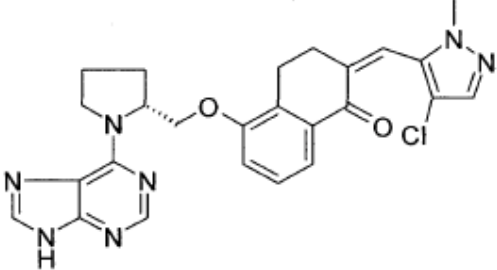
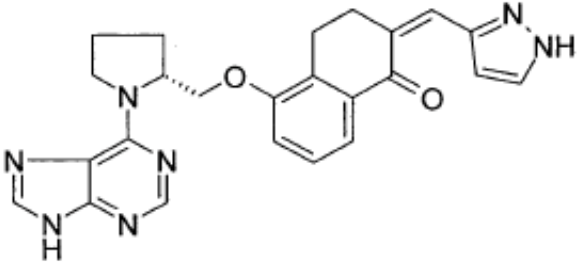
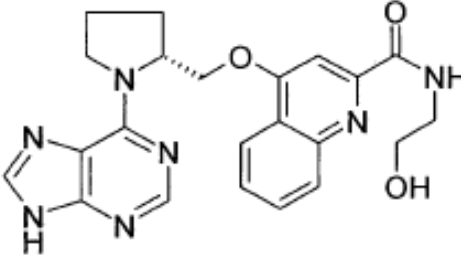
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A25"	6-[(R)-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-ilamina
"A26"	6-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A28"	6-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A30"	(3R,5R)-5-(naftaleno-1-iloximetil)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-3-ol
"A31"	6-[(R)-2,2-difluoro-5-(naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A33"	N-[6-(3-{2-[1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-trifluorometil-fenil}-ureidometil)-1H-bencimidazol-2-il]-acetamida
"A34"	4-[4-(3-{2-[1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-trifluorometil-fenil}-ureidometil)-fenoxi]-piridin-2-carboxi-metilamida
"A35"	4-[4-(3-{2-[1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-trifluorometil-fenil}-ureido)-fenoxi]-piridin-2-carboxi-metilamida
"A36"	4-[3-(3-{2-[1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-trifluorometil-fenil}-ureido)-fenoxi]-piridin-2-carboxi-metilamida
"A37"	6-[(R)-2-(dibenzofuran-3-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A38"	4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-9H-carbazol
"A39"	Etiléster de ácido 1-butil-2-metil-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-3-carboxílico
"A40"	6-[(R)-2-(1H-Indol-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A41"	1-{7-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-benzofuran-2-il}-etanona
"A42"	5-piperidin-1-ilmetil-8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina
"A43"	8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina
"A44"	5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina
"A45"	7-benciloxi-6-metoxi-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinazolin
"A46"	4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinazolina
"A47"	2-{2-[2-({4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-amino)-etoxi]-etoxi}-etilamina
"A48"	4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-metilamida

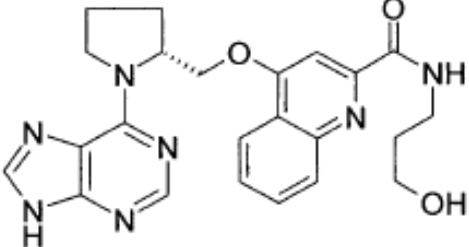
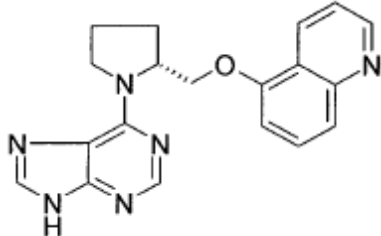
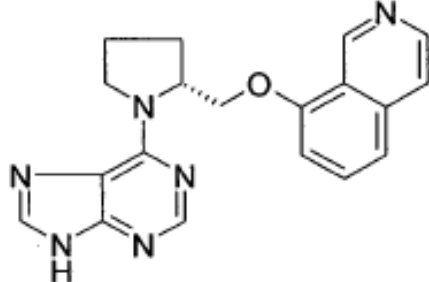
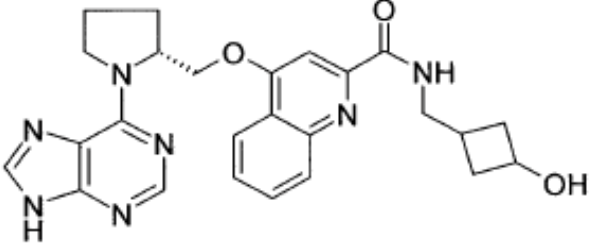
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A49"	2-metil-8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina
"A50"	4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-etilamida
"A51"	5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A52"	2-hidroximetilen-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A53"	Acido [1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-(2Z)-iliden]-acético
"A54"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-2-ona
"A55"	 6-[(R)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A56"	 4-morfolin-4-ilmetil-8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina

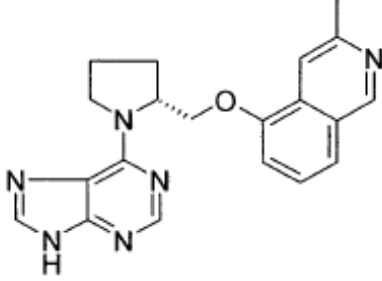
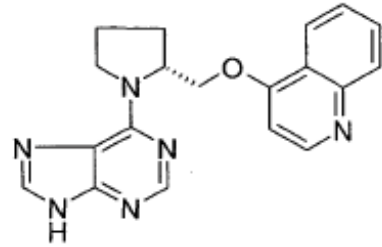
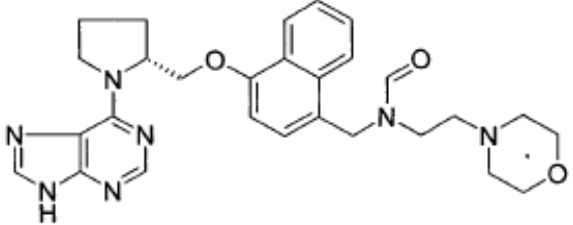
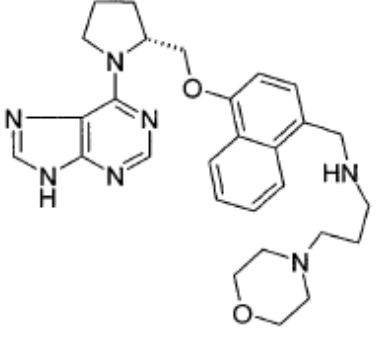
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A57"	 1-cloro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina
"A58"	6-[(R)-2-[5-(2-metoxi-etoxi)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A59"	2-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetil]-2H-isoquinolin-1-ona
"A60"	(2-morfolin-4-il-etil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-amina
"A61"	 6-[(R)-2-(2-piperidin-1-ilmetil-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A62"	 6-[(R)-2-(bifenil-2-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A63"	6-[(R)-2-(bifenil-3-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A64"	6-[(R)-2-(bifenil-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A65"	Metiléster de ácido 3-{5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-pirimidin-2-il}-benzoico
"A66"	N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-{5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-pirimidin-2-il}-benzamida
"A67"	N-metil-2-[1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-(2Z)-iliden]-acetamida

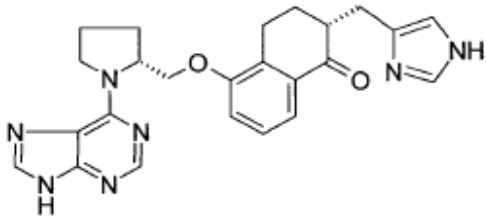
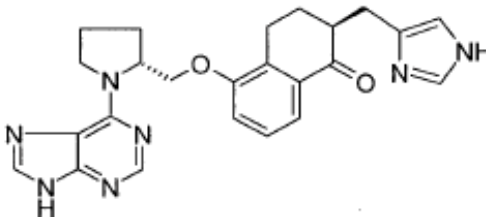
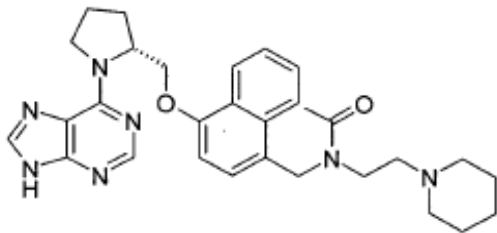
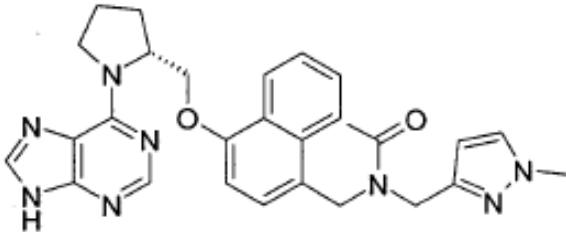
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A68"	4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(2-hidroxi-propil)-amida
"A69"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-ciclopentilamida
"A70"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-butilamida
"A71"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-propilamida
"A72"	 6-[(R)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina

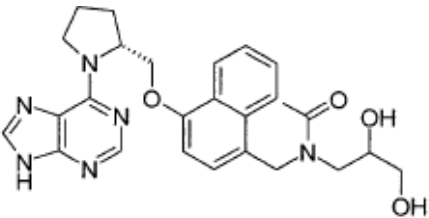
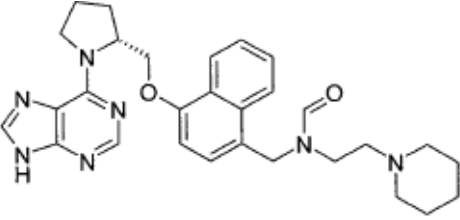
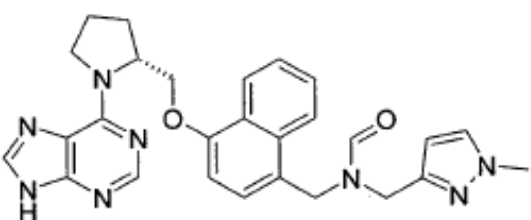
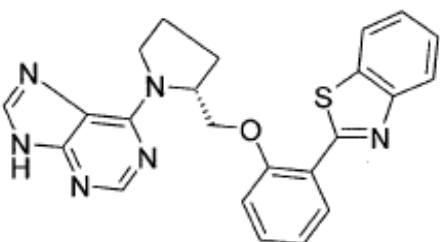
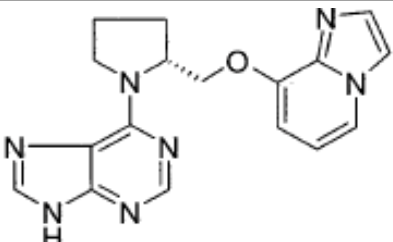
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A73"	 6-[(R)-2-(benzoxazol-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A75"	 2,2,2-trifluoro-1-{2-metil-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-indol-1-il}-etanona
"A77"	 6-{(R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-pirrolidin-1-il}-9H-purina
"A80"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-ciclobutilamida

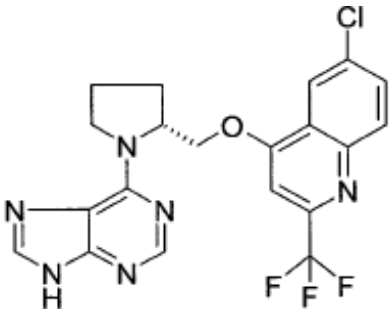
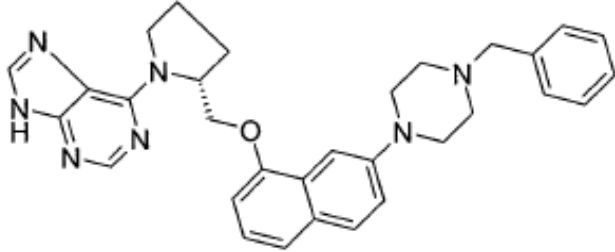
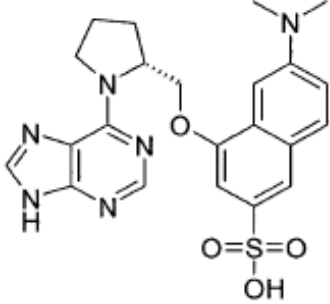
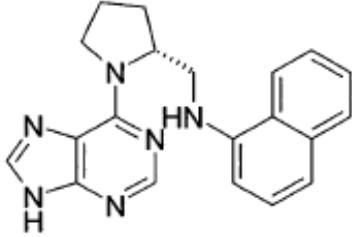
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A81"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-pentilamida
"A82"	 2-[1-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-met-(Z)-iliden]-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A83"	 5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-[1-(1H-pirazol-3-il)-met-(Z)-iliden]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A84"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(2-hidroxi-etil)-amida

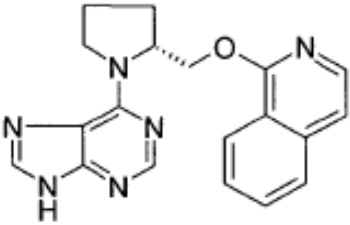
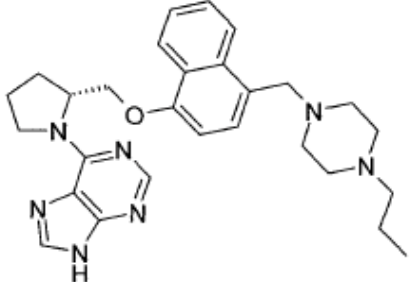
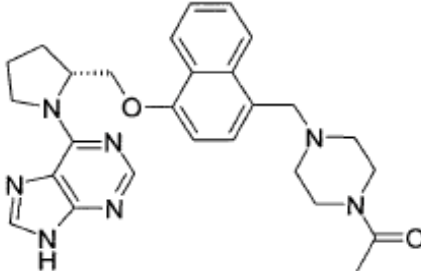
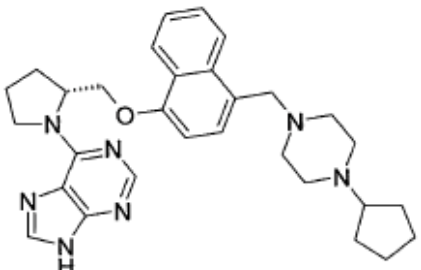
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A85"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(3-hidroxi-propil)-amida
"A86"	 5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina
"A87"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina
"A88"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-(3-hidroxi-ciclobutilmetil)-amida

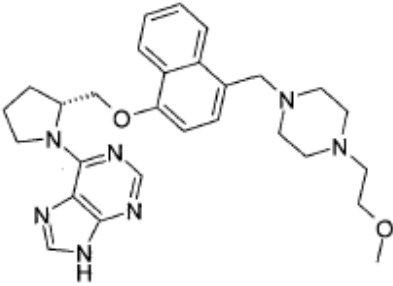
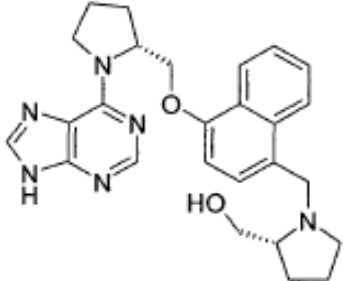
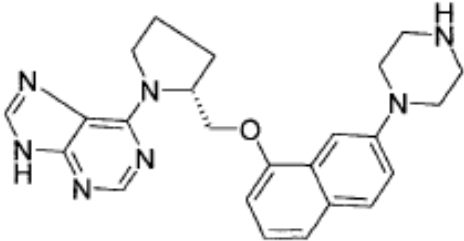
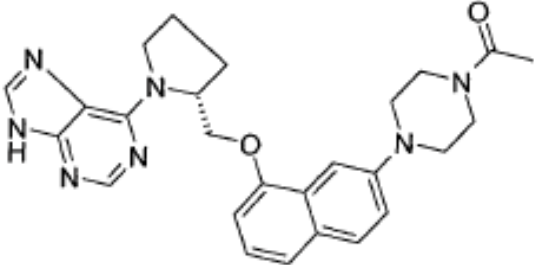
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A89"	 3-metil-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina
"A92"	N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-acetamida
"A93"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolina
"A94"	 N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-formamida
"A95"	 (3-morfolin-4-il-propil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-amina

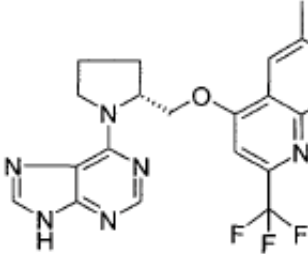
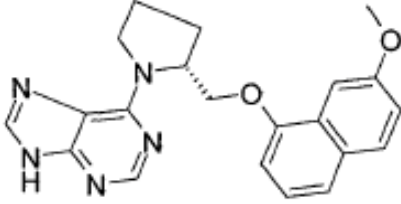
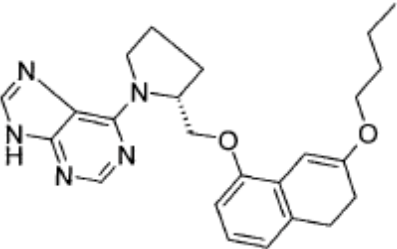
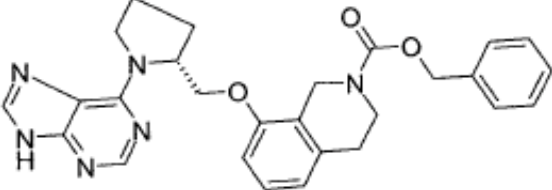
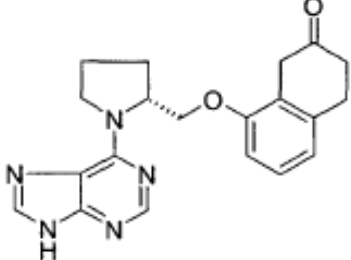
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A96"	 (R)-2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A97"	 (S)-2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A98"	 N-(2-piperidin-1-yl-etil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-acetamida
"A99"	 N-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-acetamida

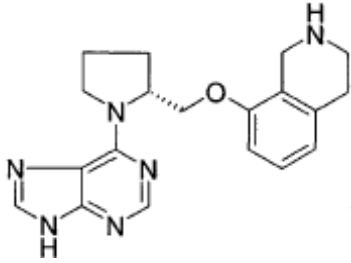
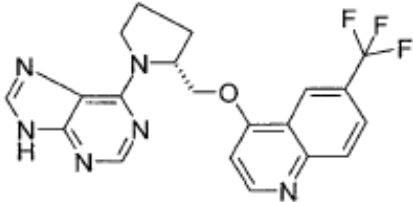
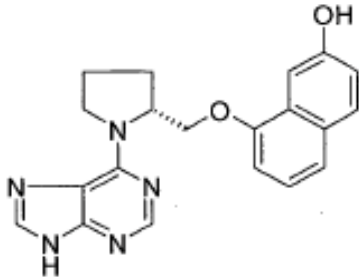
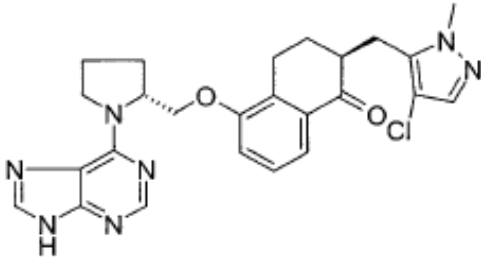
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A100"	 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-acetamida
"A101"	 N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-formamida
"A102"	 N-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-formamida
"A103"	 6-[(R)-2-(2-benzothiazol-2-il-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A104"	 6-[(R)-2-(Imidazo[1,2-a]piridin-8-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina

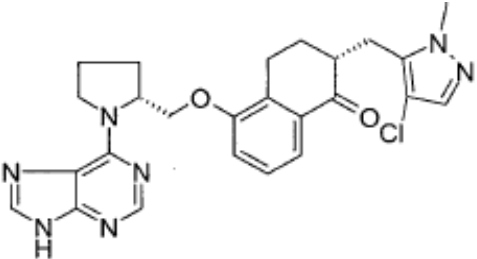
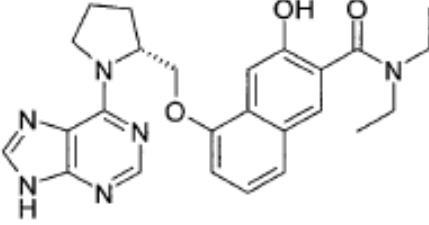
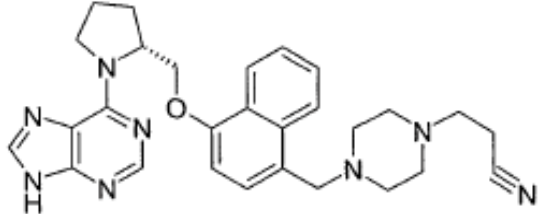
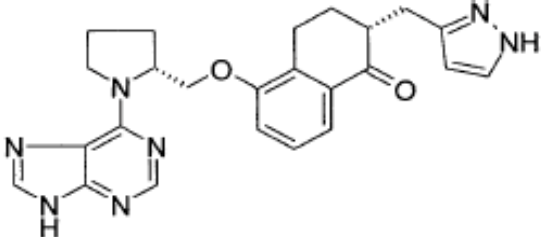
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A105"	 6-cloro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-trifluorometil-quinolina
"A106"	 6-[(R)-2-[7-(4-bencil-piperazin-1-il)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A107"	 Acido 6-dimetilamino-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-sulfónico
"A108"	 Naftaleno-1-il-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetil]-amina

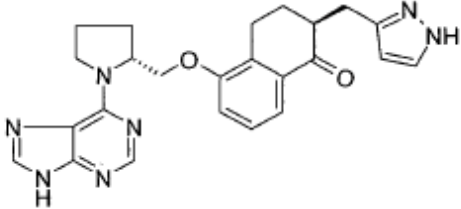
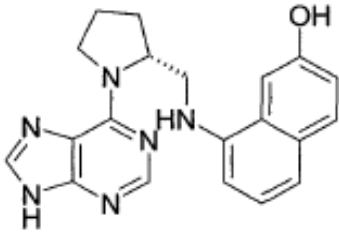
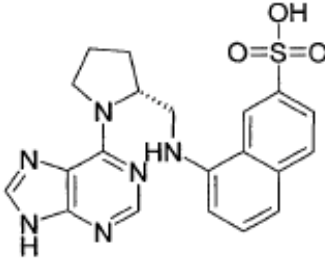
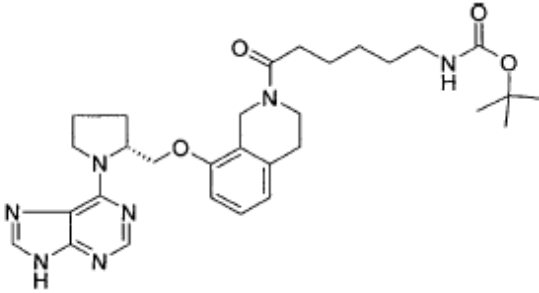
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A109"	 1-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolina
"A110"	 6-[(R)-2-[4-(4-Propil-piperazin-1-ilmetil)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A111"	 1-(4-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona
"A112"	 6-[(R)-2-[4-(4-Ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina

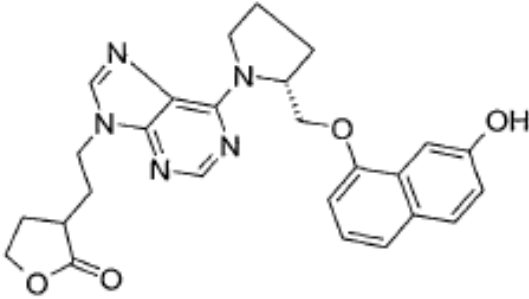
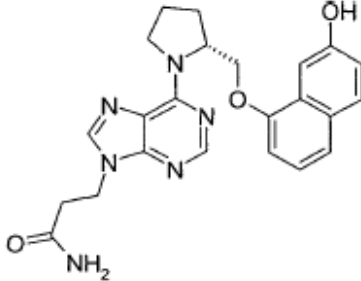
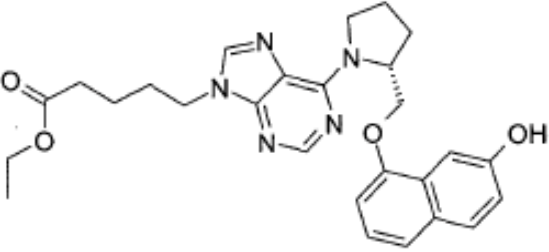
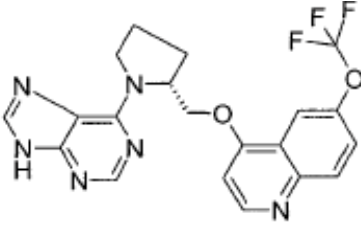
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A113"	 6-((R)-2-{4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-naftaleno-1-iloximetil}-pirrolidin-1-il)-9H-purina
"A114"	 ((R)-1-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-pirrolidin-2-il)-metanol
"A115"	 6-[(R)-2-(7-piperazin-1-il-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A116"	 1-(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-il)-etanona

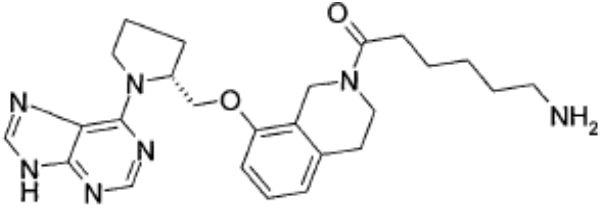
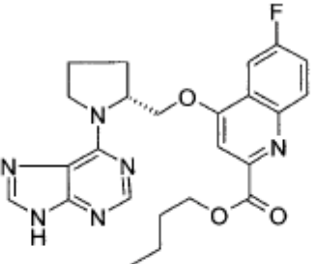
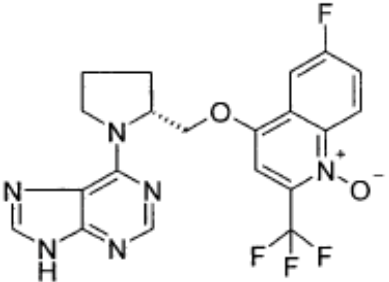
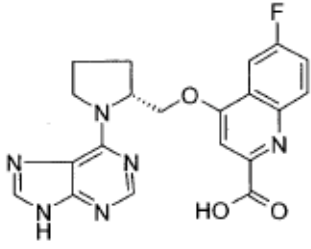
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A117"	 6-metil-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-trifluorometil-quinolina
"A118"	 6-[(R)-2-(7-metoxi-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"a119"	 6-[(R)-2-(7-butoxi-5,6-dihidro-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A120"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxi-benciléster
"A121"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-naftaleno-2-ona

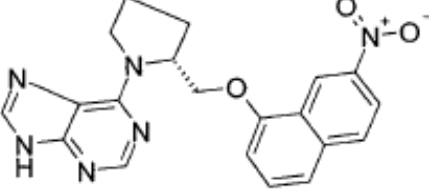
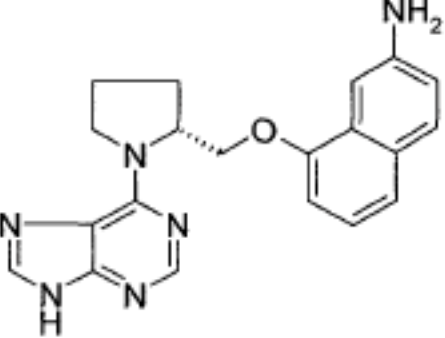
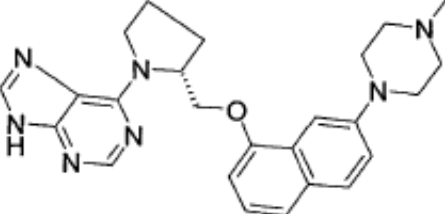
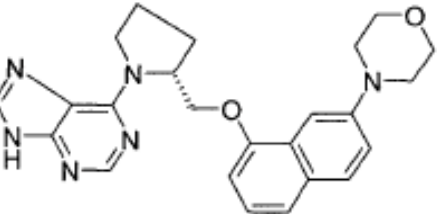
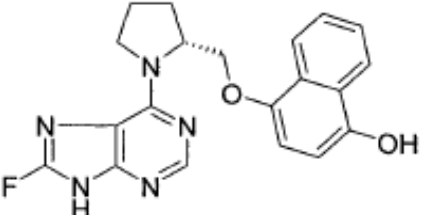
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A122"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina
"A123"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-6-trifluorometil-quinolina
"A124"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ol
"A125"	 (S)-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona

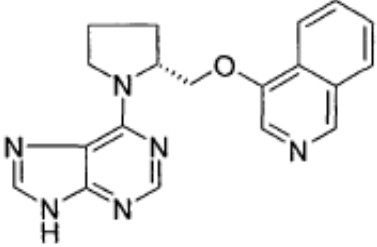
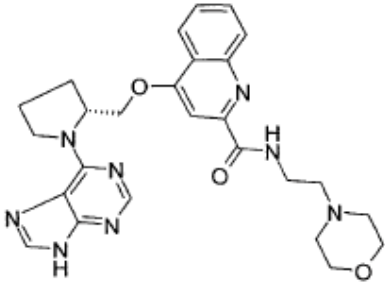
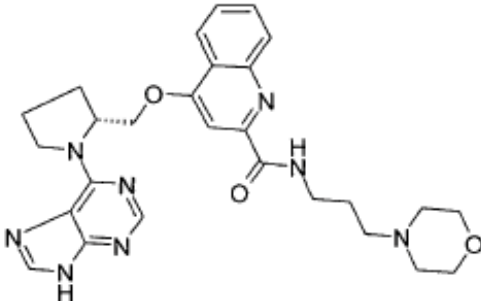
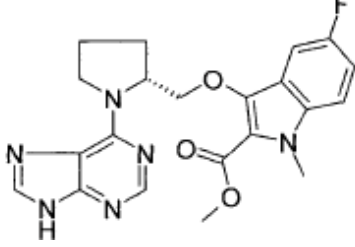
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A126"	 (R)-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A127"	 3-hidroxi-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-carboxi-dietilamida
"A128"	 3-(4-{[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ilmetil}-piperazin-1-il)-propionitrilo
"A129"	 (R)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-(1H-pirazol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona

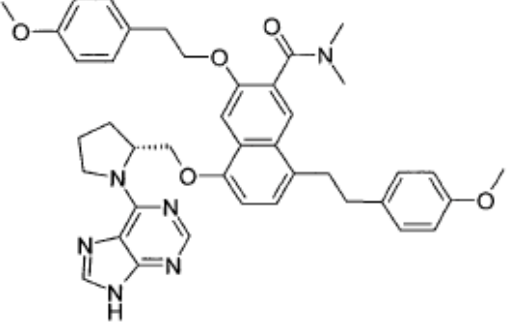
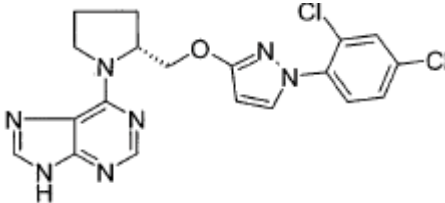
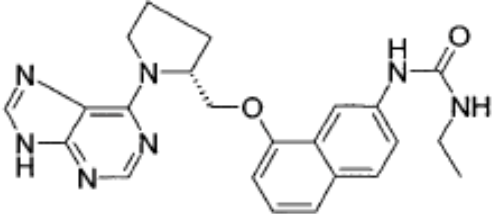
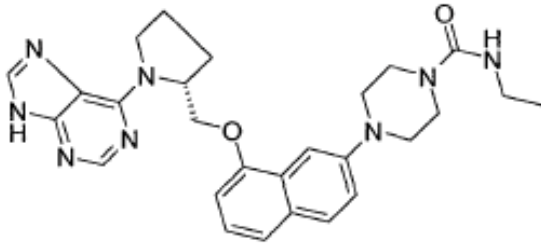
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A130"	 (S)-5-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-(1H-pirazol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona
"A131"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino-naftaleno-2-ol
"A132"	 Acido 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino-naftaleno-2-sulfónico
"A133"	 Tert.-butiléster de ácido (6-oxo-6-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-hexil)-carbámico

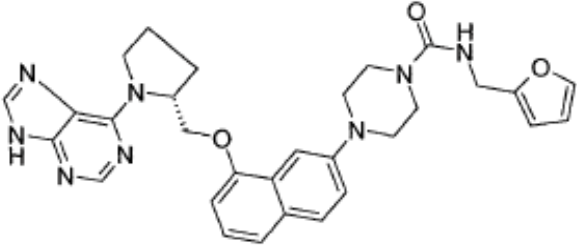
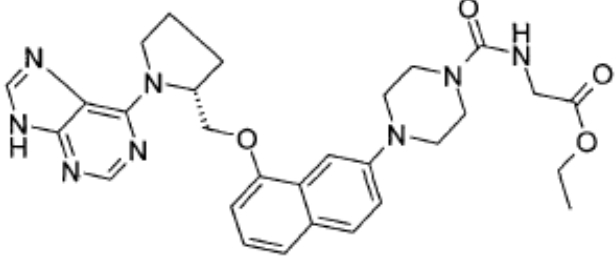
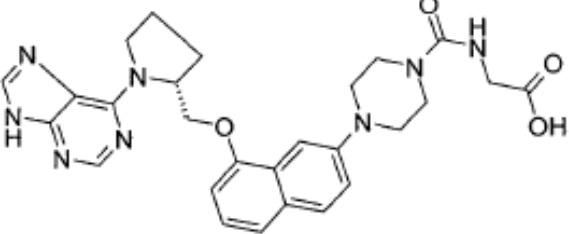
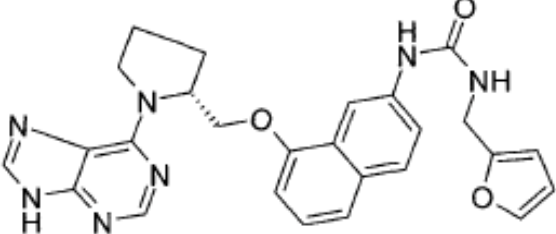
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A134"	 3-(2-{6-[(R)-2-(7-hidroxi-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-etil)-dihidro-furan-2-ona
"A135"	 3-{6-[(R)-2-(7-hidroxi-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-propionamida
"A136"	 Etiléster de ácido 5-{6-[(R)-2-(7-hidroxi-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-pentanoico
"A137"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-6-trifluorometoxi-quinolina

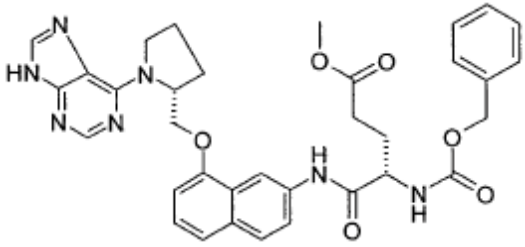
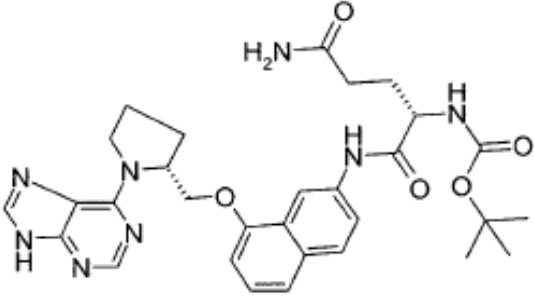
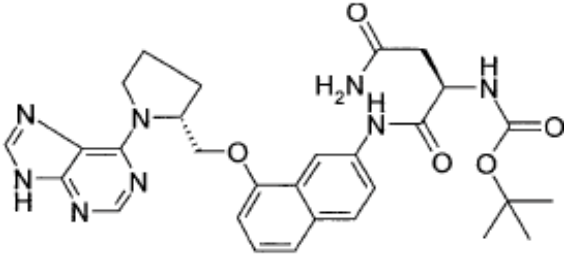
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A138"	 6-amino-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-hexan-1-ona
"A139"	 6-fluoro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxi-butiléster
"A140"	 -1-óxido de 6-fluoro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-trifluorometil-quinolina
"A141"	 Acido 6-fluoro-4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-carboxílico

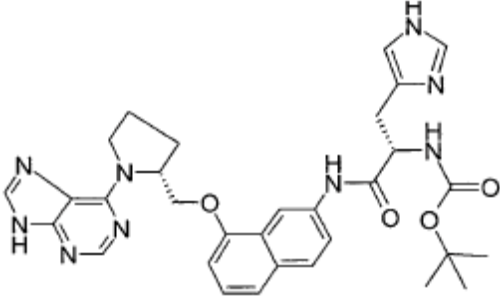
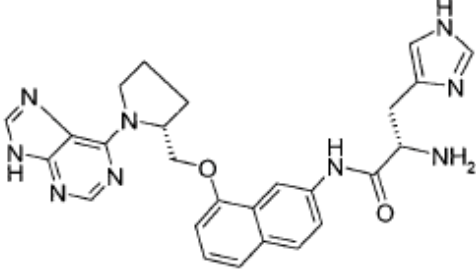
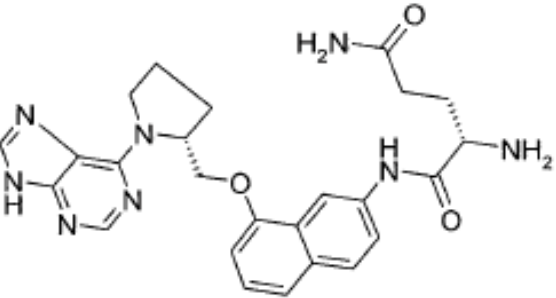
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A142"	 6-[(R)-2-(7-nitro-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A144"	 8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilamina
"A145"	 6-[(R)-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-naftaleno-1-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A146"	 6-[(R)-2-(7-morfolin-4-il-naftaleno-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A147"	 4-[(R)-1-(8-fluoro-9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-1-ol

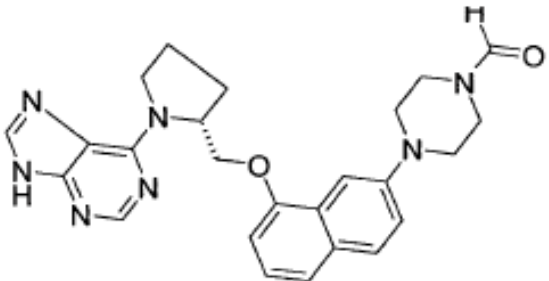
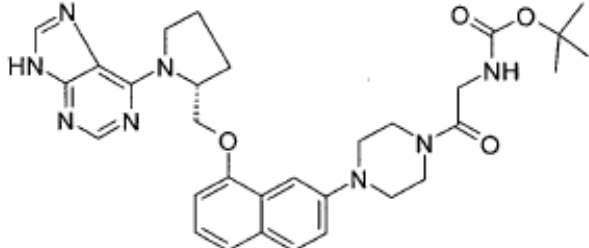
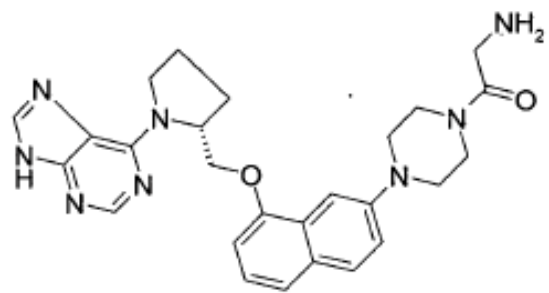
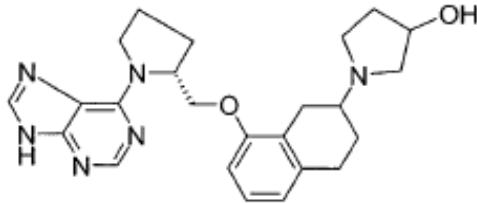
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A148"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-isoquinolina
"A149"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-quinolin-2-carboxy-(2-morfolin-4-il-etil)-amida
"A150"	 4-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-quinolin-2-carboxy-(3-morfolin-4-il-propil)-amida
"A151"	 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-1H-indol-2-carboxy-metiléster

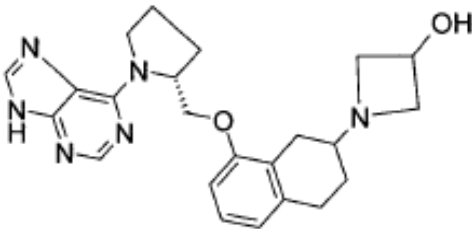
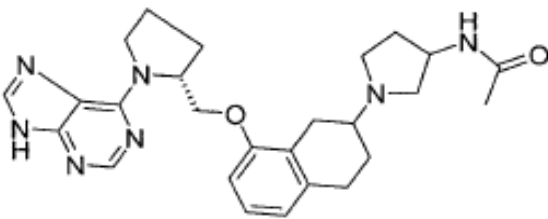
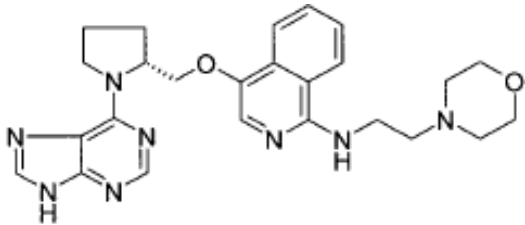
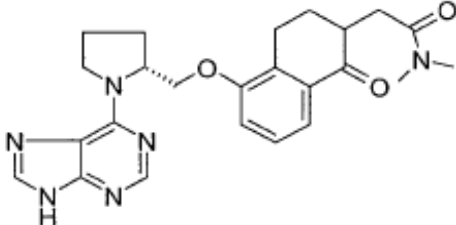
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A152"	 3-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-8-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-carboxi-dimetilamida
"A153"	 6-[(R)-2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-iloximetil]-pirrolidin-1-il]-9H-purina
"A154"	 1-etil-3-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-urea
"A155"	 4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carboxi-etilamida

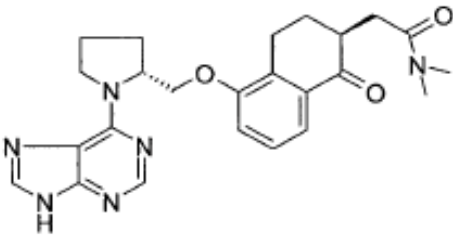
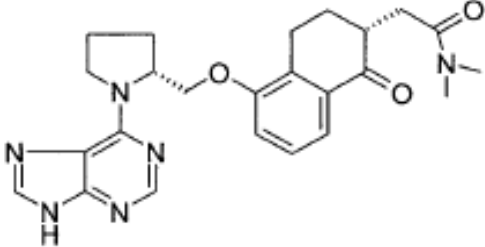
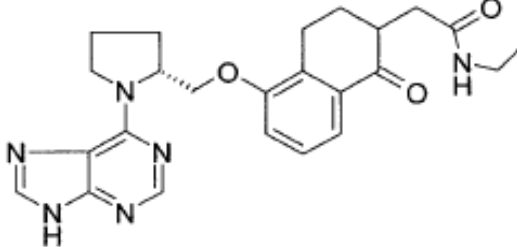
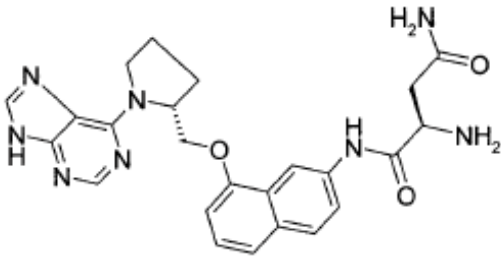
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A156"	 4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carboxi-(furan-2-ilmetil)-amida
"A157"	 Etiléster de ácido [(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carbonil)-amino]-acético
"A158"	 Acido [(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carbonil)-amino]-acético
"A159"	 1-furano-2-ilmetil-3-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-urea

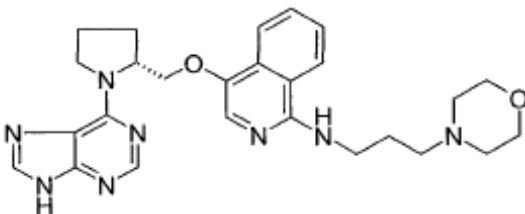
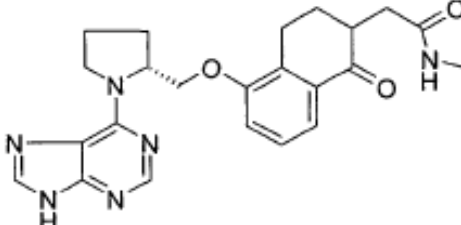
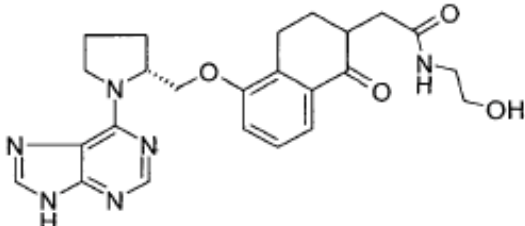
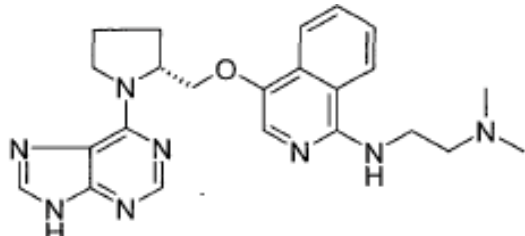
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A160"	 Metiléster de ácido (S)-4-benciloxicarbonilamino-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoil}-butírico
"A161"	 Tert.-butiléster de ácido ((S)-3-carbamoil-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoil}-propil)-carbámico
"A162"	 Tert.-butiléster de ácido ((R)-2-carbamoil-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoil}-etil)-carbámico

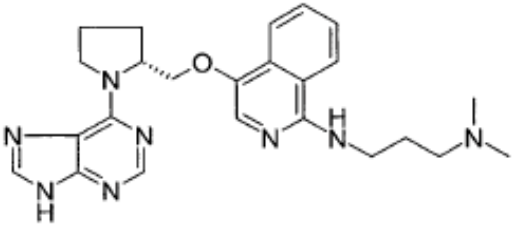
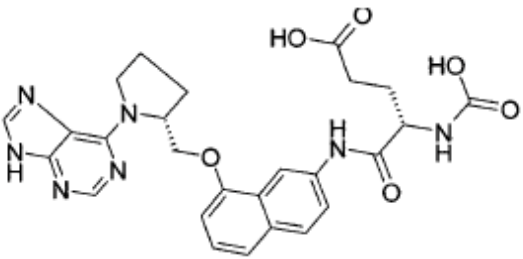
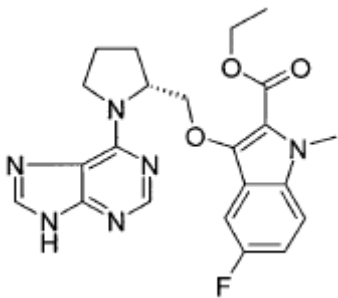
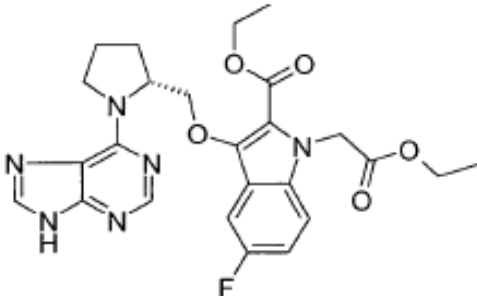
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A163"	 Tert.-butil éster de ácido ((S)-2-(1H-imidazol-4-il)-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoyl}-etil)-carbámico
"A164"	 (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-N-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-propionamida
"A165"	 (S)-2-amino-pentanocarboxi-5-amida-1-({8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-amida)

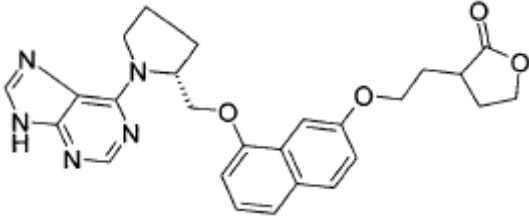
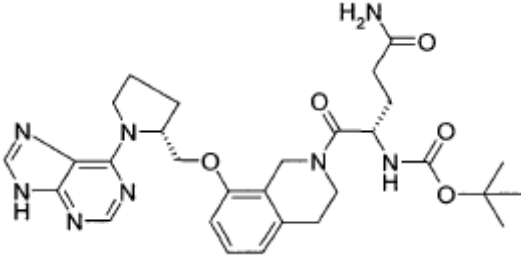
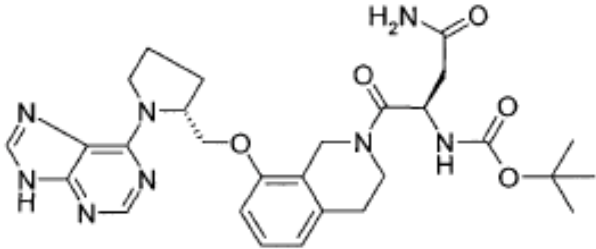
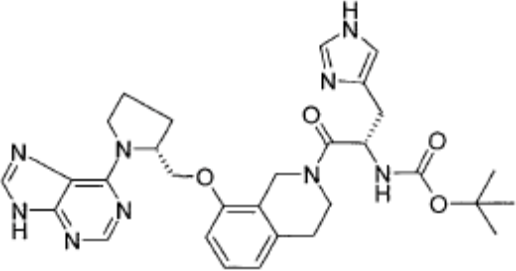
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A166"	 4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-carbaldehído
"A167"	 Tert.-butiléster de ácido [2-oxo-2-(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-il)-etil]-carbámico
"A168"	 2-amino-1-(4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-piperazin-1-il)-etanona
"A169"	 1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-pirrolidin-3-ol

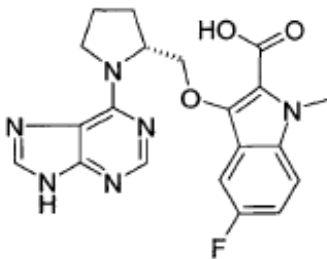
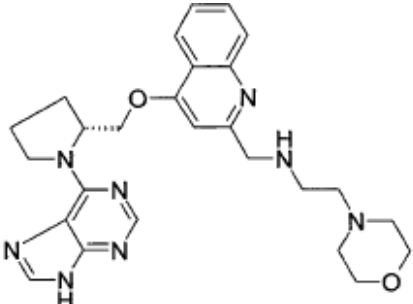
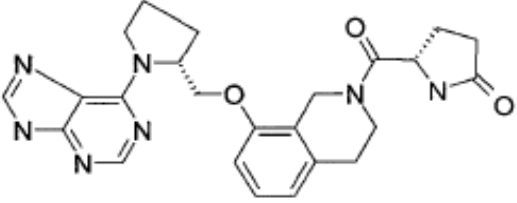
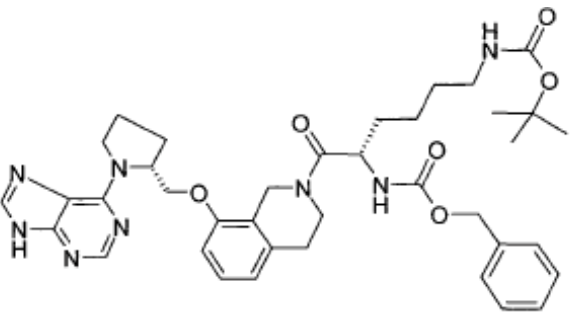
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A170"	 1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-azetidin-3-ol
"A171 "	 N-(1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-pirrolidin-3-il)-acetamida
"A172"	 (2-morfolin-4-il-etil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolin-1-il}-amina
"A173"	 N, N-dimetil-2-{1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida

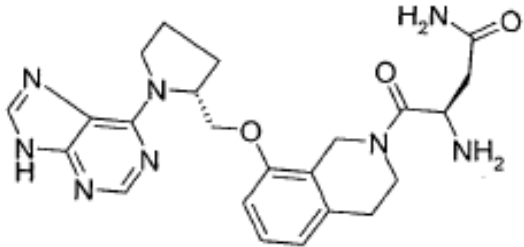
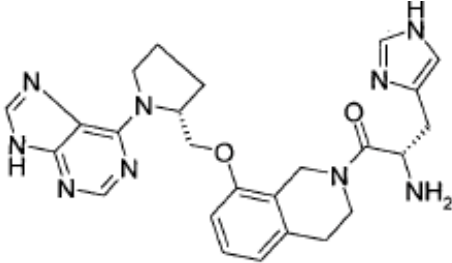
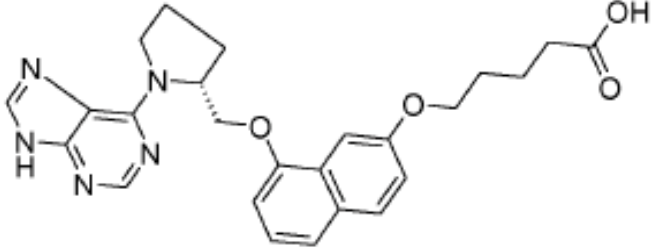
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A174"	 N, N-dimetil-2-((S)-1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il)-acetamida
"A175"	 N,N-dimetil-2-((R)-1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il)-acetamida
"A176"	 N-etil-2-{1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida
"A177"	 (R)-2-amino-N1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-il}-succinamida

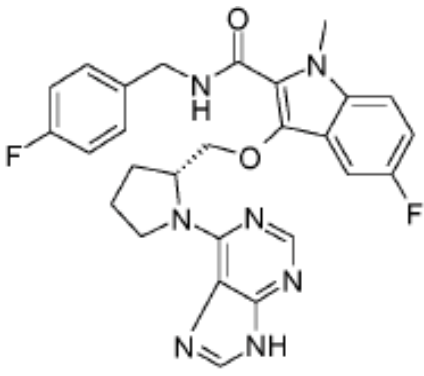
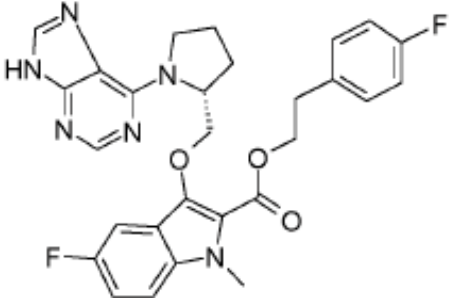
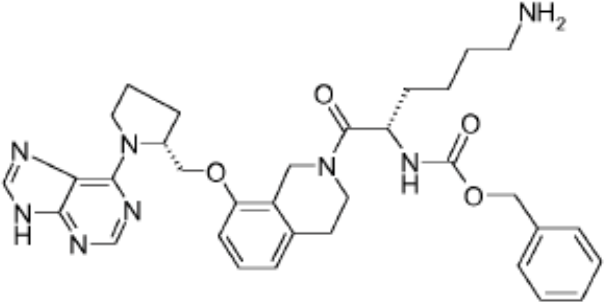
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A178"	 (3-morfolin-4-il-propil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolin-1-il}-amina
"A179"	 N-metil-2-{1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida
"A180"	 N-(2-hidroxi-etyt)-2-{1-oxo-5-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il}-acetamida
"A181"	 N,N-dimetil-N'-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolin-1-il}-etan-1,2-diamina

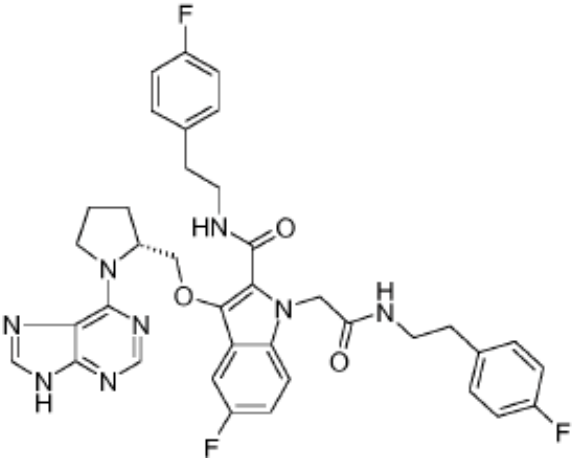
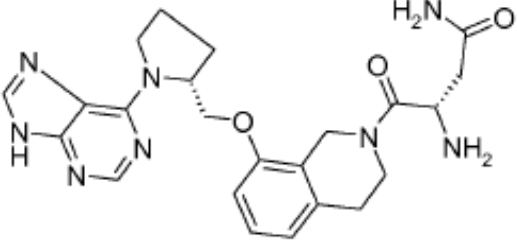
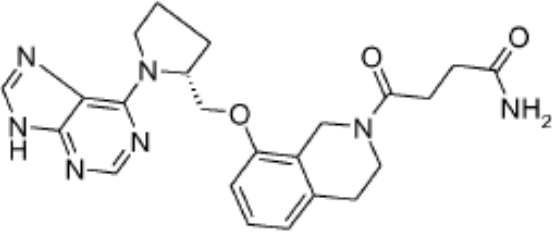
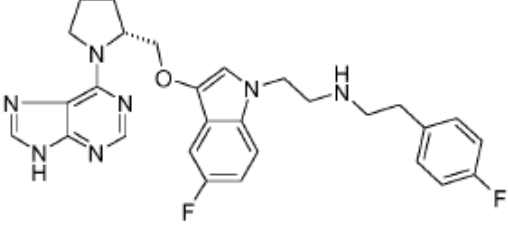
No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A182"	 N,N-dimetil-N'-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-isoquinolin-1-il}-propan-1,3-diamina
"A183"	 Acido (S)-4-carboxiamino-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ylmetoxi]-naftaleno-2-ilcarbamoyl}-butírico
"A184"	 Etiléster de ácido 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico
"A185"	 Etiléster de ácido 1-etoxicarbonilmetil-5-fluoro-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico

No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A186"	 3-(2-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-iloxi}-etil)-dihidro-furan-2-ona
"A187"	 Tert.-butiléster de ácido ((S)-3-carbamoi-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil}-propil)-carbámico
"A188"	 Tert.-butiléster de ácido ((R)-1-carbamoi-1-metil-2-oxo-2-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbámico
"A189"	 Tert.-butiléster de ácido ((S)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-2-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbámico

No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A190"	 Acido 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico
"A191"	 (2-morfolin-4-il-etil)-{4-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-quinolin-2-ilmetil}-amina
"A192"	 (S)-5-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil}-pirrolidin-2-ona
"A193"	 Tert.-butiléster de ácido ((S)-5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-6-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-hexil)-carbámico

No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A194"	 (R)-3-amino-4-oxo-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-2-ylmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-butiramida
"A195"	 (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-1-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propano-1-ona
"A196"	 Acido 5-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-naftaleno-2-iloxi}-pentanoico

No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A197"	 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxi-4-fluorobencilamida
"A198"	 2-(4-fluorofenil) etiléster de ácido 5-fluoro-1-metil-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxílico
"A199"	 Benciléster de ácido ((S)-5-amino-1-[8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-pentil)-carbámico

No. de compuesto	Nombre y/o estructura
"A200"	 5-fluoro-1-[[2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-metil]-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1H-indol-2-carboxi-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida
"A201"	 (S)-3-amino-4-oxo-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-butiramida
"A202"	 4-oxo-4-{8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-butiramida
"A203"	 [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-(2-{5-fluoro-3-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-indol-1-il}-etil)-amina

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas

las relaciones.

2. Fármacos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, así como dado el caso vehículos y/o sustancias auxiliares.

5 3. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1

así como sus sus sales, tautómeros y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de tumores, metástasis de tumor, enfermedades proliferativas de las células del mesangio, hemangioma, retinopatía proliferativa, artritis reumatoide, neovascularización aterosclerótica, psoriasis, neovascularización ocular, osteoporosis, diabetes y obesidad, leucemia linfoide y linfoma.

10

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la enfermedad de tumor es elegida de entre el grupo de

epitelio de placas, de la vejiga, del estómago, del riñón, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la laringe, de la próstata, de las tracto urogenital, del sistema linfático, de los pulmones, de la piel, leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmones, carcinoma de pulmón de célula pequeña, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de mama, leucemia mielótica aguda, leucemia mielótica crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin.

15

5. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inobjetables, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de tumores, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un compuesto del grupo de 1) moduladores de receptores estrogénicos, 2) moduladores de receptores androgénicos, 3) moduladores de receptores retinoides, 4) citotóxicos, 5) agentes antiproliferativos, 6) inhibidores de prenil-proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de HIV-proteasa, 9) inhibidores de transcriptasa inversa así como 10) otros inhibidores de angiogénesis.

20

6. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inobjetables para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de tumores, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo de 1) moduladores de receptores estrogénicos, 2) moduladores de receptores androgénicos, 3) moduladores de receptores retinoides, 4) citotóxicos, 5) agentes antiproliferativos, 6) inhibidores de prenil-proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de HIV-proteasa, 9) inhibidores de transcriptasa inversa así como 10) otros inhibidores de angiogénesis.

25

30